



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE PEDIATRÍA

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN URINARIA POR
BACTERIAS GRAMNEGATIVAS BLEE POSITIVAS ADQUIRIDAS EN LA
COMUNIDAD Y LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOTERAPIA EN NIÑOS
MENORES DE 15 AÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO BACA
ORTIZ DURANTE EL PERIODO ENERO 2018 A DICIEMBRE 2020”**

TESIS DE TITULACIÓN EN ESPECIALIZACIÓN DE PEDIATRÍA

AUTORA: DRA. DIANA ELIZABETH CASTILLO CALDERÓN

DIRECTOR: JUNIOR RAFAEL GAHONA VILLEGAS

ASESOR METODOLÓGICO: DR. PABLO FRANCISCO ENDARA DÁVILA

QUITO, 2023

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por ser el centro de mi vida. A mis Padres Carmita y Miguel, hermanos, familiares y amigos por su apoyo incondicional en mi formación profesional.

A los Doctores: Gabriel Contreras Coordinador del Postgrado de Pediatría; a los Docentes Tutores de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador en los hospitales de la ciudad de Quito:

Al Dr. César Vaca, Dr. Carlos Cepeda, Dr. Rolando Paredes, Dr. Alfredo Naranjo, Dr. Mario Alomía, Dr. Carlos Alomía, Dr. Francisco Espinel, Dr. Ramiro Ramadán, Dr. Fernando Agama, Dr. Miguel Angel Hinojosa, Dr. Luis Correa, Dra. Sandra Luzuriaga, Dra. Miriam Rosas, Dra. Nancy Bravo, Dra. Mónica Cevallos, Dra. Eliana Velastegui, Dra. Mónica Ruiz, Dra. Sonia Ontaneda, Dra. Margarita Navarrete, Dra. Nancy Santillán, Dra. Cristina Paredes, Dra. Josefina Oviedo, Dra. Vanessa Avalos, Dr. Jorge Ponce, Dr. Diego Noboa, Dr. Walter Ramos, Dr. César Villacrés, Dr. Francisco Pérez.

Al Dr. Junior Gahona Villegas como Director de Tesis, al Dr. Pablo Endara Dávila Asesor metodológico, quienes han contribuido para el desarrollo del presente trabajo de investigación.

Mi agradecimiento para los Directivos y Administrativos de los servicios de Docencia, Estadística, Laboratorio de Microbiología, a los Médicos de los servicios de Pediatría del Hospital Pediátrico Baca Ortiz, que aportaron con las facilidades para el cumplimiento del presente estudio, entre ellos a la Dra. Ximena Villalba, Dra. Mariel Acosta, Dr. Andrés Bustamante, Dr. Andrés Salazar, Dr. Tito Carrión, Dr. Rafael Morales, Ing. Geovanny Soto, Lic. Paola Bonilla, Lic. Janeth Calderón.

A todos los Médicos Residentes, compañeros Postgradistas, Internos de Medicina, Auxiliares y Licenciados en Enfermería, y a todos quienes contribuyeron de una u otra forma en mi formación académica.

Dra. Diana Elizabeth Castillo Calderón.

DEDICATORIA

A Dios quien ilumina mi vida.

Para mis Padres pilares fundamentales por su apoyo y comprensión.

A mis Maestras: Dra. Jeannete Zurita Salinas, Dra. María Eugenia Araúz Martínez, por contribuir con sus conocimientos en mi formación y a la culminación de la tesis.

A todos los niños, porque a través de su sonrisa llenan mi alma con su dulzura cada día y me impulsan a seguir adelante.

Dra. Diana Elizabeth Castillo Calderón.

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTO	2
LISTA DE TABLAS	7
ABREVIATURAS	8
RESUMEN	9
ABSTRACT	13
CAPITULO I	19
INTRODUCCIÓN	19
CAPITULO II	21
MARCO TEÓRICO	21
2.1. Definición	21
2.2. Epidemiología y etiología de ITU	21
2.3. Clasificación de infección del tracto urinario	21
2.4. ITU alta o pielonefritis aguda	21
2.5. Cistitis o infección urinaria baja.....	22
2.6. Infección urinaria atípica.....	22
2.7. Infección urinaria recurrente	22
2.8. Infección urinaria comunitaria	22
2.9. ITU intrahospitalaria	22
2.10. ITU causada por bacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE)	23
2.11. Clasificación de las betalactamasas	23
2.12. Factores de riesgo para infección de vías urinarias por bacterias BLEE	24
2.13. Factores de riesgo sociodemográficos:.....	24
2.14. Diagnóstico de infección del tracto urinario en niños	25
2.15. Estudios de laboratorio:	26
2.16. Interpretación del análisis de orina	26
2.17. Situaciones sugerentes de contaminación del urocultivo:.....	29
2.18. Otros exámenes de laboratorio:.....	29
2.19. Exámenes de imagen para diagnóstico de infección del tracto urinario en niños	30
2.20 Indicaciones de ingreso hospitalario:.....	32
2.21 Tratamiento de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad por bacterias productoras de Beta Lactamasas de espectro extendido (BLEE).....	33
2.22 Profilaxis antibiótica	35

CAPITULO III.....	36
JUSTIFICACIÓN	36
CAPITULO IV	38
4.1 Problema de investigación.....	38
4.2 Objetivos:.....	38
4.2.1 General:	38
4.2.2 Objetivos Específicos:	39
4.3 Hipótesis	39
CAPÍTULO V	41
5.1 METODOLOGÍA	41
5.1.1 Operacionalización de variables del estudio	41
5.2 Diseño de estudio.....	45
5.3 Muestra	45
5.3.1 Diseño de la muestra	45
5.4 Criterios de inclusión y exclusión	46
5.4.1 Definición de caso	46
5.4.2 Definición de control	46
5.4.3 Criterios de inclusión de los casos:.....	46
5.4.4 Criterios de exclusión de los casos:	46
5.4.5 Criterios de inclusión controles.....	47
5.4.6 Criterios de Exclusión de controles:	47
5.5 Descripción de las variables de estudio.....	47
5.6 Técnicas de recolección de la información	48
5.7 Instrumento de recolección de información	48
5.8 Proceso de obtención de la información:.....	48
5.9 Técnicas de procesamiento y plan de análisis estadístico de los datos	49
5.9.1 Procesamiento de recolección de información	49
5.9.2 Recursos necesarios	49
5.9.3 Recursos Humanos	49
5.9.4 Recursos materiales:	49
CAPITULO VI	50
6. RESULTADOS.....	50
6.1. Características de la población de estudio	50
Tabla 2. Descripción de antecedentes patológicos familiares.....	51
Tabla 3. Antecedentes patológicos personales de los pacientes.	52
Tabla 4. Ingreso previo (hospitalización), profilaxis y uso previo de antibióticos.	53

Tabla 5. Alteraciones anatómicas o estructurales.	53
Tabla 6. Alteraciones o factores de riesgo funcionales.	54
Tabla 7. Síntomas de infección de vías urinarias en niños.	55
Tabla 8. Exámenes de laboratorio: biometría hemática (leucocitos/edad) y neutrofilia.	56
Tabla 9. Exámenes de laboratorio: Proteína C Reactiva (PCR) en sangre.	56
Tabla 10. Leucocitos por campo y nitritos en el examen de orina.	57
Tabla 11. Método de recolección de muestra para urocultivo.	57
Tabla 12. Etiología de infección del tracto urinario mediante urocultivo.	58
Tabla 13. Diagnóstico de infección de vías urinarias en pediatría.	58
Tabla 14. Episodio de infección de vías urinarias en pediatría.	59
Tabla 15. Familias de antibióticos en el tratamiento empírico de infección del tracto urinario adquirida en la comunidad en niños menores de 15 años atendidos en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz.	59
Tabla 16. Antibioticoterapia empírica para el tratamiento de infección de vías urinarias en niños.	60
Tabla 17. Antibioticoterapia específica en niños con infección de vías urinarias.	61
Tabla 18. Duración de la antibioticoterapia específica para el tratamiento de ITU.	62
CAPITULO VII	63
DISCUSIÓN	63
CAPITULO VIII.....	70
CONCLUSIONES.....	70
CAPITULO IX.....	71
RECOMENDACIONES.....	71
CAPITULO X	72
Referencias bibliográficas.....	72
CAPITULO XI.....	78
ANEXOS	78
.....	79

