



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

---

**“FACTORES DE RIESGO Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN INFECCIÓN DE  
VÍAS URINARIAS CAUSADA POR BACTERIAS PRODUCTORAS DE  
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO: EXPERIENCIA DE CINCO  
AÑOS EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE TERCER NIVEL.”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

Realizada por:

**DRA. FRIDA OCHOA MONDRAGÓN**

Tutor:

**DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA**

Asesor metodológico:

**DRA. ERIKA RAMÍREZ CORTÉS**

**CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, JUNIO 2022.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**COLABORADORES:**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE**

DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA

**FIRMA:** \_\_\_\_\_

**INVESTIGADORES ASESORES**

DRA. ERIKA RAMÍREZ CORTÉS

**FIRMA:** \_\_\_\_\_

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

DRA. FRIDA OCHOA MONDRAGÓN

**FIRMA:** \_\_\_\_\_

## **AUTORIZACIONES**

---

**DR. ARMANDO ANAYA CORONA  
DIRECTOR MÉDICO  
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

---

**DR. MANUEL ENRIQUE SORIANO AGUILAR  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

---

**DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA  
TUTOR DE TESIS  
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

## **AGRADECIMIENTOS**

## ÍNDICE

RESUMEN.....	6
ABSTRACT .....	7
INTRODUCCIÓN .....	8
MARCO TEÓRICO .....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	26
JUSTIFICACIÓN.....	26
OBJETIVO GENERAL .....	27
<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i> .....	27
METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.....	28
<i>DISEÑO DE INVESTIGACIÓN</i> .....	28
POBLACIÓN .....	28
<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i> .....	28
<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i> .....	29
<i>CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</i> .....	29
<i>PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO</i> .....	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	31
RESULTADOS .....	32
DISCUSIÓN .....	36
CONCLUSIONES .....	39
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	40
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	41

## RESUMEN

**Introducción:** La infección de vías urinarias (IVU) es una de las principales enfermedades pediátricas. En los últimos años, debido al cambio en los patrones de resistencia antibiótica, han incrementado las infecciones por bacterias resistentes.

**Objetivos:** Identificar factores de riesgo para IVU por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y describir los patrones de resistencia antibiótica de los pacientes pediátricos hospitalizados por IVU en el Hospital Infantil Privado durante el periodo de 2017-2021.

**Metodología:** Estudio observacional, analítico y retrospectivo. Se incluyeron 129 pacientes (43 casos y 86 controles). Los datos se analizaron con SPSS versión 28.0.1.1, utilizando Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables discretas y t de Student para variables continuas; además de regresión logística binomial en búsqueda de factores de riesgo independientes. Se consideró significancia estadística con base en los intervalos de confianza dentro del 95% y un valor de  $p < .05$ .

**Resultados:** La proporción de mujeres a hombres fue de 3.6:1. El grupo etario predominante fue de 1 a 4 años. Se aislaron bacterias productoras de BLEE en 33.3% de los pacientes. Los factores de riesgo potenciales para IVU-BLEE fueron el antecedente de enfermedades ( $p < .021$ ), uso de tratamiento antibiótico en los últimos tres meses ( $p < .022$ ) y antecedente de cateterización vesical ( $p < .021$ ). Las IVUs recurrentes se identificaron como factor de riesgo independiente (OR .322, IC 95% .109-.951). Se aislaron con mayor frecuencia *E. coli* (80.6%), *K. pneumoniae* (3.9%) y *P. aeruginosa* (3.1%). Se observaron altas tasas de resistencia a nitrofurantoína y quinolonas en *E. coli* BLEE; y a  $\beta$ -lactámicos y nitrofurantoína en *K. pneumoniae* BLEE y no BLEE. Todas las cepas fueron sensibles a amikacina.

**Conclusiones:** Conocer los factores de riesgo y los patrones locales de resistencia, permite iniciar oportunamente un tratamiento antibiótico apropiado, y con ello, disminuir el riesgo de complicaciones, evitar el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro, reducir la resistencia antibiótica y los costos de atención médica.

## ABSTRACT

**Background:** Urinary tract infection (UTI) is one of the main pediatric diseases. In recent years, due to changes in antibiotic resistance patterns, infections by resistant bacteria have increased.

**Objectives:** To identify risk factors for UTI due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing bacteria and describe the antibiotic resistance patterns of pediatric patients hospitalized for UTI at the Hospital Infantil Privado during the 2017-2021 period.

**Methodology:** Observational, analytical and retrospective study. 129 patients (43 cases and 86 controls) were included. Data were analyzed with SPSS version 28.0.1.1, using Chi-square or Fisher's exact test for discrete variables and Student's t-test for continuous variables; in addition to binomial logistic regression in search of independent risk factors. Statistical significance was set at confidence intervals within 95% and a value of  $p < .05$ .

**Results:** The ratio of women to men was 3.6:1. The predominant age group was 1 to 4 years. ESBL-producing bacteria were isolated in 33.3% of the patients. Potential risk factors for ESBL-UTI were history of diseases ( $p < .021$ ), use of antibiotic treatment in the last three months ( $p < .022$ ), and history of bladder catheterization ( $p < .021$ ). Recurrent UTIs were identified as an independent risk factor (OR .322, 95% CI .109-.951). The most frequently isolated bacteria were *E. coli* (80.6%), *K. pneumoniae* (3.9%) and *P. aeruginosa* (3.1%). High rates of resistance to nitrofurantoin and quinolones were observed in ESBL *E. coli* strains; and to betalactams and nitrofurantoin in ESBL and non-ESBL *K. pneumoniae*. All strains were sensitive to amikacin.

**Conclusions:** Recognizing the risk factors and local patterns of resistance allows timely initiation of appropriate antibiotic treatment, and thereby reduce the risk of complications, avoid unnecessary use of broad-spectrum antibiotics, reduce antibiotic resistance and health care costs.



## **INTRODUCCIÓN**

La infección de vías urinarias (IVU) es una de las principales causas de morbilidad en niños y adolescentes. Esta se debe al crecimiento de microorganismos en el tracto urinario, tras la colonización por patógenos habitualmente bacterianos. (1)

La prevalencia varía según la edad, observando la mayoría de los casos en preescolares y escolares, con un segundo pico en adolescentes. Durante el primer año de vida es más común en niños, con un aumento progresivo de la incidencia en niñas, siendo más frecuente en ellas a partir del año de edad.

Las enterobacterias son los principales patógenos responsables de las infecciones de vías urinarias (IVUs). En la última década, se ha registrado un cambio en los patrones de resistencia antibiótica de estas bacterias, principalmente debido al uso indiscriminado de antibióticos, ocasionando un incremento en la prevalencia IVUs causadas por microorganismos con múltiple resistencia antibiótica.

## MARCO TEÓRICO

### DEFINICIÓN

Se define como infección de vías urinarias a la presencia de bacteriuria significativa, sintomática o no, tras la colonización y multiplicación de microorganismos en el tracto urinario.

Para fines prácticos, esta entidad se clasifica según su localización anatómica, síntomas acompañantes, número de episodio y gravedad. Estas clasificaciones se detallan en la Tabla 1. La localización y gravedad son considerados como los factores más relevantes para el tratamiento agudo. (2)

**Tabla 1.** Clasificaciones de IVU.

<b>Clasificación</b>	<b>Definición</b>
<b>Localización anatómica</b>	
- Infección de vías urinarias altas	Infección que involucra a los riñones (pielonefritis) y/o los uréteres
- Infección de vías urinarias bajas	Infección localizada a la vejiga (cistitis) y/o uretra
<b>Signos y síntomas</b>	
- Bacteriuria asintomática	Bacteriuria significativa sin signos o síntomas de infección de vías urinarias
- IVU sintomática	IVU asociada a fiebre (temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) y/o síntomas urinarios
<b>Gravedad</b>	
- IVU complicada	IVU en neonatos; masa abdominal y/o en vejiga; anomalías renales y del tracto urinario; urosepsis, choque séptico; aislamiento de microorganismos atípicos; curso clínico atípico, incluida la falta de respuesta clínica al tratamiento antibiótico en 72 horas; y absceso renal
- IVU no complicada	IVU en un paciente con morfología y función del tracto urinario normales, función renal normal y sistema inmune competente
<b>Episodio</b>	
- Primera infección	IVU en paciente sin antecedente de episodios previos
- Infección recurrente	IVU sintomática posterior a la resolución de un episodio previo, después de un tratamiento adecuado

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Las infecciones de vías urinarias se encuentran dentro de las primeras 10 causas de morbilidad en la población pediátrica. A nivel mundial afectan alrededor del 1.7% de los niños y el 8.4% de las niñas menores de 7 años. (3) En el año 2020 en México, esta patología se ubicó dentro de las primeras cinco causas de enfermedad de la población de 0 a 19 años. (4)

La incidencia varía según la edad y el sexo. Se ha observado una presentación bimodal, con un pico inicial en el primer año de vida, y un segundo entre los 2 y 4 años. (5) En nuestro país, de los 426,054 casos de IVU registrados en el 2020, alrededor del 48% se presentó en la población de 15 a 19 años, y el 21% en el grupo de 5 a 9 años. (4)

Durante el primer año de vida, la mayoría de los casos se registran en el género masculino; esta tendencia es más evidente en lactantes febriles en los primeros dos meses de vida, donde se ha reportado una incidencia aproximada del 20% en los niños no circuncidados, comparada con el 5% de las niñas de la misma edad. (5) Después del primer año de vida, la incidencia se invierte, reportándose en la etapa prepuberal 3% en niñas y 1% en niños. (6)

De igual forma, se ha observado variabilidad en la prevalencia de IVU con respecto a la raza, siendo dos a cuatro veces mayor en niños hispanicos y de raza blanca, comparados con los de raza negra. (5)

La tasa de recurrencia de IVU es de aproximadamente 30 a 50%, siendo más frecuente en niñas. Se estima que el riesgo de recurrencia dentro de los primeros 6 a 12 meses posteriores al primer episodio de IVU es alrededor del 12 al 30%. (7)

## **ETIOLOGÍA**

La mayoría de las infecciones de vías urinarias en la edad pediátrica son causadas por bacterias Gram negativas, que provienen del microbiota intestinal. *Escherichia coli* (*E. coli*) es el uropatógeno más frecuente, responsable de aproximadamente 85 a 90% de los casos de IVU en esta población. (7)

