

# Especialización en Medicina Familiar Integral



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA  
**JUAN N. CORPAS**

Educación y Salud de Calidad  
con Sentido Social

## Trabajo de grado

**INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN NIÑOS, CARACTERÍSTICAS  
GENERALES Y FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIA BACTERIANA**

**YUMILE ESNEIDY FLORIÁN PÁEZ  
LUISA FERNANDA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N.CORPAS  
FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA: MEDICINA FAMILIAR  
BOGOTÁ-COLOMBIA  
2019**

**INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN NIÑOS, CARACTERÍSTICAS  
GENERALES Y FACTORES ASOCIADOS A RESISTENCIA BACTERIANA**

**YUMILE ESNEIDY FLORIÁN PÁEZ  
LUISA FERNANDA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ**

**TESIS DE GRADO**

**VÍCTOR HUGO FORERO SUPELANO MD, MSc  
DIRECTOR DE TESIS  
PROFESOR TITULAR FACULTAD DE MEDICINA**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N.CORPAS  
FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA: MEDICINA FAMILIAR  
BOGOTÁ-COLOMBIA  
2019**

Evaluador:

---

**DR OTTO HAMANN ECHEVERRY**  
DECANO ESCUELA DE MEDICINA  
FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N.CORPAS  
DIRECTOR PROGRAMA DE MEDICINA FAMILIAR

Entrega:

BOGOTÁ – FEBRERO 8 DE 2019

*A Dios, a nuestras familias, a  
nuestro docente en investigación.  
hakuna matata....j*

## **AGRADECIMIENTOS**

Hoy vemos realizado nuestro sueño, con los rosados y grises que atañen cualquier investigación, queremos agradecer a todas aquellas personas que hicieron parte de este camino; a nuestras familias que nos acompañaron durante este viaje de tres años con dedicación, amor y paciencia, a nuestros pequeños pacientes que fueron el motor para realizar este estudio, al grupo de pediatra de la Clínica Juan N. Corpas y el más grande y sincero agradecimiento a quien nos apoyó y acogió desde el principio ;el Dr. Víctor Hugo Forero.

## CONTENIDO

	Pág
INTRODUCCIÓN	1-2
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	3
1. OBJETIVOS	4
1.1.1 OBJETIVO GENERAL	4
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	4
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
1.2.1 DEFINICIÓN	5
1.2.2 JUSTIFICACIÓN	5
1.3 MARCO TEÓRICO	6-10
1.4 MATERIALES Y MÉTODOS	11
1.4.1 MATERIALES	11
1.4.2 METODOLOGÍA	12-13
1.5 DESARROLLO DE PROYECTO	
1-5.1 RESULTADOS	14-17
1.6 DISCUSIÓN	18-23
1.7 CONCLUSIONES	24
1.8 BIBLIOGRAFÍA	25-28
1.9 ANEXOS	29

## LISTA DE TABLAS Y GRÁFICAS

	Pág
Tabla 1 Características demográficas,clínicas de niños con ITU	16
Tabla 2. Resultados de regresión logística-factores asociados a resistencia	17
Grafica 1. Perfil de resistencia de <i>E. coli</i> de la Clínica Juan N. Corpas.	17



## LISTA DE SIGLAS

ITU : Infección del tracto urinario

ITU-C: Infección del Tracto Urinario de origen comunitario

E coli: Escherichia coli

BLEE : Betalactamasas de espectro Extendido

AmpC: Betalactamasas AmpC

APP: American Academy of Pediatrics

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

IDSA: Infectious Diseases Society of America

ESMID:European society of clinical microbiology

GPC: Guías de práctica clínica

NICE: National institute for health and care excellence

TMP/SMX:Trimetoprim/sulfametoxazol

MIC : Concentración inhibitoria mínima

BSAC: British Society for Antimicrobial Chemotherapy

OMS: Organización Mundial de la Salud

EE.UU: Estados Unidos

OECD: Organización para la cooperación económica y el desarrollo

RIQ : Rango intercuartil

UFC: Unidad formadora de colonias

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN** La resistencia bacteriana a los antibióticos es un problema creciente, presente también en infección urinaria (ITU) en niños. Adicional a la necesaria identificación del patrón local, la evidencia sobre la magnitud y factores asociados a este problema requiere mayor precisión y contundencia para orientar acciones anticipatorias y mitigantes efectivas. Objetivo: identificar características generales y factores asociados a resistencia bacteriana en niños con ITU.

**MÉTODO:** Previa autorización del comité institucional desde abril de 2016 hasta agosto de 2018 se condujo un estudio observacional en cohorte consecutiva de niños con ITU hospitalizados en la clínica Juan N. Corpas en Bogotá. Desenlaces: identificación de frecuencia, perfil de resistencia y factores asociados mediante análisis univariado y modelo de regresión binaria.

**RESULTADOS:** 251 niños con ITU de origen comunitario. Edad en meses: mediana 18 RIQ 9-41, min 1, máx 204. Niñas 80.8 %, lactantes 68%, preescolares 15%, escolares 13%, adolescentes 4%. Patógenos aislados: *Escherichia Coli* (*E. coli*) 91.6%, *Proteus mirabilis* 4.4%, *Morganella morganii* 2.0%, otros gérmenes 2.0%. Resistencia global a uno o más antibióticos 74.1%, sin diferencias por género o ciclo vital individual. Presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en 11.2% de los aislamientos. *E.coli* registra resistencia a Ampicilina 64,5%, Ampicilina sulbactam 60,3%, Cefalotina 53,4%, Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) (44,6%), Ceftriaxona 11,6%, Nitrofurantoína 6,3% y Amikacina 0%. Factores asociados a resistencia: hospitalización previa OR 2.5;(IC95% 1.2- 5.4), utilización de antibiótico en 6 meses previos OR 2.3;(IC95% 1.8-3.6), hemoglobina inferior a 12 g/dL OR 2.1; (IC95% 1.1-3.9) y anomalía anatómica genitourinaria OR 2.0; (IC95% 1.3-4.2).

**CONCLUSIÓN:** El presente estudio resalta alta frecuencia de ITU particularmente en lactantes, género femenino, se documentó altas de resistencia bacteriana a antibióticos empíricos de primera línea, además resistencia bacteriana asociada significativamente con hospitalización previa, antibioticoterapia previa, anemia y existencia de anomalía anatómica en la vía urinaria. Esta información reitera la importancia de conocer el perfil epidemiológico local y de la anamnesis especialmente dirigida a la identificación de factores predictores de resistencia bacteriana.