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1.** Datos demográficos de los pacientes
- Tabla 2.** Descripción de antecedentes patológicos familiares
- Tabla 3.** Antecedentes patológicos personales de los pacientes
- Tabla 4.** Ingreso previo (hospitalización), profilaxis y uso de antibióticos
- Tabla 5.** Alteraciones anatómicas o estructurales
- Tabla 6.** Alteraciones o factores de riesgo funcionales
- Tabla 7.** Síntomas de infección del tracto urinario en niños
- Tabla 8.** Exámenes de laboratorio: biometría hemática (leucocitos/edad) y neutrofilia
- Tabla 9.** Exámenes de laboratorio: Proteína C Reactiva (PCR) en sangre
- Tabla 10.** Leucocitos por campo y nitritos en el examen de orina
- Tabla 11.** Método de recolección de muestra para urocultivo
- Tabla 12.** Etiología de infección de vías urinarias mediante urocultivo
- Tabla 13.** Diagnóstico de infección del tracto urinario (ITU) en pediatría
- Tabla 14.** Episodio de infección del tracto urinario (ITU) en pediatría
- Tabla 15.** Familias de antibióticos en el tratamiento empírico de ITU adquirida en la comunidad en niños menores de 15 años atendidos en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz
- Tabla 16.** Antibioticoterapia empírica para el tratamiento de infección de vías urinarias en niños
- Tabla 17.** Antibioticoterapia específica en niños con infección del tracto urinario
- Tabla 18.** Duración de la antibioticoterapia específica para el tratamiento de ITU en niños

ABREVIATURAS

PUCE: Pontificia Universidad Católica del Ecuador

ITU: Infección del Tracto Urinario

BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido

RVU: Reflujo Vesicoureteral

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

SPSS: Statical Package for the Social Sciences

OR: Odss Ratio

IC: Intervalo de Confianza

P: Prueba Chi cuadrado

CEISH: Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos

MSP: ministerio de Salud Pública

HPBO: Hospital Pediátrico Baca Ortiz

CLSI: Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio

APA: Academia Americana de Pediatría

NICE: Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica

RESUMEN

Antecedentes: La infección del tracto urinario (ITU) es un problema común en el cuidado de la salud infantil. Alrededor del 8-10% de las niñas y el 2-3% de los niños experimentarán síntomas de ITU antes de cumplir los 7 años de edad. Es más común en los varones durante los primeros 3 meses de vida, mientras que en las niñas se incrementa progresivamente después del primer año. (7,8). La principal bacteria que causa ITU es *Escherichia coli* en el 70 - 90% (1, 2), que es uno de los microorganismos que pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae*, presentes no sólo a nivel intrahospitalario así como en infecciones urinarias conseguidas en la comunidad.

Los factores de riesgo que se asocian a infección de vías urinarias por bacterias (BLEE) se mencionan: hospitalización previa, antecedentes patológicos personales de malformaciones urinarias y cirugías urinarias, tratamiento antibiótico previo (11). Los pacientes con antecedentes infecciones urinarias recurrentes presentan un mayor riesgo de adquirir infecciones urinarias debido a la presencia de microorganismos que producen betalactamasas de espectro extendido. (12,13). La ITU comunitaria por bacterias BLEE, en la práctica clínica de Pediatría representan un gran desafío en el diagnóstico, control y tratamiento.

Objetivo: Identificar los factores de riesgo y la antibióticoterapia prescrita en infecciones urinarias por bacterias Gram negativas productoras de BLEE positivas adquiridas en la comunidad en niños menores de 15 años atendidos en el Hospital Baca Ortiz durante el periodo enero 2018 a diciembre 2020.

Métodos:

Se trata de un estudio retrospectivo con diseño de casos y controles. Los casos representados por pacientes desde 1 mes hasta 15 años de edad (ITU BLEE positivos) y los controles (ITU BLEE negativos) desde 2018 - 2020. Los datos de los niños se identificaron por medio de la base de datos del laboratorio de microbiología del hospital donde constan los resultados de urocultivo positivo para *Escherichia coli*, *Klebsiella* y otros Bacilos Gram negativos, y de las historias clínicas del Servicio de Estadística entre enero 2018 a diciembre 2020. Se revisaron 630 historias con sospecha de ITU, se excluyeron las que no contaban con todos los datos sociodemográficos y clínicos, los pacientes con resultados de muestras de orina contaminadas, urocultivo negativo, antibiograma no disponible en la base de datos del hospital, urocultivo realizado en otro hospital al que no se pudo tener acceso, recolección de orina para cultivo por bolsa colectora), el método de recolección de orina estuvo acorde a las recomendaciones de la

Guía de ITU de la Asociación Americana de Pediatría. Se definieron los episodios de ITU adquiridos en la comunidad de los pacientes con urocultivo positivo identificados en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario. Por cada caso de ITU por bacteria BLEE positiva se escogió un control producido por microorganismo BLEE negativo por la fecha de ingreso más cercana y que ingresaron al hospital.

La identificación de los aislamientos BLEE se realizó por el Laboratorio de Microbiología Clínica siguiendo las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute. Para la confirmación de las BLEE se utilizó la técnica de doble disco de difusión.

Los datos de los pacientes fueron registrados en un formulario estructurado (Anexo 2). La información fue anonimizada conforme a la ley de protección de datos de pacientes, y el consentimiento informado de los Padres de los pacientes no se obtuvo por ser un estudio retrospectivo. El estudio fue aprobado por las autoridades del Hospital Pediátrico Baca Ortiz (oficio MSP – HPBO-202-0796-O y carta actualizada de interés institucional) y por el Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (CEISH oficio 330 - 2022) (Ver anexos).

Se recopiló de la ficha clínica las siguientes variables: factores de riesgo sociodemográficos: (sexo, edad, lugar residencia, cuidadores de los niños; factores clínicos: peso, 48 horas de evolución antes del ingreso, antecedentes patológicos familiares, y antecedentes personales como factores de riesgo anatómicos: (malformaciones renales como hidronefrosis congénita), ectasia pielocalicial detectada por ecografía renal, el uso previo de antibióticos 3 meses antes, alteraciones funcionales para ITU (disfunción vesical), e ITU recurrente. Entre la sintomatología: fiebre, afectación del estado general, vómito, irritabilidad, disuria, dolor lumbar, mal olor en la orina, falla de medro, rechazo a la ingesta, polaquiuria, hematuria, oliguria. La presentación clínica se dividió en dos grupos principales: pielonefritis aguda y cistitis, según las pautas del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE). Los estudios de laboratorio: biometría hemática recuento leucocitario y de neutrófilos para la edad, valores de proteína C reactiva (PCR) positiva mayor de 20 mg/dl, procalcitonina (PCT) positiva >0.5 ng/ml, exámen microscópico de orina y Gram (bacilos Gram negativos), urocultivo y antibiograma (aislamiento de bacterias BLEE y no BLEE) >100.000 UFC/ml. La susceptibilidad antimicrobiana y la presencia de fenotipo BLEE se determinaron utilizando un sistema automatizado Phoenix Automated Microbiology System BD Diagnostic con las recomendaciones del Clinical and Laboratory Estándar Institute (CLSI), la prescripción de antibióticoterapia, empírica y específica para ITU por bacterias BLEE positivas y BLEE negativas y la duración del tratamiento.

El análisis estadístico inició con la descripción de las características de los factores sociodemográficos y clínicos entre los casos y controles, se comparó los promedios en el caso de variables cuantitativas y los porcentajes para las variables categóricas, se realizó comparaciones por medio de la prueba T Student para variables cuantitativas y Chi cuadrado para las categóricas. Se calcularon medidas de asociación por medio de Odds ratio (OR) para cada factor potencialmente asociado con infección del tracto urinario por bacterias BLEE positivas, se usó regresión logística uni y multivariada para el control de potenciales confusores. Se realizó un análisis descriptivo con frecuencias y porcentajes para el tratamiento antibiótico empírico y dirigido en los casos y controles. El análisis de datos se realizó mediante paquete estadístico SSPS (versión 25.0). Se consideró significativo un valor P inferior a 0.05.

Resultados:

Se revisaron 630 expedientes clínicos de pacientes ingresados a hospitalización del Baca Ortiz en el período definido, con diagnóstico de ingreso de infección de vías urinarias, de los mismos 130 pacientes que estuvieron dentro de los criterios de inclusión, 65 correspondientes a los casos (ITU BLEE positivos) y 65 controles (ITU BLEE negativos), se eligieron de modo cronológico, siendo el último paciente del grupo casos y controles obtenido en el mes de diciembre del año 2020. Se estudiaron varios factores de riesgo asociados con ITU BLEE entre casos y controles, los que tuvieron asociación estadística significativa son los siguientes:

Entre los casos ITU BLEE y los controles ITU no BLEE, el antecedente de alteraciones o malformaciones renales: la hidronefrosis congénita demostró asociación significativa para ITU BLEE mayor en los casos (31%) que en los controles (10.8%) con OR 3.68 (IC: 1.43 - 9.47) ($p=0.005$). La exposición previa a utilización de antibióticos en los últimos tres meses OR: 2.27 (IC: 1.08 - 4.75) ($p=0.028$), entre las alteraciones anatómicas o estructurales la ectasia pielocalicial evidenció 2.42 veces más probabilidades de tener ITU por bacterias BLEE siendo un factor de riesgo asociado y significativo mayor en los casos (40%) que los controles (21.5%) con una ($p=0.023$); en las alteraciones funcionales de la vía urinaria inferior la exposición a disfunción vesical con un incremento de riesgo de 4.37 veces más en los casos (30.8%) que en los controles (9.2%) ($p=0.002$); y la ITU recurrente demostró 2.4 veces más riesgo de infección para bacterias BLEE entre los casos (62%) que en los controles (40%), $p=0.014$.