Otras bacterias Gram negativas causantes de IVU son *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia spp.* *Proteus mirabilis* es más común en niños que en niñas, especialmente después de los 6 meses de edad. (8) Con menor frecuencia, se aíslan microorganismos Gram positivos, como *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus spp.*, y *Staphylococcus aureus*. (9)

La IVU adquirida por vía hematogena es más común en neonatos y niños con inmunodeficiencias. Puede estar ocasionada por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Salmonella* (no tifoidea). (5)

En niños con anomalías anatómicas, funcionales o neurológicas del tracto urinario, pueden aislarse microorganismos como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridians* y *Streptococcus agalactiae*. (5)

Algunos virus, como adenovirus, enterovirus, echovirus y coxsackievirus, pueden ocasionar infección de vías urinarias. El virus BK y adenovirus pueden causar cistitis hemorrágica, particularmente en niños sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o receptores de trasplante de órganos sólidos. (5)

En pacientes portadores de catéteres urinarios, con anomalías del tracto urinario o antecedente de uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, las infecciones de vías urinarias suelen ser ocasionadas por hongos, como *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans* o *Aspergillus spp.* (5)

## **FISIOPATOLOGÍA**

La infección de vías urinarias se genera principalmente por dos vías: ascendente y hematogena. La vía ascendente es la más común; por esta vía, bacterias que habitualmente provienen del tracto gastrointestinal, colonizan el área periuretral y migran

de manera retrógrada a través de la uretra, hasta la vejiga o el tracto urinario superior, en donde se adhieren y proliferan, generando una respuesta inflamatoria. (7) La vía hematológica es más frecuente en neonatos o niños inmunocomprometidos. Se estima que alrededor del 5% de los menores de 12 meses que presentan una IVU, cursan simultáneamente con bacteriemia. La diseminación hematológica de la infección puede ocasionar urosepsis, o en menor frecuencia, meningitis. (10)

Una vez dentro del tracto urinario, las bacterias establecen la infección a través de diversos mecanismos, entre los que se encuentran fimbrias que facilitan la adhesión a las células uroteliales, la motilidad mediada por flagelos, la resistencia a las defensas antibacterianas y otras estrategias de adaptación. (8)

Los uropatógenos poseen factores de virulencia que les confieren una mayor habilidad para invadir y colonizar el tracto urinario. Entre ellos se han identificado  $\alpha$ -hemolisina, hemaglutinina M, endotoxinas, factor necrotizante citotóxico 1, antígeno capsular K, una pared celular rígida, capacidad de resistencia sérica debido a la proteína de membrana externa TraT, aerobactina que favorece el crecimiento quelando el hierro y su capacidad adhesiva. (5)

En cepas uropatógenas de *E. coli*, la respuesta inflamatoria se desencadena después de la adhesión de la bacteria a las células uroteliales mediada por la unión de fimbrias P a los receptores de glicolípidos, lo que lleva a la activación de los receptores tipo Toll, principalmente de tipo 4. Al activarse estos receptores, se liberan citocinas proinflamatorias y quimiocinas, que promueven el reclutamiento de neutrófilos. Estos mecanismos determinan los signos y síntomas de la IVU. La infección estimula la producción de interleucina 8 por las células uroteliales, atrayendo neutrófilos y ocasionando piuria. Las células del urotelio secretan además interleucina 6, la cual activa la producción de proteína C reactiva (PCR) y estimula la producción de IgA. (8)

Los macrófagos, células dendríticas y células T que se encuentran en el intersticio del tracto urinario inducen inflamación por medio del reclutamiento y activación de

neutrófilos, y la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que resulta en la muerte de los patógenos. (7)

## **CUADRO CLÍNICO**

Las manifestaciones clínicas en la población pediátrica varían con la edad y pueden ser inespecíficas, especialmente en niños pequeños. En el periodo neonatal los signos y síntomas suelen ser vagos. De tal manera, los recién nacidos pueden presentar fiebre o hipotermia, anorexia, mala succión, vómito, irritabilidad, poca ganancia de peso o ictericia prolongada. (5) En este grupo de edad, existe mayor probabilidad de bacteriemia y sepsis, así como una mayor tasa de mortalidad, la cual se estima alrededor del 10%. (8)

En niños entre 3 meses y 2 años de edad, la fiebre es el signo más común, y en ocasiones, la única manifestación clínica. Alrededor del 7% de los lactantes febriles sin un foco evidente presentan IVU (11). Se ha observado que la prevalencia de IVU es mayor en niños con temperatura  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  que en los que presentan temperaturas menores (5). Otras manifestaciones no específicas, como hiporexia, vómito, dolor abdominal y deshidratación, suelen presentarse asociadas a la fiebre. (8)

Después de los 2 años de edad se identifican signos y síntomas más específicos. Entre los 2 y 5 años de edad, las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre y dolor abdominal. A partir de los 5 años, los niños suelen ser capaces de referir síntomas urinarios; usualmente manifiestan disuria, polaquiuria, urgencia miccional, dolor en flancos o región suprapúbica, incontinencia y dolor en el ángulo costovertebral. (8) La IVU es la causa más frecuente de hematuria en la edad pediátrica. (12)

La guía para el diagnóstico y tratamiento de IVU en menores de 16 años del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), describe los signos y síntomas de IVU más comunes por grupo etario, que se resumen en la Tabla 2. (13)

**Tabla 2.** Signos y síntomas en niños con IVU.

Grupo de edad		Signos y síntomas		
		Más común → Menos común		
<3 meses		Fiebre Vómito Letargia Irritabilidad	Hiporexia Poca ganancia de peso	Dolor abdominal Ictericia Hematuria Orina fétida
>3 meses	Etapa preverbal	Fiebre	Dolor abdominal Dolor en fosa renal Vómito Hiporexia	Letargia Irritabilidad Hematuria Orina fétida Poca ganancia de peso
	Etapa verbal	Polaquiuria Disuria	Micción disfuncional Cambios en la continencia Dolor abdominal Dolor en fosa renal	Fiebre Malestar general Vómito Hematuria Orina fétida Orina turbia

Modificado de: Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Oct. (NICE Clinical Guidelines, No. 54.)

Asimismo, el cuadro clínico nos puede orientar al sitio del tracto urinario donde se localiza la infección. La uretritis puede manifestarse con disuria, sin polaquiuria o urgencia urinaria. Otros datos que sugieren infección del tracto urinario inferior es la aparición de enuresis nocturna de recién inicio, hematuria y dolor en región suprapúbica. Síntomas típicos de cistitis, como polaquiuria, urgencia, disuria y orina turbia, son más frecuentes en las adolescentes. (8) Los casos de pielonefritis suelen presentarse con síntomas sistémicos, entre ellos, fiebre, escalofríos, vómito, malestar general, dolor en flancos, lumbalgia y dolor en el ángulo costovertebral. (11)

## DIAGNÓSTICO

Un diagnóstico certero y oportuno es esencial para establecer el tratamiento adecuado y prevenir complicaciones posteriores. El diagnóstico de IVU se establece con base en la historia clínica, exploración física y un examen urinario positivo (análisis de orina y cultivo).

## Uroanálisis

Es importante una evaluación cuidadosa de los antecedentes y factores de riesgo, complementando con la presentación clínica y los hallazgos a la exploración física, para discriminar a los niños que no requieren más estudios, con el objetivo de evitar exponerlos a procedimientos innecesarios.

En lactantes y niños febriles de 2 a 24 meses de edad, la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de IVU inicial de la American Academy of Pediatrics (AAP), sugiere la búsqueda intencionada de factores de riesgo para IVU, para determinar qué pacientes ameritan complementación diagnóstica con exámenes de laboratorio. (14) Los factores de riesgo se describen en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Probabilidad de IVU en lactantes febriles de acuerdo al número de hallazgos presentes.

PARÁMETRO	VALOR
<b>Niñas</b>	
Factores de riesgo individuales	Raza blanca Edad <12 meses Temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ Fiebre $\geq 2$ días Ausencia de otra fuente de infección
Probabilidad de infección de vías urinarias	No. de factores de riesgo presentes
$\leq 1\%$	No más de 1
$\leq 2\%$	No más de 2
<b>Niños</b>	
Factores de riesgo individuales	Raza no negra Temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ Fiebre $\geq 24$ horas Ausencia de otra fuente de infección
Probabilidad de infección de vías urinarias	No. de factores de riesgo presentes
$\leq 1\%$	Para niños circuncidados, no más de 2. En niños no circuncidados, la probabilidad de IVU es mayor al 1%, incluso sin otro factor de riesgo.
$\leq 2\%$	Para niños circuncidados, no más de 3. En niños no circuncidados, no se requieren factores adicionales.