**PALABRAS CLAVE:**

Urinary tract infection, antimicrobial resistance, infant, child, preschool, risk factor

Infección del tracto urinario, Resistencia bacteriana, niños, escolar. Factor de riesgo

## INTRODUCCIÓN

Actualmente nos enfrentamos a un aumento de la prevalencia de resistencia bacteriana, situación alarmante y mundial que limita y amenaza el tratamiento antibiótico de los niños que cursan con ITU.<sup>1</sup> El gran problema radica en el creciente aumento de resistencia bacteriana a los antibióticos que habitualmente se prescriben en cuidado primario como primera línea para el manejo empírico de las ITU<sup>2,3</sup> y las potenciales consecuencias de tratamientos inadecuados como son las fallas al tratamiento, emergencia de cepas resistentes, infecciones por *Clostridium*, hospitalizaciones prolongadas, aumento de costos, complicaciones renales a corto y largo plazo además de un significativo aumento en la morbimortalidad.<sup>1,4</sup>

Cerca del 95 % de los gérmenes asociados a ITU reportados en la literatura son gram negativos de tipo entérico,<sup>5,6</sup> siendo la *E. Coli* el patógeno más frecuente 80%.<sup>1,3</sup> Esta bacteria ha mostrado tasas de resistencia superiores al 50 % para Ampicilina en Latinoamérica e incluso se acerca al 100 % en algunos países de África y Asia,<sup>1</sup> TMP/SMX presenta resistencias mayores al 40% en Colombia, otro grupo de antibióticos frecuentemente usado tales como las cefalosporinas de primera generación presentan prevalencia de resistencia de 37 % en nuestra población Bogotana.<sup>3</sup>

(The Infectious Diseases Society of America) IDSA en colaboración con The European Society for Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) recomiendan que un antibiótico debe ser elegido como primera línea para el tratamiento empírico de las ITU solo si la prevalencia local de resistencia es menor del 20 %.<sup>1</sup> De acuerdo con estas recomendaciones; la Ampicilina, TMP/SMX y Cefalosporinas de primera generación no serían adecuadas como tratamiento de primera línea,<sup>7</sup> adicionalmente se ha sugerido que el incremento de la resistencia antibiótica en ITU está relacionada a diversos factores de riesgo tales como exposición previa a

antibióticos, tratamientos profilácticos y malformaciones urinarias<sup>8,9,10</sup> sin embargo contamos con poca información en nuestra población<sup>11</sup> por tanto es mandatorio identificar los patrones de resistencia local e interrogar factores específicos<sup>5,12</sup> que permitan revalorar la estrategia terapéutica inicial. Teniendo en cuenta lo anterior el objetivo de este estudio es identificar la prevalencia de resistencia bacteriana a los antibióticos de primera línea en niños hospitalizados en nuestra clínica con infecciones del tracto urinario por *E. Coli* e identificar los posibles factores de riesgo asociados a esta resistencia.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de resistencia bacteriana a los antibióticos de primera línea en el tratamiento de infecciones del tracto urinario en los niños hospitalizados en el servicio de pediatría de la Clínica Juan N. Corpas y que factores de riesgo están relacionados a esta resistencia?

## **1 OBJETIVOS**

### **1.1.1 OBJETIVO GENERAL**

Identificar la prevalencia de resistencia bacteriana en el tratamiento de primera línea en los niños hospitalizados con infección urinaria de origen comunitario en la Clínica Juan N. Corpas y determinar los posibles factores de riesgo asociados a esta resistencia.

### **1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ✓ Determinar el perfil epidemiológico de resistencia y sensibilidad de las bacterias causantes de ITU en la población pediátrica de la Clínica Juan N Corpas.
  
- ✓ Identificar los antibióticos más frecuentemente usados y aquellos con mayor asociación a resistencia bacteriana en infección del tracto urinario en niños.
  
- ✓ Establecer factores de riesgo asociados a resistencia bacteriana en los niños que presentan ITU.

## **1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

Resistencia bacteriana en niños hospitalizados con infección del tracto urinario de origen comunitario.

### **1.2.2 JUSTIFICACIÓN**

Nuestra investigación es necesaria debido a la alta resistencia bacteriana en nuestro medio a los antibióticos de primera línea usados en el tratamiento de infecciones urinarias ; tales como cefalosporinas, Ampicilina y TMP/SMX medicamentos que son el manejo convencional de pacientes pediátricos con ITU, es importante reconocer que una terapia empírica inadecuada puede generar consecuencias de alto impacto como son: complicaciones renales, hospitalizaciones prolongadas, riesgo de progresión a sepsis, emergencia de cepas resistentes y aumento de morbimortalidad, por tanto es imperioso realizar estudios epidemiológicos que nos permitan identificar los perfiles de resistencia local, factores predictores de resistencia y de esta manera reevaluar la terapia inicial.



### 1.3 MARCO TEÓRICO

Las infecciones del tracto urinario [ITU] son una de las infecciones bacterianas más comúnmente vistas en cuidado primario<sup>1</sup> alrededor del 5% de las niñas y el 2% de los niños presentan al menos un episodio de ITU a lo largo de su infancia,<sup>13</sup> se presenta con más frecuencia durante el periodo neonatal y el primer año de vida en los varones, mientras que es más frecuente en el sexo femenino después del primer año de vida.<sup>14</sup> Los organismos más involucrados son bacterias gram negativas tales como *E. Coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* y especies de *Serratia*, al igual que en el adulto la *E. Coli* es el patógeno más prevalente de ITU en niños 80%,<sup>1,15</sup> este germen también es la causa más común de bacteriemia, infecciones transmitidas por alimentos y meningitis en neonatos.<sup>1</sup>

Los niños son más vulnerables a las complicaciones de las infecciones urinarias por lo cual el tratamiento debe ser oportuno y adecuado.<sup>1</sup> La meta inicial en el tratamiento las infecciones de vías urinarias es el rápido control de los síntomas, control de la infección y la prevención de las complicaciones relacionadas como daño permanente de parénquima renal, infecciones recurrentes, hipertensión arterial y falla renal crónica, se estima que del 5% a 10% de todos los episodios agudos dejan cicatrices renales, aunque estas cifras podrían ser mayores. La Academia Americana de Pediatría (AAP) indica que los niños con ITU sean tratados con antibióticos orales o parenterales de acuerdo a la edad y severidad de la enfermedad,<sup>16,17,18</sup> recomendando iniciar la terapia antibacteriana antes de conocer al patógeno que la ocasiona y orientando esta elección por los patógenos más frecuentes<sup>16</sup> y por los perfiles epidemiológicos locales,<sup>6,13</sup> con la previa solicitud de un urocultivo que permita modificar el tratamiento en caso de ser necesario,<sup>16</sup> además se incluyen las recomendaciones de la (IDSA) y (ESCMID) sobre la elección del antibiótico empírico de primera línea para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario solo si la prevalencia local de resistencia es menor del 20 %.