El tratamiento empírico para ITU se realizó en casos y controles en proporciones similares con tres antibióticos: ampicilina sulbactam, amikacina y ceftriaxona. Excepto para los casos que además usaron fosfomicina y nitrofurantoína.

El tratamiento específico para ITU BLEE (con resultado del urocultivo), los antibióticos que se administraron principalmente fueron los siguientes: amikacina (49%), ampicilina sulbactam (24.6%), ceftriaxona (9.2%), meropenem (4.6%) y en mínima proporción del (3%) cada uno de los siguientes: piperacilina tazobactam, gentamicina, fosfomicina y nitrofurantoína.

En los controles (ITU no BLEE) el tratamiento específico se realizó con amikacina, ampicilina sulbactam, ceftriaxona y en mínima frecuencia con piperacilina tazobactam (4.6%) y ceftazidima (3.1%).

Conclusiones: La identificación de los factores de riesgo para ITU BLEE permite la realización de un abordaje oportuno de los casos de mayor riesgo para un tratamiento antimicrobiano empírico adecuado mientras se esperan los resultados de urocultivo.

Palabras clave: Betalactamasas de espectro extendido, hospitalización, factores de riesgo, infección del tracto urinario, alteraciones renales, anatómicas y funcionales.

ABSTRACT

Background: Urinary tract infection (UTI) is a common issue in pediatric healthcare. Around 8-10% of girls and 2-3% of boys will experience symptoms of UTI before they turn 7 years old. It is more common in males during the first 3 months of life, while in females it progressively increases after the first year (7,8). The main bacterium that causes UTI is *Escherichia coli* in 70-90% (1, 2), which is one of the microorganisms that belong to the Enterobacteriaceae family, present not only at the hospital level but also in community-acquired urinary tract infections. Risk factors associated with bacterial urinary tract infection (ESBL) are mentioned: previous hospitalization, personal pathological history of urinary malformations and urinary surgeries, previous antibiotic treatment (11). Patients with a history of recurrent urinary tract infections are an increased risk of acquiring urinary tract infections due to the presence of microorganisms that produce extended-spectrum beta-lactamases (12, 13). Community UTI due to ESBL bacteria in Pediatric clinical practice represents a great challenge in diagnosis, control and treatment.

Aim: To identify the risk factors and the antibiotic therapy prescribed in community-acquired urinary infections caused by Gram-negative bacteria that produce ESBL positives in children under 15 years of age treated at the Baca Ortiz Hospital during the period January 2018 to December 2020.

Methods:

This is a retrospective study with a case-control design. The cases represented by patients from 1 month to 15 years of age (ESBL positive UTI) and controls (ESBL negative UTI) from 2018 - 2020. The data of the children were identified through the database of the microbiology laboratory of the hospital where the results of positive urine culture for *Escherichia coli*, *Klebsiella* and other Gram-negative Bacilli are recorded, and from the clinical records of the Statistics Service between January 2018 and December 2020. 630 records with suspected UTI were reviewed, those that did not count were excluded. with all the sociodemographic and clinical data, patients with contaminated urine sample results, negative urine culture, antibiogram not available in the hospital database, urine culture performed in another hospital to which access could not be obtained, urine collection for culture through a collection bag), the urine collection method was in accordance with the recommendations of the UTI Guidelines of the American Association of Pediatrics. Community-acquired UTI episodes were defined in patients with positive urine culture identified in the first 48 hours of hospital admission. For

each case of UTI due to ESBL-positive bacteria, a control produced by ESBL-negative microorganism was chosen for the closest date of admission and who was admitted to the hospital. Community-acquired UTI episodes were defined in patients with positive urine culture identified in the first 48 hours of hospital admission. For each case of UTI due to ESBL-positive bacteria, a control produced by ESBL-negative microorganism was chosen for the closest date of admission and who was admitted to the hospital. Community-acquired UTI episodes were defined in patients with positive urine culture identified in the first 48 hours of hospital admission. For each case of UTI due to ESBL-positive bacteria, a control produced by ESBL-negative microorganism was chosen for the closest date of admission and who was admitted to the hospital.

The identification of the ESBL isolates was carried out by the Clinical Microbiology Laboratory following the recommendations of the Clinical and Laboratory Standards Institute. For the confirmation of the ESBL, the double diffusion disk technique was used.

Patient data was recorded in a structured form (Annex 2). The information was anonymized in accordance with the patient data protection law, and the informed consent of the parents of the patients was not obtained as it was a retrospective study. The study was approved by the authorities of the Baca Ortiz Pediatric Hospital (official document MSP – HPBO-202-0796-O and updated letter of institutional interest) and by the Ethics Committee for Research in Human Beings of the Pontificia Universidad Católica of the Ecuador (CEISH official letter 330 - 2022) (See annexes).

according to the guidelines of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Laboratory studies: complete blood cell count, leukocyte and neutrophil count for age, positive C-reactive protein (CRP) values greater than 20 mg/dl, positive procalcitonin (PCT) >0.5 ng/ml, microscopic urine test and Gram (Gram-negative bacilli), urine culture and antibiogram (isolation of ESBL and non-ESBL bacteria) >100,000 CFU/ml. Antimicrobial susceptibility and the presence of ESBL phenotype were determined using a Phoenix Automated Microbiology System BD Diagnostic with the recommendations of the Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), the prescription of antibiotic therapy, empirical and specific for UTI due to ESBL-positive bacteria and ESBL. negative and the duration of treatment. Laboratory studies: complete blood cell count, leukocyte and neutrophil count for age, positive C-reactive protein (CRP) values greater than 20 mg/dl, positive procalcitonin (PCT) >0.5 ng/ml, microscopic urine test and Gram (Gram-negative bacilli), urine culture and antibiogram (isolation of ESBL and non-ESBL bacteria) >100,000 CFU/ml. Antimicrobial susceptibility and the presence of ESBL phenotype were determined using a Phoenix Automated

Microbiology System BD Diagnostic with the recommendations of the Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), the prescription of antibiotic therapy, empirical and specific for UTI due to ESBL-positive bacteria and ESBL. negative and the duration of treatment. Laboratory studies: complete blood cell count, leukocyte and neutrophil count for age, positive C-reactive protein (CRP) values greater than 20 mg/dl, positive procalcitonin (PCT) >0.5 ng/ml, microscopic urine test and Gram (Gram-negative bacilli), urine culture and antibiogram (isolation of ESBL and non-ESBL bacteria) >100,000 CFU/ml. Antimicrobial susceptibility and the presence of ESBL phenotype were determined using a Phoenix Automated Microbiology System BD Diagnostic with the recommendations of the Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), the prescription of antibiotic therapy, empirical and specific for UTI due to ESBL-positive bacteria and ESBL. negative and the duration of treatment. positive C-reactive protein (PCR) values greater than 20 mg/dl, positive procalcitonin (PCT) >0.5 ng/ml, microscopic examination of urine and Gram (Gram-negative bacilli), urine culture and antibiogram (isolation of ESBL and non-ESBL bacteria) >100,000 CFU/ml. Antimicrobial susceptibility and the presence of ESBL phenotype were determined using a Phoenix Automated Microbiology System BD Diagnostic with the recommendations of the Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), the prescription of antibiotic therapy, empirical and specific for UTI due to ESBL-positive bacteria and ESBL. negative and the duration of treatment. positive C-reactive protein (PCR) values greater than 20 mg/dl, positive procalcitonin (PCT) >0.5 ng/ml, microscopic examination of urine and Gram (Gram-negative bacilli), urine culture and antibiogram (isolation of ESBL and non-ESBL bacteria) >100,000 CFU/ml. Antimicrobial susceptibility and the presence of ESBL phenotype were determined using a Phoenix Automated Microbiology System BD Diagnostic with the recommendations of the Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), the prescription of antibiotic therapy, empirical and specific for UTI due to ESBL-positive bacteria and ESBL. negative and the duration of treatment. urine culture and antibiogram (isolation of ESBL and non-ESBL bacteria) >100,000 CFU/ml. Antimicrobial susceptibility and the presence of ESBL phenotype were determined using a Phoenix Automated Microbiology System BD Diagnostic with the recommendations of the Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), the prescription of antibiotic therapy, empirical and specific for UTI due to ESBL-positive bacteria and ESBL. negative and the duration of treatment. urine culture and antibiogram (isolation of ESBL and non-ESBL bacteria) >100,000 CFU/ml. Antimicrobial susceptibility and the presence of ESBL phenotype were determined using a Phoenix Automated Microbiology System BD Diagnostic with the recommendations of the Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), the

prescription of antibiotic therapy, empirical and specific for UTI due to ESBL-positive bacteria and ESBL. negative and the duration of treatment.