Modificado de: Eric Balighian, Michael Burke; Urinary Tract Infections in Children. *Pediatr Rev* January 2018; 39 (1): 3–12.  
<https://doi.org/10.1542/pir.2017-0007>



Un análisis que demuestre datos de inflamación en la orina (esterasa leucocitaria, piuria) y el crecimiento bacteriano en el cultivo, son esenciales para establecer el diagnóstico de IVU. (11)

El método de colección de muestra de orina difiere según la capacidad de control de esfínteres. En niños con control de esfínteres, la mayoría de las guías sugiere obtener la muestra por chorro medio de orina. (2,13,15,16) Los métodos invasivos (cateterización vesical o punción suprapúbica) están indicados en los casos donde no pueda obtenerse muestra por colección de chorro medio de orina y en niños sin control de esfínteres. La AAP sugiere la cateterización vesical o punción suprapúbica (PSP) como los métodos de elección en niños menores a 2 años de edad. Entre estos métodos, se recomienda la cateterización vesical sobre la PSP, ya que es un procedimiento menos doloroso, y cuenta con sensibilidad del 95% y especificidad del 99%. (14) Las guías del NICE proponen la toma de muestra de orina con bolsa recolectora como alternativa, sin embargo, debido al alto índice de falsos positivos (88%) y tasa de contaminación (entre 50 a 60%), se recomienda únicamente para descartar una IVU basada en el análisis de orina, pero no para hacer el diagnóstico. (2,14–16)

El análisis de orina tiene el objetivo de detectar datos de inflamación e infección, a través de nitritos y esterasa leucocitaria (EL), y el examen microscópico en búsqueda de leucocitos y bacterias. Los nitritos representan la conversión de nitrato por bacterias Gram negativas y tiene una alta especificidad (98%) para IVU. Sus principales limitaciones son que los resultados suelen ser negativos cuando la vejiga se vacía con frecuencia (ya que se requieren hasta cuatro horas para que las bacterias reduzcan el nitrato a nitrito) o si el patógeno subyacente no los produce, como es el caso de los Gram positivos y algunos Gram negativos, como *Pseudomonas spp.* (5) La EL es un marcador indirecto de piuria, tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 78% para IVU. Existen otras condiciones diferentes a IVU en las que se detecta EL, como enfermedad de Kawasaki, glomerulonefritis, nefritis intersticial aguda, apendicitis o incluso tras el ejercicio intenso, por lo que no se considera un marcador específico. (14) Los leucocitos presentes en la orina en el examen microscópico son un indicador útil de la inflamación

asociada con la IVU; se considera piuria significativa para IVU a la presencia de  $\geq 10$  leucocitos/mm<sup>3</sup> en orina no centrifugada o  $\geq 5$  leucocitos/campo en orina centrifugada. El hallazgo de bacteriuria junto con la tinción Gram de la orina, son confiables para el diagnóstico de IVU. La bacteriuria y piuria en conjunto poseen un valor predictivo positivo para IVU de hasta 84%. (9)

El urocultivo es el estándar de oro para el diagnóstico de IVU. La muestra para cultivo, idealmente, debe obtenerse previo al inicio de los antibióticos. Las recomendaciones del consenso suizo sobre infecciones del tracto urinario en niños, mencionan que está indicado solicitar un cultivo de orina en los siguientes casos:

- Todos los niños con edad  $\leq 90$  días y sospecha de IVU/fiebre sin foco infeccioso
- Niños  $>90$  días con sospecha clínica de pielonefritis aguda y resultado positivo de tira reactiva (esterasa leucocitaria/nitritos) y/o a la microscopía (piuria)
- Todos los niños con mal estado general o alta sospecha de enfermedad bacteriana grave
- Todos los niños con IVU recurrente y condiciones subyacentes (anomalías congénitas de los riñones y el tracto urinario, reflujo vesicoureteral grado IV o V)
- Niños en cuyos signos y síntomas clínicos no concuerden con el resultado del análisis por tira reactiva/microscopía (17)

La definición de bacteriuria significativa por urocultivo difiere entre las guías internacionales. La AAP define como urocultivo positivo al crecimiento bacteriano de por lo menos 50,000 UFC/ml en una muestra obtenida por sonda urinaria o punción suprapúbica, y valores a partir de 10,000 UFC/ml, asociados a síntomas y la evidencia de inflamación en la orina (piuria), para los casos donde los laboratorios no especifiquen la cuenta de colonias entre 10,000 y 100,000 UFC/ml. (18) En otras guías, el punto de corte varía según el método de colección de la muestra de orina, y se especifica que el desarrollo de más de una bacteria se considera contaminación. En muestra de orina por chorro medio, se considera positivo el crecimiento  $\geq 100,000$  UFC/ml; a través de sonda vesical,  $\geq 50,000$  UFC/ml; y por punción suprapúbica, cualquier crecimiento bacteriano.

(15,16) Las guías de la Asociación Europea de Urología/Sociedad Europea de Urología Pediátrica (EAU/ESPU, por sus siglas en inglés) difieren, considerando significativo el crecimiento  $\geq 1,000-50,000$  UFC/ml en muestras por cateterización vesical; y por orina de chorro medio,  $\geq 10,000$  UFC/ml con síntomas de IVU y  $\geq 100,000$  UFC/ml sin síntomas asociados. (2) El consenso suizo (CS) recomienda definir positivo un urocultivo de muestra obtenida por cateterización vesical si reporta crecimiento  $\geq 10,000$  UFC/ml, independientemente de las manifestaciones clínicas. (17)

Se considera bacteriuria asintomática al crecimiento significativo de bacterias en la orina, sin síntomas clínicos asociados. Su incidencia en la edad pediátrica se estima alrededor de 1% a 3%. En el análisis de orina no se observa piuria, a pesar del urocultivo positivo. Generalmente, resuelve espontáneamente en algunos meses o un par de años. Debido a que no existe riesgo de daño renal, no está indicado el tratamiento en pacientes sanos, porque promueve la resistencia antibiótica e incrementa el riesgo para presentar una IVU sintomática. (7)

Estudios adicionales, como biometría hemática y química sanguínea, no están indicados de rutina. La valoración de la función renal deberá realizarse únicamente en casos de IVU complicada o recurrente, si se ha recibido tratamiento con aminoglucósidos por más de 48 horas, o ante sospecha de cicatrices renales. (5,15) Los reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, procalcitonina), pueden ser de utilidad para diferenciar entre pielonefritis aguda (PNA) o una infección del tracto urinario inferior. La proteína C reactiva es de utilidad para descartar PNA cuando sus valores son bajos ( $< 2$  mg/dL), debido a su alto valor predictivo negativo; sin embargo, no es eficaz para el diagnóstico por su baja especificidad. La procalcitonina ( $\geq 0,5$  ng/ml) se considera un mejor parámetro para predecir PNA, así como un posible predictor de cicatrización renal tardía. (16) La toma de hemocultivos deberá reservarse para pacientes con sospecha de urosepsis o bacteriemia, con apariencia tóxica o inestabilidad hemodinámica. (2,5,15,16) El CS recomienda solicitar hemocultivo a los pacientes que iniciarán tratamiento antibiótico intravenoso, previo a la administración; y obtener perfil

de sepsis (cultivo y análisis de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo) en neonatos y niños con mal estado general. (17)

### **Estudios de imagen**

La finalidad de realizar estudios de imagen en los niños con IVU es identificar factores de riesgo o anomalías del tracto urinario que pueden modificarse, para disminuir el riesgo de IVU recurrente y la cicatrización renal subsecuente. En el pasado, solían recomendarse para todos los niños con IVU. Actualmente, la mayoría de las guías internacionales sugiere realizar estos estudios en situaciones específicas, tomando en cuenta la seguridad, el costo y la precisión del procedimiento.

El ultrasonido renal y de vías urinarias es un estudio no invasivo, de bajo costo y sin riesgo de exposición a radiación. Es útil para descartar anomalías anatómicas e hidronefrosis o hidrouréter, que son hallazgos sugestivos de reflujo vesicoureteral (RVU), (10) y además, permite identificar complicaciones como piodonefrosis, abscesos renales o perirrenales. Sin embargo, es menos confiable para diagnosticar pielonefritis aguda, cicatrices renales y RVU. (16)

El cistoureterograma miccional (CUGM) consiste en administrar un medio de contraste a la vejiga, a través de una sonda urinaria, y por medio de fluoroscopia, evaluar el llenado y vaciado de la vejiga, e identificar reflujo hacia los uréteres. (10) Se considera el estándar de oro para diagnosticar y clasificar el grado de RVU. Adicionalmente, puede ser útil para identificar valvas uretrales posteriores, ureteroceles, uropatías obstructivas y otras alteraciones de la vejiga, uretra y uréteres, así como para excluir la presencia de disfunción vesical o vejiga neurogénica. (5,16) Las limitaciones de este estudio incluyen su costo, la exposición a radiación (equivalente a 40-50 radiografías de tórax o cuatro meses de radiación de fondo natural), que puede ser molesto para los niños, y en bajo grado, el riesgo para desarrollar una IVU, por lo que sus indicaciones son limitadas. (8,15)

La gammagrafía renal con tecnecio 99m-ácido dimercaptosuccínico (<sup>99m</sup>Tc-DMSA) es el estándar de oro para identificar pielonefritis aguda y cicatrices renales, dependiendo el momento en el que se realice. Al momento de la infección aguda, la disminución en la captación del isótopo en un área focal, con un contorno renal conservado, es indicativo de pielonefritis aguda, mientras que, si se realiza 4 a 6 meses después de la infección, puede determinar la presencia cicatrices renales, al observar un área sin captación del isótopo. (5,15,16) Al ser un estudio costoso, de mayor duración, con exposición a radiación, necesidad de sedación en niños pequeños y que requiere un acceso intravenoso y equipo especial, sus indicaciones suelen ser restringidas. (16)

Las recomendaciones de las guías internacionales, sobre estudios de imagen en niños con IVU, se resumen en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Recomendaciones de estudios de imagen en niños con IVU.

Guía	Estudio de imagen		
	USG-RVU	CUGM	99mTc-DMSA
<b>AAP</b>	Todos los niños	Niños con USG-RVU con hallazgos sugestivos de RVU o uropatía obstructiva	No emite recomendación
<b>CPS (Canadá)</b>	Todos los niños <2 años, después de la primera IVU	En todos los niños con USG-RVU anormal Niños <2 años con IVU recurrente	Sólo si el diagnóstico de IVU es dudoso
<b>EAU/ESPU</b>	Todos los niños <6 meses: durante la fase aguda, en caso de IVU atípica o recurrente, si no, en los próximos 6 meses >6 meses-3 años: Sólo en caso de IVU atípica o recurrente	Todos los niños <1 año >1 año sin control de esfínteres (en niños sólo si IVU recurrente) Alternativa: 99mTc-DMSA	Alternativa al CUGM (método de arriba hacia abajo) dentro de 1-2 meses de la infección
<b>NICE</b>	Todos los <2 años con primera IVU febril, durante la fase aguda o dentro de las próximas 2 semanas	<3 años: en caso de IVU atípica o recurrente >3 años: sólo en caso de IVU recurrente	<6 meses: en caso de IVU atípica o recurrente 6 meses-3 años: considerarlo en caso de dilatación en USG, flujo urinario disminuido, infección por bacterias

			distintas a <i>E. coli</i> y antecedentes familiares de RVU
<b>CS (Suiza)</b>	Todos los niños, después del primer episodio de pielonefritis Durante la fase aguda si: PNA atípica o recurrente	Niños <3 años: CAKUT y/o dilatación de tracto urinario en el USG, flujo urinario disminuido, falta de respuesta al tratamiento antibiótico adecuado a las 48 horas, incremento en la creatinina, alteración electrolítica o hipertensión arterial, pielonefritis recurrente (2 o más episodios)	Considerarla dependiendo de los hallazgos en USG-RVU y CUGM, y después de una valoración interdisciplinaria (nefrología/urología pediátrica)

AAP: American Academy of Pediatrics, CPS: Canadian Paediatric Society, EAU/ESPU: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology, NICE: National Institute for Health and Care Excellence, CS: Consenso Suizo .