Los antibióticos parenterales en el manejo de las ITU se han circunscrito al uso de cefalosporinas (de primera a cuarta generación), aminopenicilinas y aminoglucósidos solos o en combinación con las anteriores,<sup>5</sup> se ha demostrado que la ampicilina presenta altas tasas de resistencia como en África del 96 a 100 %, en Latinoamérica 46 %<sup>1</sup> y en Colombia 76%,<sup>13</sup> por estas altas resistencias de E coli no se recomienda como primera línea. Dentro de los medicamentos más usados en los últimos años están las cefalosporinas de primera generación con reportes de resistencia de 37% en Bogotá,<sup>3</sup> también las de 3 y 4 generación especialmente en contexto de infecciones graves como urosepsis<sup>13</sup> sin embargo con riesgo de inducción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). La resistencia a los aminoglucósidos ha permanecido muy baja 1-2 % para Amikacina o Netilmicina<sup>17</sup>, por tanto son recomendados en recién nacidos con pielonefritis en combinación con ampicilina,<sup>16</sup> además son el tratamiento parenteral inicial en niños más común en países como Israel<sup>16</sup> y en algunos centros de atención médica en Medellín<sup>11,13</sup>, con riesgos descritos en la literatura de ototoxicidad y nefrotoxicidad, por lo cual se sugiere monitoreo de función renal,<sup>16</sup> sin embargo clínicamente muestran adecuada respuesta en términos de control de fiebre, resolución de infección y tratamiento de bacterias productoras de betalactamasas.<sup>11</sup>

Históricamente entre los antibióticos orales más usados para ITU en niños está el TMP/SMX con resistencias del 47% en Colombia,<sup>13</sup> está contraindicado en prematuros o menores de 6 semanas de edad por riesgo de hiperbilirrubinemia y kernicterus, En caso de cistitis en niños mayores se ha recomendado el uso de cefalosporinas de segunda generación tales como Cefuroxime. La Nitrofurantoína tiene la resistencia más baja en todos los países,<sup>1</sup> su penetración al parénquima renal es pobre, se ha recomendado en diferentes guías<sup>20</sup> como primera línea en ITU baja no complicada<sup>13</sup> o como opción en tratamiento profiláctico, sin embargo tiene riesgo de anemia hemolítica en niños menores de 3 meses por tanto no debe usarse en este grupo etario y no debe administrarse con tasas de filtración glomerular (TFG) menores de 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, adicionalmente es inefectiva contra *Proteus spp.*<sup>16</sup>

Las quinolonas son altamente efectivas en contra de la mayoría de uropatógenos pero con seguridad en niños cuestionada, es así como la (AAP) solo recomienda el uso de ciprofloxacino en niños con *Pseudomona aeruginosa* y otros gérmenes multidrogoresistentes, sin otra alternativa.<sup>13</sup>

Las opciones terapéuticas para la ITU se han reducido progresivamente por la diseminación de bacterias resistentes, siendo este un proceso complejo que involucra la capacidad adaptativa evolutiva de las bacterias, mutaciones y transferencia horizontal de genes que se manifiestan con fenotipos de resistencia generando un aumento en la virulencia bacteriana y la creación de patógenos peligrosos.<sup>21</sup> Existen diferentes mecanismos de resistencia como la inducción de enzimas cromosómicas, alteración o deficiencia de porinas, reducción del acceso antibiótico por bombas de eflujo, impermeabilidad de la membrana y modificación de puntos blanco, sin embargo actualmente uno de los mecanismos de resistencia más frecuentes de las enterobacterias son la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con una frecuencia de 13,1% en población pediátrica en Colombia<sup>11</sup> y betalactamasas tipo AMPC.

La forma de designar un patógeno como sensible o resistente es un papel clave en el diagnóstico por laboratorio microbiológico y es hecho principalmente por la concentración inhibitoria mínima (MIC) donde el crecimiento bacteriano es inhibido bajo condiciones in vitro estandarizadas; en consenso se han definido los puntos de corte dando resultado de susceptible, resistente y ocasionalmente rangos intermedios, por tanto una MIC resistente predice una falla al tratamiento, la sensibilidad antimicrobiana puede ser evaluada por métodos de discos de difusión e interpretada de acuerdo al (BSAC) British Standards for Antimicrobial Chemotherapy o (CLSI) Clinical and Laboratory Standards Institute).

La resistencia antibiótica representa una amenaza para la salud pública.<sup>1</sup> Se ha documentado que duplica la morbilidad, prolonga las hospitalizaciones, contribuye al riesgo de progresión a sepsis, genera fallas al tratamiento,<sup>13</sup>

emergencia de cepas resistentes, sobreinfección por *Clostridium* y aumenta los costos en el cuidado de la salud.<sup>1,21,22</sup> Los factores de riesgo clínicos de resistencia no están ampliamente caracterizados, pero aquellos que se han estudiado muestran que existe relación con el uso de antibiótico previo<sup>1</sup>, tratamientos profilácticos<sup>23</sup>, malformaciones anatómicas y la recurrencia de ITU<sup>22,24</sup> y como mecanismos causales se asocian las malas prácticas de prescripción antibiótica, el uso frecuente e indiscriminado de antibióticos, el uso de antimicrobianos en la agricultura o como promotores de crecimiento animal<sup>18</sup>, vectores como aguas y viajeros<sup>19,23</sup> además del perfil evolutivo de los microorganismos con su respectiva diversificación de genes de resistencia.

Los antibióticos han salvado millones de vidas, y han generado una revolución en la medicina,<sup>25</sup> sin embargo actualmente son la principal contribución a resistencia bacteriana.<sup>1,23</sup> En cuidado primario se prescriben hasta el 80% de los antibióticos usados en el sistema de salud y son los niños quienes reciben un desproporcionado y mayor número de antibióticos que otros grupos poblacionales,<sup>1</sup> resultando en cambios de la sensibilidad uropatógena.<sup>69</sup> Allen et al<sup>8</sup> indican que la resistencia es 4 veces mayor en niños que recibieron antibióticos en los últimos 6 meses, además de ser 23 veces más probable de tener cepas resistentes a antimicrobianos de primera línea como el TMP/SMX en niños que recibieron profilaxis por más de 4 semanas. El estudio de Duffy encontró asociación entre resistencia y el tiempo posterior a la exposición antibiótica siendo mayor la resistencia a menor cantidad de días de finalizado el esquema antibiótico,<sup>9</sup> además esta resistencia puede persistir más de 6 meses luego de la prescripción.<sup>1</sup>