The statistical analysis began with the description of the characteristics of the sociodemographic and clinical factors between the cases and controls, the averages in the glass of quantitative variables and the percentages for the categorical variables were compared, comparisons were made by means of the T Student test. for quantitative variables and Chi square for categorical variables. Association measures were calculated using the Odds ratio (OR) for each factor potentially associated with urinary tract infection by ESBL-positive bacteria, using univariate and multivariate logistic regression to control for potential confounders. A descriptive analysis was performed with frequencies and percentages for empirical and directed antibiotic treatment in cases and controls. Data analysis was performed using the SPSS statistical package (version 25.0). A P value less than 0.05 was considered significant.

Results:

630 clinical records of patients admitted to Baca Ortiz hospitalization in the defined period were reviewed, with a diagnosis of urinary tract infection admission, of the same 130 patients who were within the inclusion criteria, 65 corresponding to the cases (UTI BLEE positive) and 65 controls (ESBL negative) were chosen chronologically, with the last patient in the case-control group obtained in December 2020. Various risk factors associated with ESBL UTI were studied between cases and controls. , those that had a significant statistical association are the following: Among ESBL UTI cases and non-ESBL UTI controls, a history of renal alterations or malformations: congenital hydronephrosis showed a significant association for ESBL UTI greater in cases (31%) than in controls (10.8%) with OR 3.68 (CI : 1.43 - 9.47) (p=0.005).Exposure prior to use of antibiotics in the last three months OR: 2.27 (CI: 1.08 - 4.75) (p=0.028), among anatomical or structural alterations, pyelocalyceal ectasia showed 2.42 times more probabilities of having UTI due to ESBL bacteria, being an associated and significant risk factor higher in cases (40%) than controls (21.5%) with one (p=0.023); in the functional alterations of the lower urinary tract, the exposure to bladder dysfunction with an increase in risk of 4.37 times more in the cases (30.8%) than in the controls (9.2%) (p=0.002); and recurrent UTI demonstrated 2.4 times higher risk of infection for ESBL bacteria among cases (62%) than controls (40%), p=0.014.

Empirical treatment for UTI was carried out in cases and controls in similar proportions with three antibiotics: ampicillin sulbactam, amikacin and ceftriaxone. Except for the cases that also used fosfomycin and nitrofurantoin.

Specific treatment for ESBL UTI (with urine culture result), the antibiotics that were mainly administered were the following: amikacin (49%), ampicillin sulbactam (24.6%), ceftriaxone (9.2%), meropenem (4.6%) and minimally proportion of (3%) each of the following: piperacillin tazobactam, gentamicin, fosfomycin and nitrofurantoin.

In the controls (non-ESBL UTI), specific treatment was performed with amikacin, ampicillin, sulbactam, ceftriaxone, and in minimal frequency with piperacillin tazobactam (4.6%) and ceftazidime (3.1%).

Conclusions: The identification of risk factors for ESBL UTI allows for a timely approach to high-risk cases for adequate empirical antimicrobial treatment while awaiting urine culture results.

Keywords: Extended-spectrum beta-lactamases, hospitalization, risk factors, urinary tract infection, renal, anatomical, and functional disorders.

TÍTULO: “Factores de riesgo asociados a infección urinaria por bacterias Gramnegativas BLEE positivas adquiridas en la comunidad y la prescripción de antibióticoterapia en niños menores de 15 años atendidos en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz durante el periodo enero 2018 a diciembre 2020”

LUGAR: El proyecto se desarrolló en el Hospital Baca Ortiz de Quito - Ecuador, en pacientes de 1 mes a 15 años de edad, que fueron atendidos en este hospital.

AUTORA: Dra. Diana Elizabeth Castillo Calderón – Médica Postgradista de Pediatría- Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

DIRECTOR ACADÉMICO: Dr. Junior Rafael Gahona Villegas.

DIRECTOR DE METODOLOGÍA: Dr. Pablo Francisco Endara Dávila.

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN DEL PROYECTO:

Dominio académico: Vida digna y salud integral

Línea de Investigación: Salud integral, determinación social y desarrollo humano.
Experimentación biomédica.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) es una patología frecuente y un problema relevante de salud pública que afecta a la población infantil, especialmente en menores de 2 años, es causada por bacterias que invaden, colonizan y proliferan en el epitelio del sistema urinario. El germen causal de ITU en el 70-90% de los casos es la *Escherichia coli* (1, 2). Desde el punto de vista epidemiológico la ITU se clasifica en hospitalaria y comunitaria. La ITU comunitaria ocasionada por bacterias que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE), se ha incrementado en las últimas décadas y su distribución en niños se ha transformado en un problema en la práctica clínica que es necesario estudiar.

Las BLEE son enzimas generadas por bacilos Gram negativos pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*, representadas principalmente por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, capaces de inactivar a las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación mediante la hidrólisis del anillo betalactámico.

Estas enzimas son inhibidas por los carbapenémicos, combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas. El abordaje de ITU en niños es complejo porque existen múltiples factores que pueden influir en su evolución.

Algunas condiciones dependientes del huésped que se han identificado como factores de riesgo que predisponen al desarrollo de infección del tracto urinario, venciendo a los mecanismos de defensa del sistema urinario y cualquier trastorno que cause una alteración en el patrón normal de eliminación de orina.

Existen factores de riesgo que incrementan la prevalencia de infección de vías urinarias entre los factores sociodemográficos, residir en zona rural, niños que están al cuidado de personas que no sean del vínculo familiar (6) (3), la edad, el sexo del paciente. En el primer año de vida es más frecuente en niños (3.7%) que en niñas en un (2%) (7) (4). En la historia clínica se debe buscar factores de riesgo anatómicos y funcionales, se describen: sinequia vulvar, fimosis, estreñimiento, balanitis, antecedentes de ITU y malformaciones detectadas por ecografía.

Existen otros elementos que aumentan la posibilidad de contraer una infección del tracto urinario (ITU) comunitaria por bacterias BLEE positivas en niños menores de 2 años que fueron ingresados al hospital Universitario de Valencia, se evidenciaron anomalías anatómicas en la ecografía renal en los casos del 11% y en los controles del 7% y que los niños con ITU causadas por bacterias BLEE tienen mayor posibilidad de reflujo vesico-ureteral. El conjunto de personas

que dieron positivo en la prueba de BLEE experimentó una mayor incidencia de recaídas en comparación con el otro grupo (casos) que en los controles (42% vs 18%) ($p=0.029$; $OR=3.2$; IC 95%: 1.09 – 9.5) (8) (5). La presencia de *Klebsiella* spp., es un factor de riesgo para ITU comunitaria por BLEE (9) (6).

En el Ecuador la prevalencia de bacterias BLEE positivas “El porcentaje para *Escherichia coli* BLEE urinario fue de 21.6 %” (10) (7). En los últimos años se ha presenciado un notable aumento de la ITU por BLEE en el ámbito comunitario, siendo relevante realizar esta investigación para la caracterización de los factores de riesgo de ITU causada por estos microorganismos e identificación a su vez de pacientes de alto riesgo y el empleo de un tratamiento antibiótico empírico con mayor probabilidad de ser seguro.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Definición

La infección del tracto urinario (ITU) es un trastorno originado por la proliferación de microorganismos en el sistema urinario, pudiendo afectar la vejiga o el tejido renal, y se manifiesta con diferentes síntomas y la presencia de leucocitos en la orina. Es importante distinguir la ITU de la bacteriuria asintomática (BA), que se caracteriza por la ausencia de síntomas. (1).

2.2. Epidemiología y etiología de ITU

La ITU es una de las infecciones más frecuentes en la consulta pediátrica, el 8 a 10% de las niñas y el 2 a 3 % de los niños tendrán ITU asintomática antes de los siete años de edad. Siendo más frecuente y especialmente grave en niños menores de 3 meses. A partir del primer año de vida se produce un incremento progresivo en niñas (11). En menores de dos años, al menos un 2,1% de las niñas y un 2,2% de los niños han experimentado al menos un episodio de infección del tracto urinario. (12).

En la etiología de ITU la bacteria más prevalente en el 70-90% de los casos es la *Escherichia coli*, en menor proporción los Gram negativos como *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*; Gram positivos: *S. saprophyticus*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus agalactiae* y en menor frecuencia *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus spp.*, virus, hongos y parásitos (1, 2).

2.3. Clasificación de infección del tracto urinario

Por la sintomatología la ITU se clasifica clínicamente en dos categorías: infección del tracto urinario con fiebre o pielonefritis aguda que indica compromiso infeccioso del parénquima renal, e infección afebril de las vías urinarias inferiores (13).

2.4. ITU alta o pielonefritis aguda

Infección bacteriana del tracto urinario superior que compromete el parénquima renal. El síntoma principal es la fiebre mayor a 38 grados centígrados (14), además, se pueden observar otros síntomas habituales como la irritabilidad, dolor abdominal y vómitos. En los niños mayores, es posible que se manifieste fiebre y dolor en la zona lumbar, aunque en algunos casos, solo se presenta fiebre sin una causa específica aparente. (12).