## TRATAMIENTO

Los objetivos principales de instaurar un tratamiento oportuno y certero en niños con IVU son resolver la infección aguda, prevenir la bacteriemia (sobre todo en los <2 meses de edad), reducir la probabilidad de afección renal y disminuir el riesgo de daño renal. (2,8,14,16)

Los antibióticos son considerados la piedra angular del tratamiento de la IVU. Su uso innecesario tiene consecuencias negativas, de las cuales la más preocupante es la promoción de la resistencia antibiótica. Por esto, la decisión de iniciar un tratamiento empírico debe basarse en la sospecha clínica junto con un análisis de orina positivo, y deberá adaptarse a la edad, gravedad y localización de la infección, tolerancia a la vía oral y los patrones de resistencia antibiótica local, y posteriormente, ajustarse con base en la susceptibilidad reportada en el urocultivo. (8,16,17)

La vía de administración de los antibióticos debe elegirse de acuerdo al contexto clínico y antecedentes del paciente. Los antibióticos orales se considera igual de efectivos que lo administrados por vía parenteral; su uso está indicado en niños >3 meses, clínicamente estables, con tolerancia a la vía oral y sin antecedentes de anomalías del

tracto urinario o IVU complicada. (14,15) En lactantes <3 meses, niños críticamente enfermos o con datos de infección grave, inmunocomprometidos, con intolerancia a la vía oral, antecedentes de anomalías del tracto urinario, falta de respuesta a los antibióticos orales o que no pueda asegurarse el cumplimiento del tratamiento, está indicada la hospitalización y tratamiento por vía parenteral. (2,11,12,15,16) El tratamiento puede completarse con antibióticos vía oral, realizando el cambio si hay tolerancia a la vía oral y el paciente ha permanecido sin fiebre por lo menos durante 24 horas. (5)

La selección del antibiótico debe estar guiada por los reportes de resistencia antibiótica local, costo, disponibilidad del medicamento, y en caso de antecedente de IVU, el patrón individual de sensibilidad. (11) Al elegir un antibiótico empírico debemos asegurarnos que proporciona una cobertura adecuada para bacilos Gram negativos (especialmente *E. coli*) y cocos Gram positivos, y deberán evitarse aquellos medicamentos con resistencias  $\geq 10$ -15%. (5,12) El tratamiento debe ajustarse una vez obtenido el reporte de sensibilidad del urocultivo, al antibiótico de menor espectro. (2,10,15-17)

La duración del tratamiento dependerá de las condiciones clínicas, el sitio del tracto urinario que está afectado y la gravedad de la infección. La mayoría de las guías coincide en que esquemas de 7 a 14 días son ideales para tratar los casos de IVU febril. (2,14-16) El tratamiento antibiótico por 7 a 10 días se recomienda por las guías NICE y el CS. (17,19) En casos de cistitis, se ha observado que los esquemas cortos son igual de efectivos que los de mayor duración, por lo que se prefieren cursos de antibióticos de 3 días (2 a 4 días, según las guías de la Canadian Paediatric Society). (15,17,20)

## **COMPLICACIONES**

Las complicaciones agudas más frecuentes de las IVUs incluyen deshidratación, alteraciones electrolíticas y crisis febriles. Dentro de los desequilibrios electrolíticos y ácido-base, la hiponatremia, acidosis metabólica e hiperkalemia, son los más frecuentes. (5)

En algunos casos se presenta lesión renal aguda (LRA) debida a deshidratación o administración de antiinflamatorios no esteroideos. Otros factores que favorecen el desarrollo de LRA son el daño ocasionado por el proceso inflamatorio de la PNA, anomalías congénitas del tracto urinario y el uso de antibióticos nefrotóxicos. (5,7)

La complicación más importante a largo plazo es la cicatrización renal. Esta se debe al daño que ocasiona la respuesta inflamatoria ante una IVU al tejido renal circundante, ocasionando isquemia tisular, muerte de las células tubulares y lesión por reperfusión, con posterior fibrosis y cicatrización, mediada principalmente por macrófagos. (7) La prevalencia reportada de cicatrización renal después de la primera IVU febril es del 15%. (21) Se ha observado que el 5% de las niñas y 13% de los niños desarrollan cicatrices renales después del primer episodio sintomático de pielonefritis. (5) El retraso en el tratamiento antibiótico incrementa el riesgo de cicatrización renal hasta 74%. (7) Otros factores predisponentes son el RVU de alto grado, obstrucción del tracto urinario, mayor número de episodios de pielonefritis, menor edad (en especial los primeros dos años de vida) y la virulencia bacteriana. (5)

Existen tres secuelas importantes de la cicatrización renal: disminución de la función renal, hipertensión y complicaciones en el embarazo. (3) Se ha reportado que aproximadamente el 10% de los niños con cicatrices renales desarrollan hipertensión arterial en la adolescencia o adultez temprana. Además, la insuficiencia renal y enfermedad renal terminal pueden ser consecuencias a largo plazo de la cicatrización renal. (5)

## **RESISTENCIA ANTIBIÓTICA**

Actualmente, la resistencia antibiótica es considerada un problema de salud pública a nivel mundial. Está descrito que las infecciones resistentes a antibióticos tienen el doble de probabilidades de asociarse a una mayor morbilidad y mortalidad. (22)



La resistencia antibiótica adquirida ocurre principalmente a través de la transmisión horizontal de genes y mutaciones del ADN cromosómico bacteriano, y puede ser temporal o permanente. (23)

Según las definiciones estandarizadas internacionalmente para la resistencia adquirida (24), los diferentes patrones de resistencia que se encuentran en las bacterias resistentes a antibióticos asociadas a la atención médica son:

- Multidrogo-resistente (MDR): microorganismo resistente al menos a un agente antimicrobiano en tres o más categorías de antibióticos diferentes.
- Ampliamente resistente (XDR): resistencia al menos a un agente en todas las categorías antimicrobianas, excepto a una o dos de ellas.
- Pandrogo-resistente (PDR): microorganismo resistente a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianas.

Se reconocen cuatro principales mecanismos de resistencia antibiótica (23,25):

1. Limitación de la absorción de medicamentos: se lleva a cabo a través de elementos que limitan la entrada de los antibióticos, como la membrana de lipopolisacáridos (LPS), que les confiere a las bacterias Gram negativas resistencia contra un amplio grupo de antibióticos, cambios en los canales de porinas, o la formación de biopelículas bacterianas. Este mecanismo no es tan prevalente en las bacterias Gram positivas.
2. Modificación del blanco del antibiótico: los cambios en los sitios blanco disminuyen o inhiben la unión de los antibióticos y, por lo tanto, su actividad contra las bacterias.
3. Inactivación del fármaco: ocurre mediante la degradación del antibiótico por enzimas hidrolíticas (como las betalactamasas), o por modificación mediante la transferencia de un grupo químico (comúnmente acetilo, fosforilo y adenilo) al medicamento.
4. Expulsión activa del medicamento: el antibiótico se expulsa fuera de las bacterias, a través de bombas transmembrana. Entre las cinco familias de bombas, la superfamilia facilitadora principal, mayoritariamente presente en Gram positivos,

y la familia de resistencia-nodulación-división celular, característica de Gram negativos, se asocian principalmente con resistencia antibiótica.

Las betalactamasas son enzimas que inactivan a los antibióticos betalactámicos al hidrolizar un sitio específico del anillo betalactámico, ocasionando su apertura, e impidiendo la unión con las proteínas de unión a penicilinas. La producción de estas enzimas es el mecanismo de resistencia más común utilizado por las bacterias Gram negativas contra los betalactámicos, y el más importante contra la penicilina y cefalosporinas. (23) Si las betalactamasas confieren resistencia a cefalosporinas de última generación, se denominan betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Las bacterias portadoras de BLEE son resistentes a penicilinas, cefalosporinas de primera a tercera generación y aztreonam, y generalmente susceptibles a las cefamicinas (cefoxitina) o carbapenémicos (imipenem, ertapenem, meropenem). (26)

Los microorganismos que se asocian con más frecuencia a infecciones adquiridas en la comunidad por bacterias BLEE son *E. coli* y *Klebsiella spp.* (27) Se han descrito múltiples factores de riesgo asociados a IVUs por bacterias BLEE, los más habituales son: pacientes con RVU, alteraciones anatómicas del tracto urinario o enfermedades de base; hospitalización en los últimos tres meses, uso reciente de antibióticos o profilaxis antibiótica para IVU, e IVUs recurrentes. Sin embargo, existen estudios recientes en los que no se identificaron factores de riesgo para presentar IVU por microorganismos productores de BLEE. (28)

En los últimos años, la incidencia de IVU causada por uropatógenos resistentes a múltiples fármacos (entre ellos, bacterias productoras de BLEE) ha aumentado, limitando las opciones terapéuticas. Como consecuencia, se presenta falla terapéutica a antibióticos de uso común, incrementado el uso de antibióticos de amplio espectro, lo que a la vez prolonga la estancia hospitalaria, los efectos adversos y el costo de la atención a la salud y, además, promueve la resistencia antibiótica. (29)

A nivel mundial, se ha reportado una prevalencia de IVUs por bacterias productoras de BLEE de más del 40% en Asia, alrededor del 25% en Latinoamérica, 20% en Europa y 5% en Norteamérica. (30) En una revisión sistemática y metaanálisis reciente, se encontró prevalencia de bacterias productoras de BLEE en IVUs en pacientes pediátricos del 76% en África, 37% en el Sudeste Asiático, 12% en Europa, 7% en el Pacífico Occidental, 5% en el Mediterráneo Oriental y 2% en América. Además, se observó que el 5% de las IVUs adquiridas en la comunidad y el 12% de aquellas asociadas a los cuidados de la salud, fueron causadas por estas bacterias. (31)

En México, los datos son limitados. En el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” (HIM) se realizó un estudio que incluyó a pacientes con IVU adquirida en la comunidad, que acudieron al servicio de urgencias entre los años 2008 a 2012. Del total de casos (457), se aisló *E. coli* en el 68.3%, y *K. pneumoniae* en el 8.7%. De estas, el 26.8% de las cepas de *E. coli*, y el 44% de *K. pneumoniae*, fueron productoras de BLEE. (32) En el Instituto Nacional de Pediatría (INP), durante los años 2018 a 2020 se registró una prevalencia de IVUs por bacterias productoras de BLEE del 8.6%, de estas, el 4% fueron infecciones adquiridas en la comunidad, 90% ocasionadas por *E. coli* y 9% por *K. pneumoniae*. (33)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son los factores de riesgo para el aislamiento de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en los pacientes pediátricos hospitalizados por infección de vías urinarias en el Hospital Infantil Privado durante el periodo 2017-2021?