Entre otros factores asociados a resistencia está la edad; documentándose que es más frecuente la resistencia en niños menores de 5 años, probablemente porque son los que más presentan cuadros respiratorios, asisten a guarderías y por ende están más expuestos a los antibióticos.<sup>1</sup> Los niños con anomalías del tracto genitourinario también son 2,4 veces más probables de tener cepas resistentes comparado con aquellos que no tienen esas anomalías<sup>1</sup>, también se ha relacionado

la resistencia con el antecedente de hospitalizaciones; encontrando que aquellos niños con dos o más admisiones tienen un OR 3,2 IC 95 %(1.1-4.8) vs aquellos que no fueron hospitalizados.<sup>8</sup>

Para hacer frente a esta crisis global de “resistencia bacteriana” se han postulado estrategias para combatirla como son la creación de nuevos antibióticos, modificación del sistema inmune por medio de vacunas, anticuerpos monoclonales, manipulación de la microbiota por trasplante de la misma y uso de bacteriofagos, creación de biomarcadores o tecnologías para un diagnóstico bacteriano rápido, o estrategias antivirulencia con antitoxinas o dispositivos para modificación de biofilms, sin embargo todos estos avances están en implementación, por tanto la OMS ha recomendado otras medidas para reducir resistencia bacteriana como son el uso racional de los antibióticos terapéuticos o profilácticos, mejoría del acceso a cuidados de la salud, iniciativas locales, nacionales e internacionales y la promoción de “antibiotic stewardships” para mejorar las prácticas de prescripción.<sup>26</sup>

## **1.4 MATERIALES Y MÉTODOS**

### **1.4.1 MATERIALES**

Se recolectaron datos de historias clínicas electrónicas de niños hospitalizados con diagnóstico de ITU, se incluyeron variables; (edad en meses, género, ciclos vitales individuales (lactantes, preescolares, escolares y adolescentes) y ciclos vitales familiares (familia nuclear completa ,nuclear extensa, monoparental materna o paterna, familia reconstruida y familia no parental) antecedentes patológicos (destacando el antecedente de ITU previa, estado nutricional (definido por curvas de crecimiento de la OMS e índice de masa corporal) antibiótico iniciado como primera línea, duración (en días) de la hospitalización y la presencia de fiebre como síntoma al ingreso, también se anexó información de un pequeño cuestionario incluido en la historia clínica llamado “Tamizaje Urinario” donde se indagaron variables como el número de infecciones urinarias previas, las alteraciones del tracto genitourinario, la exposición antibiótica en los últimos 6 meses para cualquier causa infecciosa y/o profilaxis incluyendo la identificación del antibiótico y el antecedente de hospitalizaciones en los últimos 6 meses por cualquier motivo.

Además, se tomaron datos de paraclínicos (recuento de leucocitos, valores de hemoglobina, presencia de nitritos y los urocultivos con la identificación del germen causal y sus respectivos antibiogramas y puntos de corte por MIC para los diferentes antibióticos que definían para sensibilidad o resistencia.

## **1.4.2 METODOLOGÍA**

### **Tipo de estudio**

Es un estudio primario, analítico, prospectivo tipo cohorte

### **Población de estudio y criterios de inclusión/exclusión:**

Este estudio fue conducido en la Clínica Juan N. Corpas, Institución de 3 nivel ubicada en la localidad de Suba, en la Ciudad de Bogotá (Colombia) en un periodo comprendido entre abril de 2016 a agosto de 2018 (28 meses), cuya población objeto fueron los niños de 1 mes a 16 años hospitalizados en el servicio de pediatría con diagnóstico de infección del tracto urinario (ITU) demostrado por urocultivo con los recuentos establecidos por la Academia Americana de Pediatría (AAP):  $>100.000$  UFC/ml en muestras espontáneas a mitad de micción y  $> 0 = a 50,000$  UFC/ml en muestras recolectadas por sonda<sup>6</sup>, se incluyeron todas las técnicas de recolección de orina, la identificación bacteriana y la determinación de patrones de sensibilidad y de resistencia de esos microorganismos se realizó acorde con "The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) incluyendo la detección de BLEE", la sensibilidad a los siguientes medicamentos fue probada: (Amikacina, Ampicilina, Ampicilina-sulbactam, Cefalotina, Cefepime, Cefotaxime, Ceftazidime, Ceftriaxona, Cefuroxima, Ciprofloxacino, Ertapenem, Meropenem, Gentamicina, Nitrofurantoína, Norfloxacina y Trimetoprim/sulfametoxazol), la categoría de "resistente" fue definida por (CLSI) como los aislamientos que no son inhibidos con concentraciones del agente que normalmente pueden conseguirse con esquemas de dosificación

normal, es decir la resistencia bacteriana se definió en este trabajo como la capacidad de una bacteria para sobrevivir en concentraciones de antibiótico que inhiben/matan a otras de la misma especie. Para el análisis estadístico de este estudio los organismos con sensibilidad intermedia fueron considerados resistentes.

Se excluyeron urocultivos con crecimiento de dos o más gérmenes, urocultivos negativos o muestras sugestivas de contaminación (definidos como cultivos con crecimiento de *Candida*, *estreptococo alfa hemolítico* o *estafilococo coagulasa negativo*) o aquellos pacientes sin reporte de urocultivo o con datos faltantes.

Los datos fueron registrados en una hoja Excel con el posterior análisis descriptivo de los datos, cálculos de frecuencia, medianas, y estudio estadístico usando STATA- 12 mediante análisis univariado y modelo de regresión binaria, guardando confidencialidad de los datos según lineamientos del comité de ética médica institucional.



## 1.5 DESARROLLO DEL PROYECTO

### 1.5.1 RESULTADOS

#### Características demográficas y clínicas

Durante el estudio se incluyeron 251 niños con ITU de origen comunitario, 60 pacientes fueron excluidos, 81% fueron mujeres, 68% de la muestra fueron lactantes con una mediana de edad de 18 meses. El 90% se presentaron con fiebre al ingreso, el 32 % habían recibido antibiótico en los últimos 6 meses para cualquier causa infecciosa incluyendo profilaxis siendo la amoxicilina y cefalexina los más usados. Habían presentado 1 o más episodios de ITU previa 31% y 25% tenían hospitalizaciones 6 meses previo a la admisión, el promedio de estancia hospitalaria fue de 4 días.

Dentro del manejo empírico utilizado la Cefalotina fue el manejo inicial en un 57% de casos, seguido por Ceftriaxona 13%, Cefazolina 9,90%. La asociación de Cefalosporina con aminoglucósido (Cefalotina más Amikacina) fue una opción de manejo en el 5,70%, Meropenem fue utilizado en caso de *E. coli* con Betalactamasas de espectro extendido en un 3,20%.