2.5. Cistitis o infección urinaria baja

Infección limitada a la vejiga y a la uretra. Los pacientes refieren síntomas secundarios a inflamación local como disuria, polaquiuria, urgencia miccional, hematuria, enuresis, retención urinaria, o incontinencia y dolor suprapúbico en niños que controlan esfínteres (12).

2.6. Infección urinaria atípica

Según González y Roldán (12) Cuando se presenta alguna de las siguientes circunstancias en un paciente con una infección del tracto urinario (ITU), se la considera como una ITU atípica: compromiso del estado general, sepsis, falta de respuesta después de 48 horas de tratamiento con el antibiótico apropiado, urocultivo positivo para una bacteria distinta a *Escherichia coli*, y descenso de la tasa de filtración glomerular no relacionado con la deshidratación o nefrotoxicidad.

2.7. Infección urinaria recurrente

Cuando una persona experimenta dos o más episodios de pielonefritis aguda (PNA), un episodio de PNA junto con uno o más de cistitis, o tres o más episodios de cistitis en el transcurso de un año, se considera que sufre de infecciones urinarias recurrentes. Después de cada episodio, se recomienda esperar al menos dos semanas para poder distinguir una reinfección.

Desde el punto de vista epidemiológico, las infecciones urinarias se clasifican en BLEE positivas adquiridas en la comunidad, y las intrahospitalarias.

2.8. Infección urinaria comunitaria

La infección del tracto urinario (ITU) adquirida fuera del ámbito hospitalario se refiere a los casos en los que se identifican bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) a partir de un urocultivo positivo obtenido en la unidad de emergencias del hospital o en las primeras 48 horas después del ingreso hospitalario (8).

2.9. ITU intrahospitalaria

Infección urinaria que se presenta posterior a 48 horas haber sido hospitalizado el niño.

2.10. ITU causada por bacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE)

Las enzimas conocidas como betalactamasas de espectro extendido (BLEE) tienen la capacidad de hidrolizar y causar resistencia o disminución de la sensibilidad a las penicilinas, oximino cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y monobactámicos (aztreonam), pero no a cefamicinas (cefoxitina) ni a carbapenémicos. Por lo general, se ha observado que estas enzimas pueden ser inhibidas in vitro por varios inhibidores de betalactamasas, como el ácido clavulánico, el tazobactam o el avibactam (15).

2.11. Clasificación de las betalactamasas

Estas enzimas fueron identificadas por primera vez en 1940, en una cepa de *E. coli*. Sin embargo, desde que se utilizó la penicilina (1941) aparecieron las primeras cepas de resistencia a *Staphylococcus* y con éstas las penicilinasas (16).

En 1980, Ambler clasificó a las betalactamasas según la estructura, la interacción enzima sustrato, las secuencias de aminoácidos, obteniendo cuatro clases A, B, C, D.

Como refiere Urquiza et al. (16) las pertenecientes a las clases A, C y D son serin enzimas, como su nombre lo indica poseen una serina en el sitio activo. Las de clase B tienen una o dos moléculas de zinc asociadas al sitio de actividad, denominadas metalo betalactamasas, que actúan a través de éstas moléculas atacando a los grupos carbonilo y amida de todos betalactámicos, excepto los monobactámicos. En 1898, Karen Bush determinó la clasificación funcional de las betalactamasas.

En 1995 surgió la clasificación de Bush Jacoby Medeiros, que fue reformada en el 2010 por Bush y Jacoby. Considerando aspectos como peso molecular, punto isoeléctrico, perfil del sustrato y la capacidad de ser inhibidas por el ácido clavulánico y tazobactam. Existe correlación entre la clasificación de Bush, Jacoby y la de Ambler. Las BLEE clásicas se derivan de las Beta Lactamasas con actividad penicilinasas e inhibidas por el ácido clavulánico, entre las que se destacan TEM-1, TEM-2 y SHV-1, enzimas incluidas en el grupo 2b de la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros, que han extendido el efecto de hidrólisis a las cefalosporinas de espectro extendido y a los monobactámicos.

Las BLEE cefotaximasas o CTX-M (aisladas de forma simultánea en una cepa de *E. coli* en Alemania y en una cepa de *Salmonella* en Argentina) se derivan de la Beta lactamasa

cromosómica de varias especies del género *Kluyvera* spp. Con importancia clínica por una mayor capacidad de diseminarse en los últimos años.

Las betalactamasas pueden codificarse cromosómicamente en ciertas bacterias o transmitirse de forma horizontal mediante material genético ubicado en los integrones o insertándose en elementos móviles: transposones y plásmidos.

Las cepas productoras de BLEE habitualmente sujetan otros genes que se encargan de conferir resistencia a los aminoglucósidos (principalmente a gentamicina esta menos frecuente a amikacina), cotrimoxazol o fluoroquinolonas, lo que restringe las posibilidades terapéuticas.

2.12. Factores de riesgo para infección de vías urinarias por bacterias BLEE

El abordaje de ITU en niños es complejo porque existen múltiples factores que pueden influir en su evolución. Los factores de riesgo se refieren a las condiciones del huésped que aumentan la probabilidad de desarrollar una infección del tracto urinario, superando los mecanismos de defensa del sistema urinario y cualquier situación que altere el flujo normal de orina.

2.13. Factores de riesgo sociodemográficos:

Entre los factores sociodemográficos asociados, el residir en zona rural, el cuidado de los niños por personas que no sean del vínculo familiar (6).

Durante los primeros meses de vida, especialmente antes de los tres meses, la edad y el sexo son los factores de riesgo más importantes. Según Troche y Araya (14) el sexo masculino en menores de 6 meses de edad.

Durante el primer año de vida es más frecuente en niños (3.7%) que en niñas (2%). Es más frecuente en el lactante con fiebre, en niños menores a dos meses de edad, con incidencia del 5% en niñas y 20.3% en niños que no son circuncidados. En la etapa prepuberal la incidencia se invierte un 3% en niñas y 1% en niños (7).

En relación a éstos factores se encontró un estudio de 220 niños, 40 pacientes correspondieron a los casos y 80 niños a los controles, realizado en el 2019 en el Hospital Priale de Huancayo, Perú. Entre los casos, la edad en la que predominó la ITU por bacterias BLEE obtenida en la comunidad fue el grupo etario de 1 a 3 años en el 42.5%, sexo femenino 62.5%. Y en el grupo control la edad más frecuente fue en menores de un año en 23.75%, sexo femenino con el 82.5% (7).

Existen circunstancias clínicas que predisponen a la ITU tales como los antecedentes de ITU previa, reflujo vésico ureteral o enfermedad renal, el sexo masculino en menores de 6 meses de edad (2). En Valencia España, 2017 se realizó un estudio donde analizaron las características clínicas y los factores de riesgo para la adquisición de infección urinaria febril (ITU/PNA) de la comunidad por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE positivas) en niños menores de 2 años encontrando anomalías anatómicas en la ecografía renal en los casos del 11% y en los controles del 7% (8).

Un estudio de casos y controles en un hospital en el norte de Israel, que comparó a niños que tenían ITU debido causada por microorganismos BLEE y no BLEE en 2008-2011. Otros factores de riesgo para adquirir ITU BLEE en niños según Dayan et al. “La profilaxis con cefalexina debido a anomalías del tracto urinario o ITU recurrente y pacientes con hospitalizaciones previas tienen un mayor riesgo de ITU comunitaria por BLEE” (9).

En el 2011 se realizó un estudio en Colombia determinar la prevalencia y los factores de riesgo asociados con ITU de la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) señalando que la ITU complicada se asoció con infecciones por *E. coli* productor de BLEE (OR = 3,89; IC95%: 1,10–13,89; p = 0,03) (17).

Miranda (4) señala otros factores de riesgo para adquirir ITU por bacterias productoras de BLEE, se documentaron la gravedad del paciente, duración de la hospitalización, hospitalización previa, intervenciones, catéteres sondaje urinario, tratamiento antibiótico previo y durante períodos prolongados.

En el Ecuador, en un estudio realizado por Zurita (10) refiere que “ La prevalencia de BLEE en *Escherichia coli* urinario ha alcanzado en el año 2014 la cifra del 21,6 %. Para *Escherichia coli* no urinario está ligeramente más elevada con el 22,8%. Para *Klebsiella pneumoniae* urinario productora de BLEE la cifra alcanzó el 37% para el mismo año, y para *Proteus mirabilis* urinario alcanzó la cifra del 11,5% en el 2014”

En el 2020 las bacterias productoras de betalactamasas reportaron cifras del 31.7% en el Hospital del Sur Enrique Garcés y el 12% en el Hospital Pablo Arturo Suárez (18).

2.14. Diagnóstico de infección del tracto urinario en niños

El diagnóstico se realiza en base a la clínica del paciente asociado a examen de orina anormal con leucocituria y bacteriuria y se confirma con el urocultivo (11).

Tabla 1. Signos y síntomas presentes en lactantes y niños con infección urinaria.