## **JUSTIFICACIÓN**

La infección de vías urinarias es considerada la infección bacteriana más frecuente en la edad pediátrica. Se estima que, a los 16 años, el 11.3% de las niñas y 3.5% de los niños habrán tenido por lo menos un episodio de infección de vías urinarias. (5)

Sin el tratamiento adecuado, puede llevar a complicaciones agudas o a largo plazo, como cicatrices renales, hipertensión arterial o enfermedad renal crónica. El diagnóstico y

tratamiento oportuno son esenciales para prevenir el daño renal, por lo que suele iniciarse tratamiento antibiótico empírico con base en la resistencia local, con posterior ajuste según el reporte de urocultivo y antibiograma.

La resistencia antibiótica de los uropatógenos ha incrementado en los últimos años, especialmente contra antibióticos de prescripción habitual, debido a su uso indiscriminado. Aunado a esto, se han identificado factores de riesgo para presentar una IVU por microorganismos resistentes, como la edad, uso de antibióticos como tratamiento profiláctico o alteraciones del tracto urinario.

Hasta el momento, en nuestra Institución no existe ningún estudio que describa los patrones de resistencia antibiótica de los uropatógenos o que identifique los factores de riesgo asociados al desarrollo de IVU por microorganismos con resistencia antibiótica. Reconocer los factores de riesgo y patrones de resistencia antibiótica nos permitiría emitir recomendaciones para iniciar un tratamiento empírico certero en los pacientes con IVU de nuestro Centro Hospitalario, con la finalidad de disminuir el riesgo de complicaciones como cicatrices renales o insuficiencia renal, además de mantener la susceptibilidad antibiótica.

## **OBJETIVO GENERAL**

Identificar factores de riesgo para el aislamiento de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en los pacientes pediátricos hospitalizados por infección de vías urinarias en el Hospital Infantil Privado durante el periodo 2017-2021.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características demográficas de los pacientes pediátricos hospitalizados por infección de vías urinarias en el Hospital Infantil Privado durante el periodo 2017-2021.
2. Identificar los uropatógenos aislados con mayor frecuencia en los pacientes pediátricos hospitalizados por infección de vías urinarias en el Hospital Infantil Privado durante el periodo 2017-2021

3. Identificar la frecuencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en los pacientes pediátricos hospitalizados por infección de vías urinarias en el Hospital Infantil Privado durante el periodo 2017-2021.
4. Describir los patrones de sensibilidad y resistencia antibiótica de los uropatógenos aislados con mayor frecuencia en pacientes pediátricos hospitalizados por infección de vías urinarias en el Hospital Infantil Privado durante el periodo 2017-2021.

## **METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.**

### **DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

Estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo.

### **POBLACIÓN**

#### **Población objetivo**

Pacientes pediátricos hospitalizados con diagnóstico de infección de vías urinarias.

#### **Población de Estudio**

Pacientes pediátricos hospitalizados por infección de vías urinarias en el Hospital Infantil Privado durante el periodo 2017-2021.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Se incluyeron en el estudio los pacientes con las siguientes características:

- Pacientes con edad entre 0 y 18 años
- Pacientes hospitalizados por infección de vías urinarias en el Hospital Infantil Privado durante el periodo 2017-2021
- Pacientes con sintomatología compatible con infección de vías urinarias
- Pacientes con examen general de orina patológico
- Pacientes con reporte de urocultivo con crecimiento bacteriano significativo y antibiograma

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No fueron considerados para el estudio los pacientes con las siguientes características:

- Pacientes con urocultivo sin desarrollo y/o examen general de orina no patológico
- Pacientes que no cuenten con examen general de orina y/o reporte de urocultivo con antibiograma

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Se eliminaron del estudio a los pacientes pediátricos hospitalizados con infección de vías urinarias en el Hospital Infantil Privado durante el periodo 2017-2021 con datos insuficientes en el expediente clínico.

## PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

A través de los registros del archivo clínico del Hospital Infantil Privado, se identificaron los pacientes con diagnóstico de ingreso de infección de vías urinarias. Posteriormente, con base en los criterios de inclusión, se obtuvo la información del expediente clínico para conformar una base de datos que incluyó a las variables descritas en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Definición de variables de estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE ANÁLISIS
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Edad cumplida al ingreso	Cuantitativa discreta	0=<1 año 1=1-4 años 2=5-9 años 3=10-14 años 4=15-18 años
Sexo	Características fenotípicas que distinguen al hombre y la mujer	Femenino o masculino	Cualitativa dicotómica	0=Femenino 1=Masculino
Estado nutricional	Resultado entre el aporte nutricional que recibe un individuo y sus demandas nutritivas	Estado nutricional del paciente al momento del ingreso	Cualitativa politómica	0=Normal 1=Desnutrición 2=Sobrepeso 3=Obesidad
Patología previa	Antecedente de enfermedad de algún órgano o sistema	Antecedente de enfermedad previo al ingreso	Cualitativa dicotómica	0=Sí 1=No

Episodio de infección de vías urinarias	Número de episodio de infección de vías urinarias	Primera infección: primer episodio de IVU. Recurrencia: dos o más episodios de infección de vías urinarias al momento de la evaluación.	Cualitativa dicotómica	0= IVU recurrente 1= Primera infección
Hospitalización previa	Antecedente de hospitalizaciones previo al momento del estudio	Hospitalización en los últimos tres meses	Cualitativa dicotómica	0=Sí 1=No
Tratamiento antibiótico previo	Administración de un esquema antibiótico como tratamiento de una IVU	Tratamiento con un esquema antibiótico en los últimos tres meses	Cualitativa dicotómica	0=Sí 1=No
Profilaxis antimicrobiana	Administración de antibióticos profilácticos con el objetivo de prevenir las infecciones de vías urinarias	Tratamiento antibiótico profiláctico contra IVU	Cualitativa dicotómica	0=Sí 1=No
Malformación del tracto urinario	Defectos anatómicos en los riñones y vías de salida que incluyen los uréteres, la vejiga y la uretra.	Antecedente de malformación del tracto urinario	Cualitativa dicotómica	0=Sí 1=No
Otras alteraciones funcionales o anatómicas del tracto urinario	Defectos anatómicos o funcionales del tracto urinario	Antecedente de defectos anatómicos o funcionales del tracto urinario	Cualitativa dicotómica	0=Sí 1=No
Fiebre	Incremento de la temperatura corporal >38.3°C en una toma o >38°C durante una hora	Manifestación clínica referida por los padres al interrogatorio	Cualitativa dicotómica	0=Sí 1=No
Cuadro clínico	Signos y síntomas que se presentan ante una enfermedad	Manifestaciones clínicas referidas por los padres al interrogatorio	Cualitativa nominal	Ejemplo: Disuria...
Área de ingreso	Área de ingreso hospitalario de acuerdo a estado de gravedad y/o edad del paciente	Área hospitalaria a la cual ingresó el paciente	Cualitativa politómica	0=Hospitalización 1=UTIP 2=UCIN
Días de estancia hospitalaria	Días transcurridos desde el ingreso del paciente hasta su egreso	Días que permanece hospitalizado un paciente	Cuantitativa continua	Días
Cateterismo vesical	Inserción de una sonda vesical a través de la uretra, hasta el interior de la vejiga con técnica estéril	Pacientes a los que se realizó cateterismo vesical previo a la hospitalización	Cualitativa politómica	0=Permanente >5 días 1=Permanente <5 días 2=Intermitente 3=No

Instrumentación de la vía urinaria	Maniobra mediante la cual se hace pasar determinado equipo o instrumento a la vejiga a través de la uretra, con objetivos diagnósticos y/o terapéuticos	Antecedente de instrumentación de la vía urinaria en el último mes	Cualitativa dicotómica	0=Sí 1=No
Examen general de orina	Evaluación física, química y microscópica de la orina	Hallazgos reportados en el examen general de orina	Cualitativa nominal	Ejemplo: Nitritos...
Biometría hemática	Análisis de las tres líneas celulares de la sangre.	Hallazgos reportados en la biometría hemática	Cualitativa nominal	Ejemplo: Leucocitosis...
Reactantes de fase aguda	Proteínas que incrementan su concentración ante un proceso inflamatorio y/o infeccioso	Reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y procalcitonina) reportados en rango significativo, de acuerdo al punto de corte estandarizado	Cualitativa politómica	0= PCR y PCT (+) 1= Sólo PCT (+) 2= Sólo PCR (+) 3=Sin alteraciones
Tratamiento antibiótico inicial	Esquema antibiótico indicado como tratamiento inicial	Antibiótico empleado empíricamente	Cualitativa nominal	Ejemplo: Ceftriaxona...
Uropatógeno aislado	Microorganismo causante de infección de vías urinarias que se aísla en urocultivo	Reporte de microorganismo aislado en urocultivo	Cualitativa nominal	Ejemplo: Escherichia coli...
Microorganismo BLEE	Bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, lo cual les confiere resistencia a penicilinas y cefalosporinas	Reporte de microorganismo BLEE aislado en urocultivo	Cualitativa dicotómica	0=BLEE (+) 1=BLEE (-)
Resistencia antibiótica	Capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico	Resistencia antimicrobiana de los uropatógenos aislados	Cualitativa nominal	Ejemplo: Ampicilina...