Las características demográficas se encuentran consignadas en la (Tabla 1)

#### Características de laboratorio

Un 35 % de los pacientes presentaron recuentos de leucocitos mayores a 20.000/mm<sup>3</sup>, la media de hemoglobina fue 10.2 g/dl y nitritos positivos en un 58%

de los casos. Los uropatógenos más frecuentes aislados fueron los bacilos gramnegativos, principalmente *E. coli* (91;5), *Proteus mirabilis* (4.4%) y *Morganella morganii* (2%).

### **Perfiles de resistencia**

En la (Grafica 1) se reportan los perfiles de resistencia para *E. Coli*.

Este germen presentó resistencias mayores a 44% para Ampicilina, Ampicilina Sulbactam, cefalotina y TMP/SMX, resistencias entre 11 y 15 % para Cefepime, Ceftriaxona, Cefuroxime y Gentamicina y del 5 a 6 % para Norfloxacin, Ciprofloxacina y Nitrofurantoina, los porcentajes más bajos de resistencia fueron para Ertapenem con 0,80% y sin resistencia para :Meropenem y Amikacina. Para este estudio asumimos resistencia a una clase de antimicrobiano cuando se observó resistencia para cualquier miembro de la clase, se encontró que el 74% de los urocultivos presentaban resistencia adquirida a 1 o más antibióticos y se identificaron las cepas de *E. coli* productores de Betalactamasas de espectro extendido en un 11,2% de los casos.

### **Factores asociados a la resistencia bacteriana de uropatógenos**

En este estudio evaluamos posibles predictores de resistencia bacteriana es así como encontramos 2,5 veces mayor resistencia en niños con antecedente de hospitalización previa en comparación con niños que no tenían este antecedente. Otro de los factores asociados fue haber recibido antibiótico en los últimos 6 meses previos a esta hospitalización con 2.3 veces mayor riesgo. Los valores de hemoglobina menor a 12 y las anomalías genitourinarias (ectasia pielocalicial, hidronefrosis, fimosis, agenesia renal, fistula uretrovaginal) con OR de 2,0 y 2,1 respectivamente, todos los factores previamente mencionados fueron estadísticamente significativos. Otros factores como haber tenido 3 o más episodios

de IVU previa, ciclos vitales familiares, estado nutricional y edad no mostraron asociación estadísticamente significativa a resistencia bacteriana.

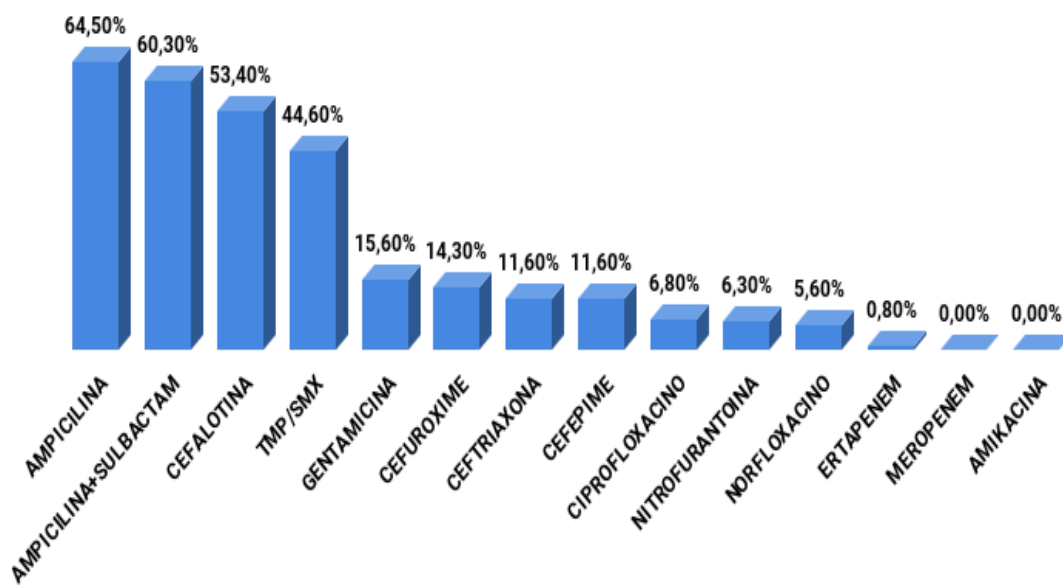
**Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los niños con ITU**

Características		Total (n=251), N (%)	
<b>Ciclo individual - Edad (meses)</b>			
Lactantes (mayor y menor)	1 mes - 23 meses 29 días	170,68	(68)
Preescolar	24 meses - 71 meses 29 días	37,6	(15)
Escolar	72 meses - 143 meses 29 días	32,63	(13)
Adolescente	144 meses - 204 meses	10,04	(4)
<b>Género</b>			
Femenino		203	(80.8)
Masculino		48	(19.1)
<b>Ciclo vital familiar</b>			
Familia nuclear completa		157	(62)
Familia nuclear extensa		56	(22)
Familia monoparental		32	(12)
Familia reconstruida		5	(1)
Familia no parental		1	(0.39)
<b>Estado nutricional</b>			
Normal		208	(82)
Riesgo de desnutrición		17	(6)
Sobrepeso		9	(3)
Desnutrición		11	(4)
Obesidad		6	(2)
<b>IVU previa</b>			
0 episodios		170	(67)
1 episodio		45	(17)
2 o más episodios		36	(14)
<b>Presencia de alteración genitourinaria</b>			
No presenta alteración genitourinaria		206	(82)
<b>Ectasia pielocalicial</b>			
Hidronefrosis		20	(7)
Fimosis		9	(3)
Reflujo vesicoureteral		9	(3)
Agenesia renal		4	(1,59)
Fístula uretrovaginal		2	(0,79)
		1	(0,39)
<b>Leucocitos</b>			
Menor a 5000 leucos/mm <sup>3</sup>		6	(2)
De 5000 a 10000 leucos/mm <sup>3</sup>		18	(7)
De 10000 a 20000 leucos/mm <sup>3</sup>		123	(49)
Mayor a 20000 leucos/mm <sup>3</sup>		104	(41)
<b>Hemoglobina</b>			
8.4 - 10.9 g/dl		69	(27)
11 - 12.9 g/dl		115	(45)
Mayor o igual a 13 g/dl		67	(26)
<b>Nitritos</b>			
Positivos		146	(58)
Negativos		105	(41)
<b>Uso de antibiótico en los últimos 6 meses</b>			
<b>Profilaxis</b>			
Si		7	(2)
No		244	(97)
<b>Antibiótico para cualquier causa</b>			
Si		81	(32)
No		170	(67)
<b>Antibióticos más frecuentes últimos 6 meses profilaxis o cualquier causa</b>			
Cefalexina		31	(38)
Amoxicilina		31	(38)
Cefuroxime		5	(6,1)
Acido nalidixico		3	(3,7)
TMP/SMX		3	(3,7)
<b>Resistencia antibiótica a 1 o más antibióticos en hospitalización actual</b>			
Si		186	(74)
No		65	(25)
<b>Hospitalización últimos 6 meses</b>			
Si		64	(25)
No		187	(74)
Promedio de estancia hospitalaria		4.1 días	