Grupos de edad		Más frecuente	Menos frecuente
Lactantes <3 meses		Fiebre Vómito Letargia Irritabilidad	Pérdida de apetito Fallo de medro Dolor abdominal Ictericia Hematuria Orina maloliente
Resto de niños	Preverbal	Fiebre	Dolor abdominal en flanco Vómitos Pérdida de apetito
	Verbal	Frecuencia Disuria	Letargia Irritabilidad Hematuria Orina mal oliente Fallo de medro Micción disfuncional Cambios en la continencia Dolor abdominal o en el flanco Fiebre Malestar Vómitos Hematuria Orina maloliente Orina turbia

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia ²⁰

Nota: La información se obtuvo de la Guía de Práctica Clínica de infección urinaria de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica.

2.15. Estudios de laboratorio:

Cuando se tiene la sospecha de una infección del tracto urinario, es esencial tomar una muestra de orina para realizar un análisis microscópico y un cultivo de orina, ya que es el método de diagnóstico más fiable y exacto.

2.16. Interpretación del análisis de orina

Los leucocitos en la tira reactiva tienen buena sensibilidad pero poca especificidad; son útiles para detectar niños con riesgo de infección, pero no para diagnosticar. Los nitritos tienen alta especificidad y sensibilidad media; su positividad hace muy probable el diagnóstico de ITU.

2.16.1. Tinción de Gram

El procedimiento de tinción de Gram es útil para identificar la existencia de bacterias en la orina, además de proporcionar información sobre las características de las bacterias Gram negativas. Este método puede ayudar en la selección de un tratamiento empírico mientras se espera el resultado del urocultivo. (11).

La observación mediante microscopía de bacterias Gram negativas en la orina tiene buena sensibilidad y especificidad. No obstante, un análisis de orina normal no descarta con seguridad infección urinaria.

2.16.2. Método de recolección de muestra de orina

El método de recolección y preservación de la muestra influye en los resultados del antibiograma. La muestra de la orina debe ser tomada con normas de higiene adecuadas de los genitales (sin antisépticos), colocarla en un frasco estéril y enviarla inmediatamente al laboratorio para su procesamiento. En niños menores de 2 años la Academia Americana de Pediatría (AAP) refiere que la recolección de muestra de orina se realice por sonda vesical por el alto índice de contaminación de la toma por bolsa colectora. En niños continentales la muestra se puede obtener por chorro medio (14) (9). Sensibilidad y especificidad superior al 75% (19).

2.16.3. Urocultivo y antibiograma

El resultado del cultivo de orina se interpreta como positivo o negativo según el número de unidades formadoras de colonias (UFC) que se desarrollan en un medio de cultivo, lo cual varía según el método de recolección de la muestra. En el caso de muestras recolectadas por cateterismo vesical, se considera positivo si hay ≥ 50.000 UFC/ml; en muestras por chorro medio, se considera positivo si hay ≥ 100.000 UFC/ml; y en muestras obtenidas mediante punción vesical, basta con una UFC/ml para ser considerado positivo. En niños con síntomas de fiebre y leucocituria, se puede considerar una infección del tracto urinario (ITU) con recuentos menores, entre 10.000 y 50.000 UFC/ml, especialmente si el uropatógeno no es *Escherichia coli* (12).

La recolección adecuada de la muestra de orina para urocultivo previo la instauración del tratamiento antibiótico permitirá la prescripción del antibiótico específico en base al antibiograma (18). El uso de bolsa recolectora para obtener una muestra de orina para urocultivo tiene un alto riesgo de contaminación, lo que resulta en un alto porcentaje de falsos positivos (superior al 70%), lo que impide su utilización para el diagnóstico de infección del tracto urinario (20).

No se requiere realizar un seguimiento con urocultivo si la respuesta clínica es positiva, a menos que aparezca síntomas urinarios después de 48 horas de haber comenzado el tratamiento (19,20).

Tabla 1. Métodos de recolección de orina. Ventajas, inconvenientes e indicaciones.

Métodos	Urocultivo positivo	Ventajas	Inconvenientes	Indicación
Chorro miccional medio limpio	≥ 50 000-100 000 UFC/ml de un germen ^a	Aceptables indicadores de validez diagnóstica No invasivo Sencillo	Riesgo de contaminación dependiente de higiene y medidas de limpieza	Todos los niños continentes ^b
Bolsa adhesiva	Lo ideal es no utilizarlo como procedimiento para obtener muestra de urocultivo.	No invasivo Sencillo	Tasa de falsos positivos muy elevada (50-60%) Necesita confirmación cuando el resultado es positivo	Útil como cribado inicial en situaciones no urgentes en niños no continentes ^b
Cateterismo vesical	10000 UFC/ml de un germen ^a	Alta sensibilidad y muy específico	Invasivo Riesgo de trauma uretral Cierta contaminación	Método de confirmación en niños no continentes y método inicial en situaciones urgentes ^c
Punción suprapúbica	Cualquier crecimiento de gérmenes	Técnica de referencia	Invasiva Éxito variable (30-70%) Idealmente precisa control ecográfico	Método de confirmación en niños no continentes y método inicial en situaciones urgentes ^c

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia(12)

Nota: La información se obtuvo de la Guía de Práctica Clínica de infección urinaria de la Asociación Española de Nefrología Pediátrica.

^a En situaciones con alta probabilidad de infección urinaria, se puede diagnosticar la enfermedad con una menor cantidad de bacterias presentes en la muestra.

^b Para confirmar o diagnosticar la infección en niños no continentales y situaciones no urgentes, se puede utilizar el método de recolección "al acecho", que tiene resultados similares al método de chorro medio limpio.

^c La elección del método de recolección de muestra dependerá de varios factores, como la disponibilidad, habilidades técnicas, edad y situación del paciente (por ejemplo, dificultad para el cateterismo debido a cirugía previa o imposibilidad de visualizar la uretra debido a fimosis puntiforme o sinequia vulvar importante).

2.17. Situaciones sugerentes de contaminación del urocultivo:

- La muestra obtenida con bolsa recolectora no es recomendable para el diagnóstico de ITU debido a su alta tasa de contaminación y falsos positivos.
- Si se identifica crecimiento de más de un microorganismo en el urocultivo, se debe descartar la presencia de contaminación.
- El crecimiento de microorganismos comensales de la piel en el urocultivo no se considera patológico y no requiere tratamiento.
- Un recuento de colonias menor al valor establecido como positivo (dependiendo del método de recolección) no indica necesariamente la ausencia de ITU, especialmente en pacientes sintomáticos.
- Un urocultivo positivo sin presencia de leucocituria o con resultados normales en el examen de orina puede ser indicativo de una infección asintomática o una colonización bacteriana, y no necesariamente requiere tratamiento antibiótico.

2.18. Otros exámenes de laboratorio:

Los estudios analíticos ayudan al diagnóstico de localización de la infección de vías urinarias, la realización rutinaria no es imprescindible, como los biomarcadores de fase aguda porque su elevación se ha asociado a pielonefritis aguda (un valor PCT $>0,5$ ng/ml eleva la probabilidad posprueba de pielonefritis aguda (PNA) al 84%, y el PCR < 20 mg/L baja la probabilidad posprueba a 20%).

Se recomienda realizar exámenes de laboratorio en sangre en ciertos casos, como cuando el paciente ingresa al hospital, tiene una evolución clínica desfavorable, presenta factores de daño renal, infección urinaria recurrente, alteración ecográfica prenatal de la vía urinaria, fiebre elevada, probabilidad de germen no habitual, uso de profilaxis antibiótica, cateterismo, y en lactantes menores de 3 meses o pacientes con afectación del estado general, inmunodeficiencia o uropatía significativa conocida. En estos casos, se recomienda además de los biomarcadores de fase aguda, una biometría hemática y una bioquímica básica con urea y creatinina e iones, y un hemocultivo. La evaluación adecuada de la función renal ayudará en la toma de decisiones terapéuticas, permitiendo evitar o ajustar las dosis de antibióticos que puedan tener mayor nefro y ototoxicidad (12,20).

Los cuadros clínicos compatibles con cistitis no precisan, en general, otras pruebas complementarias.

2.19. Exámenes de imagen para diagnóstico de infección del tracto urinario en niños

2.19.1. Ecografía renal y de las vías urinarias

Método económico, no invasivo, donde se valora la anatomía y estructura de los riñones y de las vías urinarias. Se recomienda realizar una evaluación ecográfica a todos los pacientes con ITU, incluso si tienen una evaluación prenatal normal aparente. Lo ideal es hacerlo al menos 15 días después de la resolución del episodio de infección urinaria, ya que la infección puede afectar el tamaño y la ecogenicidad renal e incluso causar una dilatación temporal de la vía urinaria. En casos de enfermedad inusualmente grave o sospecha de complicación, se debe considerar hacer la evaluación durante el episodio agudo (12).

Piñeiro, et al (19) refiere que la ecografía renal está indicada solo en los casos de ITU que precise hospitalización, sospecha de complicaciones e ITU recurrentes.