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis univariado con Chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables discretas. Para variables continuas se utilizó t de Student. Los datos se presentan como porcentajes para variables discretas y medias con desviación estándar para variables continuas.

Posteriormente, se realizó un modelo de regresión logística binomial en búsqueda de factores de riesgo independientes.



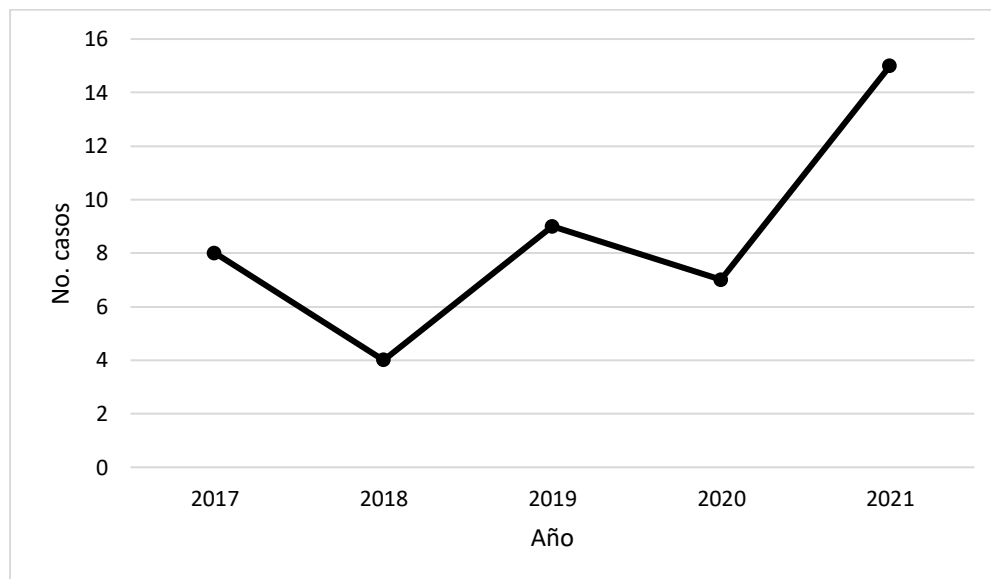
Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS versión 28.0.1.1. Se consideró significancia estadística con base en los intervalos de confianza dentro del 95% y un valor de  $p < .05$ .

## RESULTADOS

Se identificaron 251 pacientes ingresados a hospitalización por infección de vías urinarias durante el periodo de 2017 a 2021. Se incluyeron en el estudio 129 pacientes. Fueron excluidos 122 pacientes: 2 por no ser pacientes pediátricos, 34 por no contar con urocultivo y 86 con reporte de urocultivo sin desarrollo.

El 38.8% ( $n=50$ ) de los pacientes se encontró dentro del grupo de edad de 1 a 4 años. La proporción de mujeres a hombres fue de 3.6:1. Se aislaron bacterias productoras de BLEE en el 33.3% ( $n=43$ ) de los pacientes. El número de casos de IVU por bacterias productoras de BLEE (IVU-BLEE) por año se muestra en la Gráfica 1; no se registraron cambios significativos durante el periodo de cinco años ( $p 1.000$ ).

**Gráfica 1.** Número de casos de IVU-BLEE por año (2017-2021).



Los 43 casos de IVU-BLEE se parearon con 86 controles con IVU por bacterias no BLEE (IVU-no BLEE). No se registraron diferencias significativas en la presentación clínica entre los dos grupos, además de una mayor estancia hospitalaria en el grupo de IVU-BLEE (7.2 vs. 4.7 días,  $p < .001$ ). No se observó diferencia estadísticamente significativa en el servicio hospitalario de ingreso (hospitalización vs. áreas críticas) entre los grupos (Tabla 6).

**Tabla 6.** Características demográficas y clínicas de los niños con IVU-BLEE y no BLEE

Característica	IVU-BLEE N (%)	IVU-no BLEE N (%)	Valor p
Edad			<b>.018</b>
<1 año	16 (12.4)	18 (14)	
1-4 años	19 (14.7)	31 (24)	
5-9 años	5 (3.9)	23 (17.8)	
10-14 años	0 (0)	10 (7.8)	
15-18 años	3 (2.3)	4 (3.1)	
Sexo			<b>&lt;.001</b>
Femenino	30 (23.3)	71 (55)	
Masculino	13 (10.1)	15 (11.6)	
Días de estancia hospitalaria±DS	7.2±4.3	4.7±3.5	<b>&lt;.001</b>
Presentación clínica			
Fiebre	38 (29.5)	63 (48.8)	.069
Leucocitosis	30 (23.3)	53 (41.1)	.437
RFA (PCR, PCT)	23 (39.6)	37 (28.1)	.341

IVU: infección de vías urinarias. DS: desviación estándar. RFA: reactantes de fase aguda. PCR: Proteína C reactiva. PCT: procalcitonina.

En cuanto a los factores de riesgo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el grupo con IVU-BLEE con antecedente de enfermedades (de las cuales destacan estreñimiento, epilepsia, cardiopatías congénitas y malformaciones anorrectales), uso de tratamiento antibiótico en los últimos tres meses y antecedente de cateterización vesical previo a la hospitalización (Tabla 7).

**Tabla 7. Factores de riesgo para infecciones de vías urinarias por bacterias productoras de BLEE**

Factores de riesgo	IVU-BLEE N (%)	IVU-no BLEE N (%)	Valor p
Hospitalización en los 3 meses previos	9 (7)	18 (14)	.672
Antecedente de enfermedades	17 (13.2)	26 (20.2)	<b>.021</b>
Malformaciones del tracto urinario	9 (7)	14 (10.9)	.626
Otras alteraciones funcionales/anatómicas del tracto urinario	6 (4.7)	15 (11.6)	.801
Antecedente de IVU recurrente	14 (10.9)	23 (17.8)	.538
Uso de antibiótico en los 3 meses previos	23 (17.8)	36 (27.9)	<b>.022</b>
Profilaxis antibiótica para IVU	1 (0.8)	1 (0.8)	1.000
Antecedente de cateterización vesical previo a la hospitalización	4 (3.2)	3 (2.4)	<b>.021</b>
Antecedente de instrumentación de la vía urinaria en el último mes	5 (3.9)	6 (4.7)	.505

IVU: infección de vías urinarias.

En el modelo de regresión logística se identificó como factor de riesgo independiente al número de episodio de IVU, observando que los pacientes que cursan con un primer evento tienen menor riesgo de presentar IVU-BLEE que aquellos con IVU recurrente [odds ratio (OR) .322, IC 95% .109-.951].

Los uropatógenos aislados con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli* (80.6%, n=104), *Klebsiella pneumoniae* (3.9%, n=5) y *Pseudomonas aeruginosa* (3.1%, n=4).

Al comparar los patrones de resistencia antibiótica de *E. coli* BLEE vs. no BLEE (Tabla 8), se observaron altas tasas de resistencia a nitrofurantoína y quinolonas en las cepas productoras de BLEE. En el grupo no BLEE, no se registró resistencia a amikacina y cefalosporinas. Ambos grupos mostraron alta sensibilidad a carbapenémicos, y resistencia a ampicilina ( $\pm$  inhibidores de  $\beta$ -lactamasas) y trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX).

**Tabla 8.** Resistencia antibiótica de *Escherichia coli* BLEE y no BLEE

Antibiótico	BLEE (+)		BLEE (-)	
	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)
Ampicilina	100	0	66.7	33.3
AMP/SULB	87.8	12.2	50.8	49.2
Amikacina	4	96	0	100
Cefepime	-	-	0	100
Ceftriaxona	-	-	0	100
Imipenem	0	100	0	100
Meropenem	0	100	0	100
Nitrofurantoína	14.6	85.4	3.2	96.8
TMP/SMX	63.4	36.6	55.6	44.4
Ciprofloxacino	78	22	9.5	90.5

AMP/SULB: ampicilina/sulbactam. TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol. R: resistente. S: sensible. NA: no aplica.

Se observaron altas tasas de resistencia a  $\beta$ -lactámicos y nitrofurantoína en cepas BLEE y no BLEE de *K. pneumoniae*. El grupo no productor de BLEE no presentó resistencia a ampicilina con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas ni TMP/SMX. En las cepas productoras de BLEE no se reportó resistencia a amikacina, sin embargo, se registró una alta tasa de resistencia a fluoroquinolonas (Tabla 9).

**Tabla 9.** Resistencia antibiótica de *Klebsiella pneumoniae* BLEE y no BLEE

Antibiótico	BLEE (+)		BLEE (-)	
	R (%)	S (%)	R (%)	S (%)
Ampicilina	100	0	100	0
AMP/SULB	100	0	0	100
Amikacina	0	100	-	-
Cefepime	-	-	0	100
Ceftriaxona	-	-	0	100
Imipenem	0	100	0	100
Meropenem	0	100	0	100
Nitrofurantoína	50	50	33.3	66.7
TMP/SMX	100	0	0	100
Ciprofloxacino	100	0	0	100

AMP/SULB: ampicilina/sulbactam. TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol. R: resistente. S: sensible.

Las cepas aisladas de *P. aeruginosa* mostraron altas tasas de resistencia a aminoglucósidos, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenémicos y fluoroquinolonas (Tabla 10).

**Tabla 10.** Resistencia antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiótico	R (%)	S (%)
Amikacina	50	50
Cefepime	75	25
Ceftazidima	75	25
Meropenem	50	50
Ciprofloxacino	25	75

R: resistente. S: sensible.

En el 76% de los pacientes se prescribió como tratamiento inicial una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona, cefixima). El 76.1% (n=32) de los pacientes con IVU-BLEE ameritó ajuste del esquema antibiótico con base en el reporte del urocultivo. Para el ajuste de tratamiento, los antibióticos seleccionados con mayor frecuencia fueron los carbapenémicos (37.5%) y aminoglucósidos (15.6%); en 12 pacientes no se realizaron cambios en el esquema. Únicamente el 6.2% y el 4.6% de los niños recibió amikacina (en monoterapia o junto con otro antibiótico) como terapia empírica o definitiva, respectivamente, a pesar de que el 96% de los casos tenía aislamientos susceptibles. Los carbapenémicos se indicaron como terapia empírica o definitiva en el 19.2% de los pacientes.