**Tabla 2. Resultados regresión logística niños con ITU - resistencia bacteriana**

Factores asociados a resistencia	OR	Intervalo de confianza
Anomalia genitourinaria	2.0	(IC 95% 1.3 - 4.2)
Hemoglobina menor a 12 g/dl	2.1	(IC 95% 1.1 - 3.9)
Antibiótico en los 6 meses previos	2.3	(IC 95% 1.8 - 3.6)
Hospitalización en los 6 meses previos	2.5	(IC 95% 1.2 - 4)

**Grafico 1. Perfil de Resistencia E.Coli**



## 1.6 DISCUSIÓN

Los objetivos en el tratamiento de las ITU en niños son controlar la infección, prevenir la progresión a urosepsis y reducir el riesgo de complicaciones y daño renal situaciones que se ven amenazadas por el creciente aumento de bacterias resistentes, por tanto el tratamiento antibiótico empírico debe ser óptimo y elegido según los patrones epidemiológicos locales,<sup>10,13</sup> sin embargo existe poca información en nuestro medio sobre los perfiles de sensibilidad- resistencia locales y de los posibles factores causales de resistencia.<sup>11,13</sup> Este estudio describe el perfil de resistencia de los uropatógenos más frecuentes de ITU en un centro hospitalario de la ciudad de Bogotá (Colombia) y evalúa posibles factores clínicos de resistencia bacteriana en la población pediátrica .

En nuestro estudio la *E. coli* fue el germen causal más frecuente de ITU concordante con datos mundiales y nacionales<sup>1,6,11,13</sup> actualmente existe un aumento creciente de las tasas de resistencia bacteriana de las enterobacterias,<sup>1,13</sup> nosotros identificamos resistencias adquiridas a uno o más antibiótico de las diferentes clases en el 74 % de los aislamientos de *E.coli* (incluyendo resistencias aisladas a antibióticos, penicilinasas de bajo o alto techo, o producción de BLEA Y BLEE, más alto que lo informado en el 2002 en un departamento de urgencias de la Florida (EE.UU) de 48 % de resistencia global, sin embargo esta situación es escasamente detallada en otros estudios.

Es importante tener presente que para el inicio de un antibiótico empírico en el manejo de las ITU los uropatógenos deben presentar resistencias locales que no superen el 20 % según indican entidades como la IDSA y ESCMID. Nuestros resultados ilustran una elevada resistencia de *E. coli* a Ampiclina, Ampiclina sulbactam, Cefalotina y TMP/SMX, estos antibióticos a lo largo de la historia han sido considerados como primera línea para el manejo de ITU, sin embargo la

Ampicilina presenta resistencias superiores al 50 % en Latinoamérica ,cerca del 100 % en África<sup>1</sup> y 44,6 % en nuestro estudio, razón por lo cual en las diferentes guías este antibiótico se ha descartado como estrategia inicial para el tratamiento de ITU.<sup>20</sup> En nuestra clínica se evidencio alta resistencia de *E. Coli* a cefalosporinas de primera generación específicamente cefalotina 53%, situación alarmante dado que esta es la terapia empírica más usada en un 57 % de los niños hospitalizados, dato que supera lo informado en otros estudios en Bogotá de 37 % en el 2014,<sup>3</sup> por otro lado las cefalosporinas de segunda generación como (cefuroxime) y tercera generación (ceftriaxona) mostraron resistencias entre 11 y 15 % más altas que lo reportado en Colombia 1-4%<sup>11,13</sup> aun así pueden ser razonables en el contexto de ITU complicada, pero se debe tener presente el riesgo de inducción de betalactamas de espectro extendido<sup>13</sup> y la tendencia al aumento de la resistencia de las cefalosporinas en la última década.<sup>27</sup>

Los aminoglucósidos pueden ser útiles en el manejo endovenoso de las ITU en población pediátrica especialmente la Amikacina ; en la literatura se recomienda como una buena alternativa, con alta efectividad, mínima toxicidad y bajos perfiles de resistencia 2.5%,<sup>11</sup> por lo cual ha sido usada como primera línea en algunas instituciones de Medellín,<sup>11,13</sup> nosotros además evidenciamos que la *E. coli* no presenta resistencia a este antibiótico, por lo anterior su uso es recomendado en pediatría con las precauciones del caso como son la administración en dosis única diaria, previa valoración-seguimiento de función renal y una adecuada hidratación.<sup>11,22</sup> Para el grupo de carbapenémicos en nuestro estudio la *E. coli* no presentó resistencia a Meropenem y fue muy baja para Ertapenem, sin embargo esta clase de antibióticos se reserva para tratamiento de productores de betalactamasas de espectro extendido.

En la actualidad para tratamiento oral de ITU se recomienda la nitrofurantoína tanto en población pediátrica como adulta<sup>1</sup>, nuestro estudio mostró resistencias bajas 6,3% situación concordante con datos nacionales<sup>11</sup> por esta razón son una opción efectiva en ITU no complicada en cuidado primario, recomendando no usarla en niños menores de 3 meses. Otros medicamentos cuestionados en ITU pediátrica por sus efectos adversos musculoesqueléticos son las quinolonas, nosotros encontramos resistencias bajas 5-6% al igual que en otros estudios en Colombia,<sup>13</sup> no obstante en el mundo se reporta un creciente incremento de resistencia de los uropatógenos a ciprofloxacino en los últimos 10 años, por tanto las guías de (AAP) y (NICE) no recomiendan su uso rutinario excepto en contexto de ITU por *Pseudomona*, gérmenes multidrogoresistentes y en caso de no existir otra alternativa<sup>20</sup> El TMP/SMX es otro antibiótico oral con altas resistencias mundiales ;particularmente en países en vías de desarrollo No-OECD<sup>1</sup> que se correlaciona con la resistencia demostrada en este estudio de 44%.