2.19.2. Cistografía miccional:

Algunas guías de la Sociedad Argentina de Pediatría realizadas por Ramírez et al. (21) sugieren el uso de antibióticos durante un lapso de 72 horas, que incluye el día anterior al estudio, el día del estudio y el posterior, especialmente en niños menores de 1 año y en aquellos que presentan alteraciones ecográficas significativas del tracto urinario.

La prueba más confiable para identificar la obstrucción del tracto urinario inferior, en particular la relacionada con válvulas de uretra posterior. Entre las indicaciones se mencionan las siguientes:

- Se debe considerar la realización de estudios en pacientes con ITU febril recurrente, especialmente si se asocia con disfunción miccional.
- Es importante considerar la realización de estudios si se presenta una ITU con bacterias diferentes a *Escherichia coli* y hay una elevación significativa de los reactantes de fase aguda.
- También se debe considerar la realización de estudios en casos de alteraciones sugestivas en la ecografía (excepto la ectasia aislada) o la gammagrafía renal (salvo defectos leves sin afectación de la función renal relativa).
- Si hay duda, las pruebas de función renal en orina pueden ser útiles en la toma de decisiones.

- Es importante considerar la realización de estudios en casos de ITU febril con antecedentes familiares de reflujo vesicoureteral (RVU).
- La presencia de chorro urinario alterado, masa abdominal o vesical en una infección urinaria febril también puede ser una indicación para la realización de estudios.

2.19.3. Gammagrafía renal con DMSA (ácido dimercaptosuccínico)

González y Roldán (12) informan que la prueba de gammagrafía renal es útil para diagnosticar pielonefritis aguda durante la fase aguda de la ITU (menos de 7-14 días) y para detectar daño cicatricial del tejido renal durante la fase tardía (más de 6-12 meses después de la ITU). Sin embargo, hay limitaciones en su capacidad para diagnosticar daño renal agudo (medulonefritis) y diferenciar entre lesiones cicatriciales congénitas y adquiridas. La prueba proporciona información sobre la extensión de la lesión y la función renal de cada riñón. Se ha encontrado que una gammagrafía anormal durante la fase aguda es predictiva de RVU grado IV-V, que se asocia con un mayor riesgo de daño renal y de ITU recurrente. El costo elevado y la exposición a la radiación son desventajas de esta prueba. Se recomienda considerar la realización de una gammagrafía renal en las siguientes situaciones:

- Diagnóstico de una infección urinaria atípica o si hay un antecedente de infección urinaria con fiebre alta y una elevación significativa en los biomarcadores de fase aguda.
- Infección urinaria febril recurrente, especialmente si se asocia con disfunción miccional.
- Alteraciones en la ecografía renal, como la hipodisplasia.
- Realización de una cistografía y/o gammagrafía renal en fase aguda, en caso de haberse realizado.
- Sospecha de afectación renal, como hipertensión arterial o alteraciones en la función renal según análisis de sangre y/o orina.

2.19.4. Tratamiento de la infección de vías urinarias

Entre las medidas generales están la hidratación, paracetamol si el paciente presenta fiebre o dolor y no usar antiinflamatorios no esteroideos (20).

Para el inicio del tratamiento se debe considerar edad del paciente, condición clínica. Se recomienda que los niños con diagnóstico de ITU sean empíricamente tratados con antibióticos después de que haya sido obtenida una muestra apropiada de exámen microscópico de orina orientado mediante tinción Gram y el urocultivo para la terapia específica y dirigida según el microorganismo aislado.

El propósito del tratamiento antibiótico es el alivio de la sintomatología, erradicar la infección, prevención del riesgo de sepsis de foco urinario, evitar cicatrices renales, infecciones recurrentes y evitar las complicaciones (absceso renal, hipertensión e insuficiencia renal) (20, 22, 23).

En el estudio de Blanco et al (17) “La mayoría de aislamientos de *E. coli* productor de BLEE fueron sensibles a ertapenem, fosfomicina y amikacina”.

En caso de sospechar infección del tracto urinario en niños, se debe comenzar el tratamiento antes de recibir los resultados del urocultivo.

2.20 Indicaciones de ingreso hospitalario:

- Lactantes menores de tres meses
- Afectación del estado general o aspecto séptico
- Inmunosupresión
- Intolerancia oral
- Vómitos, deshidratación o mala tolerancia oral.
- Uropatía obstructiva y/o Reflujo vesicoureteral de alto grado IV y V
- Imposibilidad de seguimiento correcto.
- Fracaso al tratamiento por vía oral (cuando persista la fiebre o afectación del estado general luego de 48 horas de tratamiento)

Piñeiro et al (19) “Siempre que sea posible, la selección de la antibioterapia empírica inicial se basará en el patrón local del antimicrobiano, evitando aquellos antibióticos que presenten unas resistencias $\geq 10-15\%$, siendo necesario que los médicos prescriptores conozcan las sensibilidades de los antibióticos en su zona”.

En el caso de una ITU, se puede comenzar el tratamiento empírico cuando la resistencia a los antibióticos no supera el 20%. Sin embargo, en el caso de infecciones sistémicas, el tratamiento empírico se considera adecuado cuando la resistencia es menor al 10%.

Según Solís et al. (22) las opciones de tratamiento empírico o de inicio de tratamiento antes de obtener los datos del antibiograma son: nitrofurantoína, fosfomicina, amoxicilina clavulanato y cefuroxima. En este estudio, la resistencia de *E. coli* a las quinolonas fue del 42.6% y del 52.3% para el trimetoprim-sulfametoxazol. Debido a que estos antibióticos han superado el 20% de resistencia antibiótica, ya no pueden ser utilizados como tratamiento empírico. En otros países, estos dos antibióticos siguen siendo considerados como tratamiento empírico porque tienen un porcentaje de resistencia menor al 20%, lo que destaca la importancia de la vigilancia a nivel nacional y local.

En el tratamiento empírico se recomienda no prescribir el mismo antibiótico que el niño usaba para profilaxis o que esté recibiendo para otra infección.

Para tratar la cistitis con un enfoque empírico y por vía intravenosa, se sugiere el uso de cefalosporinas de segunda generación en niños menores de 6 años, mientras que en pacientes mayores se recomienda el uso de fosfomicina trometamol (19).

Otros investigadores recomiendan respecto al tratamiento de ITU alta o pielonefritis en el paciente ambulatorio: cefalosporina de segunda o tercera generación vía oral, y amikacina o ceftriaxona cada veinte y cuatro horas, por vía intravenosa (en Servicio de Urgencias). En el paciente hospitalizado: amikacina como primera elección; como alternativa cefalosporinas de segunda o tercera generación. El cambiar a tratamiento oral podrá realizarse después de veinte y cuatro horas sin haber presentado fiebre y dependerá de la tolerancia oral y del informe del antibiograma. El lactante menor de 3 meses debe recibir antibioticoterapia a más de amikacina asociar ampicilina como tratamiento antibiótico empírico por la posible infección por enterococo (20).

Piñero et al. recomiendan a las cefalosporinas de tercera generación endovenosa, de primera elección en sepsis, meningitis, insuficiencia renal o antecedentes de daño nefrourológico, u ótico personal o familiar neurosensorial en rama materna (19).

Una vez que se lea el resultado del urocultivo se deberá dirigir el tratamiento de continuación (específico), tanto intravenoso u oral.

2.21 Tratamiento de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad por bacterias productoras de Beta Lactamasas de espectro extendido (BLEE)

Al respecto se debe tomar en cuenta ciertas consideraciones porque el tratamiento será individualizado acorde al antibiograma del paciente. La prescripción de antibioticoterapia para ITU comunitaria causada por bacterias de BLEE en los aislamientos de la comunidad, especialmente *E. coli* y *Klebsiella spp.*, por su resistencia a la mayor parte de betalactámicos, excepto los carbapenemes. Siendo el tratamiento recomendado los aminoglucósidos, preferentemente amikacina, según el patrón de resistencia local y, en casos graves, los carbapenémicos (19).

Según Blanco et al (17) “La mayoría de los aislamientos de *E. coli* BLEE fueron sensibles a ertapenem, fosfomicina y amikacina”.

En un estudio sobre infección del tracto urinario de la comunidad causada por *Escherichia coli* en lo referente a la resistencia antibiótica en Ecuador, analizaron los urocultivos procesados a libre demanda de un laboratorio privado de la ciudad de Quito (Zurita & Zurita Laboratorios)

de enero a diciembre del año 2020, mencionando en sus resultados las alternativas de tratamiento por vía oral, para *E. coli* BLEE comunitaria, con sus respectivos porcentajes de sensibilidad, la nitrofurantoína 89%, fosfomicina 77.95%, amoxicilina más ácido clavulánico 70.76%. Los antibióticos por vía intravenosa: gentamicina 69.12%, amikacina 97.88%, ertapenem 100% (22).