## DISCUSIÓN

Las infecciones de vías urinarias se consideran una de las primeras causas de enfermedad en la edad pediátrica. En los últimos años se ha observado un aumento de los casos de IVU-BLEE en niños. En nuestra población de estudio, el 33.3% de las IVUs fueron ocasionadas por bacterias productoras de BLEE; más del doble de la prevalencia mundial promedio reportada por Flokas M. et al (34), la cual fue del 14%. Sin embargo, nuestros hallazgos son similares a los descritos por Hassor S. et al (35) en su estudio realizado en niños estadounidenses con IVU, el cual reporta una prevalencia de IVU-BLEE del 33.7%.

A pesar de que identificamos como potenciales factores de riesgo para IVU-BLEE el antecedente de enfermedades (estreñimiento, epilepsia, cardiopatías congénitas y malformaciones anorrectales), uso de tratamiento antibiótico en los últimos tres meses y antecedente de cateterización vesical previo a la hospitalización, el único factor de riesgo independiente fue el presentar infecciones de vías urinarias recurrentes. Nuestros hallazgos contrastan con lo reportado en diferentes estudios (35–43), en los cuales se identifican múltiples factores de riesgo, siendo los más frecuentes el uso previo de antibióticos (incluyendo profilaxis), alteraciones del tracto urinario, hospitalizaciones previas, instrumentación de la vía urinaria y antecedente de comorbilidades. La diferencia en los resultados probablemente se deba al tamaño de muestra de cada estudio y a las características de la población, ya que dichos estudios no se realizaron en población mexicana.

Las características clínicas fueron similares en los casos de IVU-BLEE y los controles de IVU-no BLEE. Únicamente se registró elevación de reactantes de fase aguda en un mayor número de pacientes en el grupo control; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Con base en estos hallazgos, podemos inferir que las características clínicas no son de utilidad para predecir una infección por bacterias productoras de BLEE.

Los pacientes con IVU-BLEE tuvieron en promedio una estancia hospitalaria 1.5 veces mayor que aquellos en el grupo control. Esto probablemente se deba a la necesidad de ajuste del esquema antibiótico una vez obtenido el reporte definitivo del urocultivo y a la disponibilidad limitada de medicamentos para el tratamiento ambulatorio. Una estancia hospitalaria prolongada incrementa los costos de atención médica y el riesgo de infecciones asociadas a los cuidados de la salud.

La resistencia a antibióticos de los uropatógenos ha incrementado notablemente en la última década. En la revisión sistemática y metaanálisis sobre *E. coli* uropatógena en población pediátrica realizada por Bryce A. et al (44) se reportó una prevalencia agrupada de resistencia a TMP/SMX de hasta 30.2% en países pertenecientes a la Organización

para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), y de hasta 69.6% en países que no pertenecen a la OCDE; la resistencia a nitrofurantoína fue la más baja de las reportadas en todos los países. El último reporte del Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia y el Uso de Antimicrobianos de la Organización Mundial de la Salud (45) mostró altas tasas de resistencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* causantes de IVU a ciprofloxacino (43.1% y 36.4%, respectivamente) y TMP/SMX (54.4% y 43.1%). En México, el reporte de los Hospitales de la Red del Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA) demostró alta resistencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* aisladas en urocultivos a ampicilina, cefepime, ceftriaxona, TMP/SMX y ciprofloxacino. (46)

En nuestro estudio, los patrones de resistencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron similares a los reportados en un estudio realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, que incluyó a 457 pacientes pediátricos con IVU que acudieron a consulta externa y urgencias (47); excepto para ciprofloxacino y nitrofurantoína, en los cuales se reportó una alta tasa de resistencia en las cepas productoras de BLEE.

Uno de los hallazgos relevantes de esta investigación es la alta sensibilidad de los uropatógenos no productores de BLEE a cefalosporinas, contrastando con lo reportado en múltiples estudios en los cuales se registran resistencias variables entre un 1.7% hasta 59.7%. (46–55) Asimismo, nuestros resultados demuestran que la resistencia de *E. coli* a amikacina, nitrofurantoína y carbapenémicos es baja; y en cuanto a *K. pneumoniae*, se registró una mayor sensibilidad a amikacina y carbapenémicos.

La resistencia antibiótica de los uropatógenos ha incrementado en los últimos años, principalmente mediada por la producción de betalactamasas, sin embargo, la prevalencia y propagación de cepas portadoras de carbapenemasas ha cobrado importancia epidemiológica en diferentes partes del mundo. (56,57) Estos mecanismos les confieren a las bacterias resistencia a la mayoría de los antibióticos de primera línea para el tratamiento de IVUs, y en ocasiones a carbapenémicos, limitando las opciones terapéuticas.

En términos generales, las IVUs tienen un curso benigno, por lo que las guías internacionales recomiendan reservar los antibióticos de amplio espectro para los casos graves. Múltiples estudios han demostrado que las alternativas a carbapenémicos son eficaces para el tratamiento de IVU. Recientemente, Madhi et al (58) evaluaron en un estudio multicéntrico el tratamiento de las IVUs febriles causadas por bacterias productoras de BLEE, sin encontrar diferencia significativa en el curso clínico de los pacientes tratados con amikacina vs. aquellos tratados con carbapenémicos. Igualmente, en el estudio retrospectivo de Poey et al (59) se reportó que la monoterapia con amikacina es efectiva para el tratamiento inicial de las IVUs febriles en niños. Otras opciones terapéuticas distintas a carbapenémicos son piperacilina/tazobactam, cefixima-amoxicilina/ácido clavulánico, quinolonas, nitrofurantoína o fosfomicina. (60)

## **CONCLUSIONES**

A pesar de que las características clínicas no nos permiten distinguir entre IVU-BLEE y IVU-no BLEE, encontramos que los pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes son más propensos a presentar infecciones por bacterias productoras de BLEE, presentando 3.1 veces más riesgo de IVU-BLEE que aquellos que cursan con un primer episodio.

Para los pacientes con factores de riesgo para IVU-BLEE que requieren hospitalización su sugiere considerar como tratamiento inicial a los aminoglucósidos (amikacina); teniendo en cuenta que su prescripción debe hacerse con cautela dado el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad. Para preservar su susceptibilidad, el uso de carbapenémicos debería reservarse para los pacientes con IVU-BLEE complicada, inestabilidad clínica o que presenten contraindicación para el uso de aminoglucósidos.

Con base en las altas tasas de resistencia a antibióticos de primera línea (ampicilina, ampicilina/sulbactam y TMP/SMX), las cefalosporinas de tercera generación continúan siendo una opción adecuada para el tratamiento de IVU en pacientes sin factores de riesgo para IVU-BLEE que requieren hospitalización.

Dada su alta tasa de sensibilidad, la nitrofurantoína se considera una alternativa segura y eficaz para el tratamiento ambulatorio de infecciones de vías urinarias bajas en



pacientes pediátricos. No se recomienda su uso en pielonefritis y/o urosepsis debido a que no alcanza concentraciones séricas (y posiblemente parenquimatosas) terapéuticas.

La resistencia a antibióticos de los uropatógenos presenta gran variación geográfica, por lo que conocer los patrones de resistencia y sensibilidad institucionales juega un papel fundamental para evitar el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro y reducir el riesgo de resistencia antibiótica.

El inicio oportuno de un tratamiento antibiótico empírico con base en los patrones de resistencia antibiótica local permitiría reducir el riesgo de falla al tratamiento, cicatrices renales en IVUs altas, los días de estancia hospitalaria, el riesgo de contraer infecciones asociadas a los cuidados de la salud y los costos de atención médica.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Es una investigación sin riesgo, que no transgrede las normas de la Conferencia de Helsinki de 1964 ni su revisión de 2012. Al igual, se respetó el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Con base en las características del estudio, no se realizaron intervenciones o cambios en el abordaje diagnóstico de los pacientes, ni se modificó el tratamiento indicado por el médico a cargo. Los datos personales de los pacientes fueron utilizados con confidencialidad y sin fines de lucro.

### **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Dentro de las principales limitaciones se encuentra que, por ser un estudio de carácter retrospectivo, la información obtenida para su realización dependió en su totalidad de los datos registrados en los expedientes clínicos. Asimismo, al incluir pacientes de un solo centro hospitalario, existe la posibilidad de que nuestra población presente diferencias inherentes, ya sea culturales o geográficas, a toda la población y, por lo tanto, afecta la generalización de los resultados obtenidos. Además, los pacientes con IVU tratados de forma ambulatoria no fueron incluidos en el estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CENETEC. Diagnóstico y tratamiento de la infección de vías urinarias no complicada en menores de 18 años en el primer y segundo niveles de atención. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. 2021;
2. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol*. 2015 Mar 1;67(3):546–58.
3. Tullus K, Shaikh N. Urinary tract infections in children. *Lancet* [Internet]. 2020;395:1659–68. Available from: <https://uticalc.pitt.edu>
4. Secretaría de Salud. Anuario de Morbilidad 1984-2020 [Internet]. 2021 [cited 2022 May 13]. Available from: <https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/index.html>
5. Leung AKC, Wong AHC, Leung AAM, Hon KL. Urinary Tract Infection in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* [Internet]. 2019 Aug 5;13(1):2–18. Available from: <http://www.eurekaselect.com/168638/article>
6. Lombardo-Aburto E. Abordaje pediátrico de las infecciones de vías urinarias. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2018;39(1):85–90. Available from: [www.actapediatrica.org.mx](http://www.actapediatrica.org.mx)
7. Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary management of urinary tract infection in children. *Pediatrics*. 2021 Feb 1;147(2).
8. Simões e Silva AC, Oliveira EA, Mak RH. Urinary tract infection in pediatrics: an overview. Vol. 96, *Jornal de Pediatria*. Elsevier Editora Ltda; 2020. p. 65–79.
9. Millner R, Becknell B. Urinary Tract Infections. Vol. 66, *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 1–13.
10. Kaufman J, Temple-Smith M, Sancu L. Urinary tract infections in children: An overview of diagnosis and management. *BMJ Paediatr Open*. 2019 Sep 1;3(1).
11. Balighian E, Burke M. Urinary Tract Infections in Children. *Pediatr Rev* [Internet]. 2018;39(3). Available from: <http://pedsinreview.aappublications.org/>

12. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, Baquero-Artigao F, Silva Rico JC, Velasco Zúñiga R, et al. Recommendations on the diagnosis and treatment of urinary tract infection. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019 Jun 1;90(6):400.e1-400.e9.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management Clinical guideline [Internet]. 2018. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/cg54](http://www.nice.org.uk/guidance/cg54)
14. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, et al. Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Vol. 128, *Pediatrics*. 2011. p. 595–610.
15. Robinson JL, Finlay JC, Lang ME, Bortolussi R. Urinary tract infections in infants and children: diagnosis and management. *Paediatr Child Health* [Internet]. 2014 Jun;19(6):315–25. Available from: [www.cps.ca](http://www.cps.ca)
16. Yang SS, Tsai JD, Kanematsu A, Han CH. Asian guidelines for urinary tract infection in children. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2021 Nov 1;27(11):1543–54.
17. Buettcher M, Trueck J, Niederer-Loher A, Heininger U, Agyeman P, Asner S, et al. Swiss consensus recommendations on urinary tract infections in children of the kidney and urinary tract CFU Colony forming units CRP C-reactive protein ESBL Extended-spectrum beta-lactamase MCUG Micturition cystourethrogram MDR Multi drug resistant. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2021;180:663–74. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03714-4>
18. Roberts KB, Downs SM, Finnell SME, Hellerstein S, Shortliffe LD, Wald ER, et al. Reaffirmation of aap clinical practice guideline: The diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children 2-24 months of age. Vol. 138, *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2016.

19. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Pyelonephritis (acute): antimicrobial prescribing NICE guideline [Internet]. 2018. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng111](http://www.nice.org.uk/guidance/ng111)
20. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Urinary tract infection (lower): antimicrobial prescribing NICE guideline [Internet]. 2018. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng109](http://www.nice.org.uk/guidance/ng109)
21. Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: A systematic review. Vol. 126, Pediatrics. 2010. p. 1084–91.
22. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton H v., Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by Escherichia coli and association with routine use of antibiotics in primary care: Systematic review and meta-analysis. Vol. 352, BMJ (Online). BMJ Publishing Group; 2016.
23. C Reygaert W. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. AIMS Microbiol [Internet]. 2018;4(3):482–501. Available from: <http://www.aimspress.com/article/10.3934/microbiol.2018.3.482>
24. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clinical Microbiology and Infection. 2012;18(3):268–81.
25. Iskandar K, Murugaiyan J, Halat DH, Hage S el, Chibabhai V, Adukkadukkam S, et al. Antibiotic Discovery and Resistance: The Chase and the Race. Vol. 11, Antibiotics. MDPI; 2022.
26. Esposito S, Biasucci G, Pasini A, Predieri B, Vergine G, Crisafi A, et al. Antibiotic Resistance in Paediatric Febrile Urinary Tract Infections. Journal of Global Antimicrobial Resistance. Elsevier Ltd; 2022.
27. Mattoo TK, Asmar BI. Annotations on emerging concerns about antibiotic-resistant urinary tract infection. Vol. 145, Pediatrics. American Academy of Pediatrics; 2020.

28. Mahony M, McMullan B, Brown J, Kennedy SE. Multidrug-resistant organisms in urinary tract infections in children. *Pediatric Nephrology* [Internet]. 2020;35:1563–73. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00467-019-04316-5>
29. Kang KT, Ng K, Kendrick J, Tilley P, Ting J, Rassekh S, et al. Third-generation cephalosporin-resistant urinary tract infections in children presenting to the paediatric emergency department. *Paediatrics and Child Health (Canada)*. 2020 Apr 10;25(3):166–72.
30. Morrissey I, Hackel M, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Biedenbach D. A review of ten years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. Vol. 6, *Pharmaceuticals*. MDPI AG; 2013. p. 1335–46.
31. Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. Vol. 73, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2016. p. 547–57.
32. López-Martínez B, Calderón-Jaimes E, Olivar-López V, Parra-Ortega I, Alcázar-López V, Castellanos-Cruz M del C, et al. Antimicrobial susceptibility of uropathogens from uncomplicated urinary tract infection in a pediatric hospital. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014 Nov 1;71(6):339–45.
33. Santamaría-Vázquez RO. Proporción de infecciones del tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) adquiridas en la comunidad en el Instituto Nacional de Pediatría. [Ciudad de México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2022.
34. Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. Vol. 73, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2016. p. 547–57.
35. Hassor S, Etinger V, Villacis DS, Houssay M, Bukhari A, Gruber J, et al. A Case-Control Study Evaluating Risk Factors and Outcomes of Hospitalized Children With ESBL-UTI. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 2022 Jul

26;000992282211000.

Available

from:

<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/00099228221100064>

36. Albaramki JH, Abdelghani T, Dalaeen A, Khdair Ahmad F, Alassaf A, Odeh R, et al. Urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria: Risk factors and antibiotic resistance. *Pediatrics International*. 2019 Nov 1;61(11):1127–32.
37. Kim YH, Yang EM, Kim CJ. Infecção do trato urinário causada por bactérias produtoras de  $\beta$ -lactamases de espectro ampliado adquiridas na comunidade em neonatos. *J Pediatr (Rio J)*. 2017 May 1;93(3):260–6.
38. Amin O, Prestel C, Gonzalez MD, Lyon T, Shane A, Jaggi P, et al. Urinary Tract Infections with Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing Bacteria: Case-control Study. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020 Mar 1;39(3):211–6.
39. Agegnehu A, Worku M, Nigussie D, Lulu B, Tadesse BT. Pediatric febrile urinary tract infection caused by ESBL producing Enterobacteriaceae species. *Biomed Res Int*. 2020;2020.
40. Vachvanichsanong P, McNeil EB, Dissaneewate P. Extended-spectrum beta-lactamase Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae urinary tract infections. *Epidemiol Infect*. 2020;
41. Uyar Aksu N, Ekin Z, Dündar D, Baydemir C. Childhood urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria: Risk factors and empiric therapy. *Pediatrics International*. 2017 Feb 1;59(2):176–80.
42. Topaloglu R, Er I, Dogan BG, Bilginer Y, Ozaltin F, Besbas N, et al. Risk factors in community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing bacteria in children. *Pediatric Nephrology*. 2010 May;25(5):919–25.
43. Zhu FH, Rodado MP, Asmar BI, Salimnia H, Thomas R, Abdel-Haq N. Risk factors for community acquired urinary tract infections caused by extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) producing Escherichia coli in children: a case control study. *Infect Dis*. 2019 Dec 2;51(11–12):802–9.

44. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton H v., Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: Systematic review and meta-analysis. Vol. 352, BMJ. BMJ Publishing Group; 2016.
45. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report. Geneva; 2021.
46. Plan Universitario de Control de la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA). Segundo Reporte de los Hospitales de la Red del PUCRA: Resistencia antimicrobiana y consumo de antimicrobianos. [Internet]. Ciudad de México; 2019 Nov. Available from: [www.puis.unam.mx](http://www.puis.unam.mx)
47. López-Martínez B, Calderón-Jaimes E, Olivar-López V, Parra-Ortega I, Alcázar-López V, Castellanos-Cruz M del C, et al. Antimicrobial susceptibility of uropathogens from uncomplicated urinary tract infection in a pediatric hospital. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014 Nov 1;71(6):339–45.
48. Vazouras K, Velali K, Tassiou I, Anastasiou-Katsiardani A, Athanasopoulou K, Barbouni A, et al. Antibiotic treatment and antimicrobial resistance in children with urinary tract infections. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Mar 1;20:4–10.
49. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton H v., Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: Systematic review and meta-analysis. Vol. 352, BMJ. BMJ Publishing Group; 2016.
50. Albaramki JH, Abdelghani T, Dalaeen A, Khdair Ahmad F, Alassaf A, Odeh R, et al. Urinary tract infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria: Risk factors and antibiotic resistance. *Pediatrics International*. 2019 Nov 1;61(11):1127–32.
51. Ganesh R, Shrestha D, Bhattachan B, Rai G. Epidemiology of urinary tract infection and antimicrobial resistance in a pediatric hospital in Nepal. *BMC Infect Dis*. 2019 May 14;19(1).

52. Choi U, Kim E, Lyu DH, Kim KS, Park BH, Chung H, et al. The change of antibiotic susceptibility in febrile urinary tract infection in childhood and adolescence during the last decade. *Investig Clin Urol*. 2022 Jan 1;63(1):99–106.
53. Wang J, He L, Sha J, Zhu H, Huang L, Zhu X, et al. Etiology and antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infection. *Pediatrics International*. 2018 May 1;60(5):418–22.
54. Raya GB, Dhoubhadel BG, Shrestha D, Raya S, Laghu U, Shah A, et al. Multidrug-resistant and extended-spectrum beta-lactamase-producing uropathogens in children in Bhaktapur, Nepal. *Trop Med Health*. 2020 Aug 3;48(1).
55. Koçak M, Büyükkaragöz B, Çelebi Tayfur A, Çaltık A, Köksoy AY, Çizmeci Z, et al. Causative pathogens and antibiotic resistance in children hospitalized for urinary tract infection. *Pediatrics International*. 2016 Jun 1;58(6):467–71.
56. Cantón R, Akóva M, Carmeli Y, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among *Enterobacteriaceae* in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(5):413–31.
57. Moxon CA, Paulus S. Beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* infections in children. *Journal of Infection*. 2016 Jul 5;72:S41–9.
58. Madhi F, Jung C, Timsit S, Levy C, Biscardi S, Lorrot M, et al. Febrile urinary-tract infection due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in children: A French prospective multicenter study. *PLoS One*. 2018 Jan 1;13(1).
59. Poey N, Madhi F, Biscardi S, Béchet S, Cohen R. Aminoglycosides Monotherapy as First-Line Treatment for Febrile Urinary Tract Infection in Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017 Nov 1;36(11):1104–7.
60. Bitsori M, Galanakis E. Treatment of Urinary Tract Infections Caused by ESBL-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020;E332–5.