Históricamente se ha considerado la presencia de bacterias productoras de BLEE y betalactamasas tipo AMPC de origen hospitalario,<sup>11</sup> sin embargo en Latinoamérica se ha documentado *E. Coli* productor de BLEE como causa de Infecciones del tracto urinario comunitario (ITU-C) descrita en diferentes estudios con prevalencias variables que van desde el 1,7% para países como Argentina, Brasil, Chile, México y Venezuela, en Bogotá en el año 2014 se reportó 2% de uropatógenos productores de BLEE en niños,<sup>11</sup> siendo superior en nuestro estudio con 11.2%, situación similar a la documentada en Medellín con 13,3% de BLEE ,<sup>11</sup> la presencia de este tipo de betalactamasas en la comunidad sugiere posibles causales de transmisión de genes de resistencia en ambientes ambulatorios como son el uso de antibióticos en general y los profilácticos, ITU recurrente<sup>28</sup> y vectores tales como aguas contaminadas, animales, humanos y alimentos.<sup>19</sup>



Existen factores clínicos que se asocian a la presencia de resistencia bacteriana en los niños que cursan con ITU<sup>12,22,24</sup> sin embargo existe información limitada en nuestro medio, además habitualmente no existe documentación rutinaria de ello en las historias clínicas,<sup>10</sup> aun así la exposición antibiótica independientemente de la causa infecciosa que lo requiera o el uso de profiláctico es el factor más relacionado y estudiado de resistencia bacteriana en ITU pediátrica, Allen et al,<sup>8</sup> informó que más de 4 semanas de terapia antibiótica o profilaxis en los 6 meses previos se asociaba significativamente a resistencia OR 23.4 IC95% (12,0- 47,6 p<0,001), nosotros también confirmamos esta información encontrando asociación a resistencia bacteriana con el consumo de antibióticos 6 meses previos a la admisión OR : 2.3 (IC 95% 1.8 - 3.6), en nuestro estudio el 32 % de los niños habían recibido antibióticos 6 meses previos al ingreso y dentro de los más frecuentes fueron del grupo de betalactámicos; Cefalexina y Amoxicilina 38 % para cada uno, los cuales habían sido indicados respectivamente por infecciones urinarias o cuadros respiratorios, otros autores como Duffy y colaboradores reportaron relación de la resistencia con el tiempo posterior a finalizar la exposición ,es decir entre menos días después finalización de un esquema antibiótico existe mayor resistencia bacteriana<sup>9</sup>, lo anterior explica que la exposición a antibióticos con justificación o sin ella actúan como inductores de genes de resistencia, situación que gravemente puede persistir hasta por 6 meses<sup>1</sup>

Por otro lado también se ha evaluado las admisiones hospitalarias previas como factor de resistencia bacteriana, se evidenció que los niños con al menos una admisión en el año previo al ingreso fueron 2,3 veces más probables de tener un aislamiento resistente vs aquellos niños sin admisiones previas OR 2,3 (IC 95 %1.1- 4.8 p<0,008) ,<sup>8</sup>nuestro estudio refleja igual magnitud en esta asociación, nosotros informamos asociación a resistencia con el antecedente de admisión 6 meses previos: OR 2.5 (IC 95% 1.2- 5.4) siendo uno de nuestros predictores con mayor asociación estadística.

Allen et al,<sup>8</sup> demostró que pacientes con anomalías del tracto genitourinario son 2.4 veces más probables de tener aislamientos resistentes que aquellos sin tales anomalías; aunque solo a 17 % de nuestro niños se le documento alguna alteración de la vía genitourinaria reportamos el doble de posibilidad de tener resistencia si se cuenta con alguna de ellas OR 2.0 (IC 95% 1.3 - 4.2).es de tener en cuenta que esta información podría estar subvalorada , dado que la mayoría de nuestra muestra cursaban con el primer episodio de ITU por lo cual no tenían estudios de imagen específicas para el diagnóstico de alteraciones de la vía urinaria especialmente reflujo vesicoureteral.

Para nuestro conocimiento este es el primer estudio que evaluó como factores de resistencia bacteriana la anemia y el pertenecer a las diferentes familias según los ciclos vitales (nuclear completa, incompleta, monoparental, extensa, reconstruida y no parental), documentamos que aquellos niños con hemoglobinas menores de 12 g/dl están en riesgo de adquirir uropatógenos resistentes OR 2.1 (IC 95%1.1-3.9) en comparación a niños con hemoglobinas mayores. No encontramos asociación estadística con los ciclos vitales familiares.

En otros estudios niños con historia de ITU presentaron mayor frecuencia de organismos resistentes en comparación con aquellos que no la tenían RR 4.5 (IC 95% 1,7-11,5  $p < 0,001$ )<sup>29</sup> sin embargo en nuestro estudio no se encontró relación estadística, posiblemente por dificultades operativas en la definición de recurrencia de ITU y porque el 67 % de los niños cursaban con el primer episodio de ITU.

En un metanálisis se documentó que la resistencia es mayor en menores de 5 años comparado con niños de otras edades<sup>1</sup> sin embargo en nuestro estudio todos los niños presentaron de forma similar el riesgo de resistencia, por otro lado en el

modelo de regresión logística evaluamos otros factores como fueron el género, la presentación con fiebre. La presencia de nitritos<sup>30</sup> el recuento leucocitario y estado nutricional pero estos no se asociaron a uropatógenos resistentes.

Nuestro estudio tiene limitaciones en cuanto a la adecuada identificación de niños con alteraciones de la vía genitourinaria, dado que se obtuvo este dato de estudios antiguos extrainstitucionales y por ecografía renal de la hospitalización; siendo este el método menos sensible para la identificación de alteraciones de vía urinaria en especial de reflujo vesicoureteral, además dificultad en la definición de factores como estreñimiento e higiene genital y la no inclusión de otras variables que pueden considerarse importantes como enuresis, niños circuncidados y el antecedente de exposición a lactancia materna.

## 1-7 CONCLUSIONES

- ✓ Existe un aumento de la resistencia bacteriana en el mundo, siendo actualmente una amenaza para la salud pública, duplicando morbilidad y exponiendo a los niños con ITU a falla terapéutica, progresión a sepsis, complicaciones renales y sistémicas a corto y largo plazo, prolongación de la estancia hospitalaria y aumento en los costos en salud.
- ✓ La Resistencia bacteriana en los niños con ITU es un fenómeno evolutivo y generalmente ocasionado por modificaciones genéticas, clínicamente relacionada al uso y abuso de los antimicrobianos, además significativamente asociada con el antecedente de hospitalizaciones 6 meses previos al ingreso, alteraciones de las vías genitourinarias y la presencia de anemia.
- ✓ Existen altas tasas de resistencia de *E.coli* a Ampicilina, Ampicilina sulbactam, Cefalosporinas de primera generación y Trimetoprim sulfametoxazol por tanto estos antibióticos no son adecuados como primera línea para el tratamiento de ITU en la población pediátrica. La cefalotina presenta resistencias de 53 % mayor a lo documentado previamente en Bogotá convirtiéndola en una terapia empírica inadecuada.
- ✓ Amikacina y Nitrofurantoína son alternativas terapéuticas efectivas dependiendo de la condición clínica y teniendo presente sus respectivas recomendaciones de uso en la población pediátrica.

- ✓ Los resultados de nuestro estudio resaltan la importancia del conocimiento del perfil epidemiológico local para el tratamiento de ITU en niños, además ayuda al clínico a identificar condiciones predictoras de resistencia bacteriana que a su vez pueden orientar la elección de la terapia antimicrobiana más efectiva.
  
- ✓ Nuestros resultados contribuyen con evidencia al apoyo de acciones de reducción y mitigación de la resistencia bacteriana en la población pediátrica.

## 1.8 BIBLIOGRAFÍA

1. Bryce A, Hay A, Lane I, et al. Global prevalence of antibiotic resistance in pediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i939.
2. Ipek I, Bozaykut A, Arman D, Sezer R. Antimicrobial resistance patterns of uropathogens among children in Istanbul, Turkey. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 2011;42(2): 355-362.
3. Leyton D, Marin A. Resistencia bacteriana en infección urinaria adquirida en comunidad en niños, según urocultivos. Colegio Nuestra Señora del Rosario y Universidad CES. Bogotá, Agosto 2014.
4. Vélez C, Serna L, Serrano A, Ochoa C, Rojas L, Bedoya A, et al. Perfil de resistencia de los patógenos causantes de infección urinaria en la población pediátrica y respuesta al tratamiento antibiótico, en un Hospital Universitario 2010-2011. *Colombia Médica*. Vol. 45 No1 2014.
5. Malo G, Echeverry J, Iragorri S, Gastelbondo R. Guía de práctica clínica. infección urinaria en niños menores de 2 años. *Pediatría* 2001;36:157-69
6. Cooper C, Storm D. Infection and Inflammation of the Pediatric Genitourinary Tract. *Campbell-Walsh Urology*, 11th edn. 2016 ;127, 2926-2948.e7
7. Beetz R, Westenfelder M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1st edition 2010, Arnhem, The Netherlands, 38S (2011) 42–50.
8. Allen UD, MacDonald N, Fuite L, Chan F, Stephens D. Risk factors for resistance to “first-line” antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children. *Can Med Assoc J*. 1999; 160:1436–40.
9. Duffy M., Hernandez-Santiago V., Orange G., Davey P. and Guthrie B. Trimethoprim prescription and subsequent resistance in childhood urinary infection: multilevel modelling analysis. *British Journal of General Practice*. 2013 Apr;63(609):e238-43.
10. McLoughlin, T. G., & Joseph, M. Antibiotic resistance patterns of uropathogens in pediatric emergency department patients. *Academic emergency medicine*, (2003):10(4), 347-351.

11. Hoyos A, Serna L, Ortiz G, Aguirre J, et al. Infección urinaria adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos: clínica, factores de riesgo, etiología, resistencia a los antibióticos y respuesta a la terapia empírica. *Asociación Colombiana de Infectología. Infectio*. 2012; 16(2): 94-103.
12. Shalkh N, Hoberman A, Keren R, Ivanova A, Gotman N, Chesney R. Predictors of antimicrobial resistance among pathogens causing urinary tract infection in children. *J pediatrics*. 2016 apr; 171:116-121.
13. Vélez C, Serna L, Serrano A, Ochoa C, Rojas L, Bedoya A, et al. Perfil de resistencia de los patógenos causantes de infección urinaria en la población pediátrica y respuesta al tratamiento antibiótico, en un Hospital Universitario 2010-2011. *Colombia médica*. Vol. 45 No1 2014.
14. Cruz J, Lozano JM, Figueroa JL, Morales Y. *Guías de Pediatría Práctica Basada en la Evidencia*. Editorial Médica Panamericana. Manejo de la infección urinaria en niños entre dos meses y cinco años. 2 Edición. Bogotá 2009. p. 311- 326
15. Jean, Shio-Shin et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of pathogens causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2010–2013 *international Journal of Antimicrobial Agents* , Volume 47 , Issue 4 , 328 – 334.
16. Beetz R, Westenfelder M. Antimicrobial therapy of urinary tract infections in children. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 1st edition 2010, Arnhem, The Netherlands, 38S (2011) 42–50
17. Prais, D., Straussberg, R., Avitzur, Y., Nussinovitch, M., Harel, L., & Amir, J. (2003). Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Archives of disease in childhood*, 88(3), 215-218.
18. Senel, S., Karacan, C., Erkek, N., & Gol, N. (A single-center experience of antimicrobial resistance patterns in pediatric urinary tract infection. *Medical principles and practice*, 2010; 19(5), 359-363.
19. Jon Iredell, Jeremy Brown, Kaitlin Tagg. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications. *The bmj*. 2015;351:h6420
20. Price E., Pallett A, Gilbert R., Williams C., Microbiological aspects of the UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidance on urinary tract infection in children. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 836 –841

21. Informe de la Secretaría. Resistencia a los fármacos antimicrobianos. 67 Asamblea mundial de la salud. A67/39, 14 de Marzo de 2014
22. Afsharpaiman S, Bairaghdar F, Torkaman M, Kavehmanesh Z, Amirsalari S, Moradi M, et al. Bacterial pathogens and resistance patterns in children with community-acquired urinary tract infection: a cross sectional study. *Journal of comprehensive pediatrics*, 2012; 3(1), 16-20.
23. Edlin, R. S., & Copp, H. Antibiotic resistance in pediatric urology. *Therapeutic advances in urology*. (2014):6(2), 54-61.
24. Justin T, Hudson N, Alnifaigy H, Ting Cheung J, Harriet K. Tenney, J., Hudson, N., Alnifaigy, H., Li, J. T. C., & Fung, K. H. (2018). Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: A systematic literature review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2018; 26(5), 678–68
25. Alós, J. I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, (2015): 33(10), 692-699. 19
26. Marston H, Dixon D, Knisely J, Palmore T, Fauci A. Antimicrobial Resistance. *JAMA*, 2016; 316(11), 1193.
27. Sharan R, kumar D, & Mukherjee B. Bacteriology and antibiotic resistance pattern in community acquired urinary tract infection. *Indian Pediatrics*.(2013). 50(7),707-707.
28. Bitsori M, Maraki S, Kalmanti, M., & Galanakis E. Resistance against broad-spectrum  $\beta$ -lactams among uropathogens in children. *Pediatric Nephrology*, 2009; 24(12), 2381–2386
29. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159:924-8.
30. Meadows M, Mohammad B, Elbakoush F, Alali A, Patel R, Mohammad S. Can urinary nitrites or other urinalysis findings be a predictor of bacterial resistance of uncomplicated urinary tract infections? *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*. Volumen 3, issue 1, March 2016, Pages 12-17



## 1.9 ANEXOS

- ✓ **Poster CINVEST 2016:**  
“Reconocimiento primer puesto de proyecto de investigación”  
Calidad de póster
  
- ✓ **Presentación Ponencia oral CINVEST 2018.**