Concluyeron también que no se deben usar los inhibidores de la betalactamasa como la amoxicilina más ácido clavulánico, piperacilina tazobactam contra *E. coli* BLEE, sobre todo del tipo CTX-M, ni prescribir éstos antibióticos en infecciones sistémicas y bacteriemias porque se ha demostrado falla de tratamiento.

De acuerdo con la lectura del antibiograma se seleccionarán los antibióticos con mejor difusión en el parénquima renal y la orina, de baja toxicidad, mejor tolerancia y con el menor espectro posible (19).

Según Hevia et al. el tratamiento antibiótico de la infección urinaria alta se recomienda 7 a 10 días y en la ITU baja durante 3 a 5 días (20).

En caso de infección urinaria con bacteremia, se debe considerar tratamiento antibiótico endovenoso por un mínimo de 5 días, si el paciente está afebril durante 24 a 48 horas se puede rotar a vía oral y al continuar con mejoría clínica y adecuada tolerancia al antibiótico oral, y se recomienda completar 10 días de tratamiento en total.

En las complicaciones como nefronía lobar o absceso renal, el tratamiento se completará por tres semanas, inicialmente tratamiento antibiótico endovenoso combinado (cefalosporina de tercera generación más aminoglucósido) y completar tratamiento por vía oral acorde al resultado de urocultivo (20).

Tabla 2. Tratamiento de ITU por bacterias BLEE

Características de la infección	Antibióticos
ITU no grave^a	Aminoglucósidos, amoxicilina-clavulánico, fosfomicina, cefoxitina, cotrimoxazol, fluoroquinolonas. Foco de inóculo bajo – intermedio ^b
ITU grave^b	Foco de inóculo alto ^d imipenem o meropenem ^f
	Piperacilina tazobactam (dosis alta en perfusión extendida) o ertapenem ^e

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (23)

Nota: La información se obtuvo del Documento de posicionamiento de Sociedad Española de Infectología Pediátrica.

a ITU no grave: que no esté asociada a complicaciones graves como sepsis o shock séptico, se debe considerar cambiar a tratamiento oral después de observar mejoría clínica y analítica utilizando cualquiera de las opciones terapéuticas disponibles para ITU no grave.

b En caso de infecciones con bajo o intermedio inóculo, como las infecciones de catéter vascular que requieren retirada o las infecciones cutáneas con absceso, se deben drenar correctamente las infecciones profundas, como las infecciones intraabdominales y las ITU.

c Foco de inóculo alto: neumonía, endocarditis, infecciones del sistema nervioso central e infecciones profundas inadecuadamente drenadas.

e Considerar su uso en caso de CMI ≤ 8 mg/L

f Se podría considerar la desescalada del tratamiento a piperacilina-tazobactam o ertapenem.

2.22 Profilaxis antibiótica

En un artículo de metaanálisis publicado por Miranda Mallea y González Rodríguez, en el 2019 publicaron las guías de práctica clínica que recomiendan la profilaxis antibiótica en niñas con reflujo vesico ureteral (RVU III – V), en niños con anomalías estructurales y funcionales RVU de alto grado IV y V, durante un año o hasta que se revalore el RVU con uretrocistografía (21).

Tabla 3. Antibióticos utilizados para la profilaxis.

Antibiótico	Dosis	Edad	Observaciones
Trimetoprim-sulfametoxazol	2 mg/ kg/día en una dosis diaria nocturna	A partir de los 2 meses.	Efectos secundarios hematológicos, hepatotoxicidad y exantema cutáneo.
Nitrofurantoína	1 a 2 mg/kg/dosis	Desde los 3 meses	Efecto secundario diarrea
Cefalexina	30 mg/kg/ día	En menores de dos meses de edad	En individuos mayores de dos meses, se recomienda evitar el uso de ciertos antibióticos para prevenir la aparición de cepas resistentes. Sin embargo, esta recomendación puede no aplicarse en regiones donde la resistencia a otros antibióticos es elevada o en situaciones en las que se presenten efectos secundarios no deseados con otros medicamentos.

Fuente: Elaboración propia con base en la referencia (23)

Nota: La información se obtuvo del Archivo de la Sociedad Argentina de Pediatría. Guía para el Diagnóstico, estudio y tratamiento de la ITU²⁴

CAPITULO III

JUSTIFICACIÓN

La infección de vías urinarias es una patología habitual en niños tanto a nivel mundial y nacional. El 8-10% de las niñas y el 2-3% de los niños tendrán una infección del tracto urinario sintomática antes de los 7 años de edad, presentándose mayoritariamente en varones durante los primeros 3 meses de vida y produciéndose un incremento progresivo en niñas a partir del año (10, 11). La ITU en niños debe ser estudiada de forma oportuna por la existencia de bacterias BLEE en su etiología. Como señala Schwaber y Carmeli (14, 15) las bacterias productoras de betalactamasas (BLEE) pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae*, están presentes no sólo a nivel intrahospitalario sino también en infecciones obtenidas en la comunidad.

La ITU BLEE adquirida en la comunidad en la práctica clínica representa un gran desafío en el diagnóstico, control y tratamiento (15).

Por lo que ésta investigación se realizó con el objetivo identificar factores de riesgo sociodemográficos, clínicos y la prescripción de antibióticoterapia en infecciones urinarias adquiridas en la comunidad por bacterias Gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE positivas) en niños menores de 15 años atendidos en el Hospital Baca Ortiz durante el periodo enero 2018 a diciembre 2020, lo que permitió la comparación mediante casos controles de los factores de riesgo ITU BLEE positivas con las producidas por microorganismos BLEE negativos.

Existen factores de riesgo para adquirir ITU BLEE entre los que la literatura menciona: hospitalización previa, antecedentes patológicos personales de malformaciones urinarias y cirugías urinarias, tratamiento antibiótico previo (3). Los pacientes con antecedentes de hospitalizaciones, exposición previa a antibióticos, infecciones urinarias recurrentes presentan alto riesgo de contraer infecciones urinarias debido a microorganismos BLEE (4, 5).

Hoyos et al. refieren que la ITU con fiebre sin un tratamiento oportuno se genera morbilidad a mediano y a largo plazo que incluye la posibilidad de cicatrices renales, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica. De manera que la prescripción oportuna de antibioterapia permitirá la remisión de la sintomatología en el niño, así como prevención del riesgo de sepsis y de complicaciones renales (13).

La relevancia de la investigación surgió ante el aumento progresivo de bacterias BLEE en los aislamientos comunitarios especialmente *E. coli* y *Klebsiella spp.*, que confieren resistencia a la mayoría de betalactámicos, excepto los carbapenems (24, 25, 26).

Piñeiro et al. Señala que ante la lectura del urocultivo se debe dirigir el tratamiento específico, seleccionando antibióticos con mejor difusión a nivel del parénquima renal, de baja toxicidad, mejor tolerancia y con menor espectro posible (7, 19).

Sin embargo, otro estudio señala para el tratamiento de elección para bacterias Gram negativas BLEE son los carbapenémicos. Dentro de éstos se describen: ertapenem o doripenem por su excelente sensibilidad (27).

En el país existen pocas publicaciones, de manera particular en el Hospital Baca Ortiz de la ciudad de Quito aún no se ha estudiado este tema desde la perspectiva planteada, que estudien los vacíos de conocimiento en niños sobre el comportamiento sobre factores de riesgo asociados a infección del tracto urinario de la comunidad causada por bacterias BLEE y la prescripción de antibióticoterapia en un hospital público del Ecuador.

Los resultados obtenidos representan un aporte al manejo oportuno de esta patología al contar con estadísticas actuales sobre las variables mencionadas y la antibióticoterapia que se prescribe en este Hospital de tercer nivel y que es un referente de la atención en salud infantil a nivel nacional.

CAPITULO IV

4.1 Problema de investigación

El aumento gradual de infecciones del tracto urinario causadas por bacterias Gram negativas que producen betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y que se adquieren fuera del ámbito hospitalario, el prescribir tardíamente una terapia antibiótica empírica apropiada en el tratamiento de infección del tracto urinario por éstos microorganismos ha generado su incremento a través del tiempo, el desarrollo de complicaciones a mediano y largo plazo en la población infantil, otro punto importante es saber dirigir adecuadamente la terapia antibiótica específica con el uso de urocultivo y antibiograma según los factores de riesgo o condiciones que tiene cada paciente atendido, constituyendo un problema de salud que requiere una respuesta por parte de los Médicos particularmente desde un enfoque integral e interdisciplinario. Por lo que se requiere realizar este estudio para la identificación de factores de riesgo y la antibióticoterapia prescrita en infecciones urinarias por bacterias Gram negativas productoras de Beta Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE). Para investigar el tema se propusieron dos preguntas de investigación principales:

¿Cuáles son los factores de riesgo para infección de vías urinarias por bacterias BLEE positivas adquiridas en la comunidad en los niños menores de 15 años de edad frente a las producidas por microorganismos no productores de Betalactamasas de Espectro Extendido atendidos en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz en el período enero de 2018 a diciembre de 2020?

¿Cuál es la antibioticoterapia prescrita en los niños con ITU causada por microorganismos productores BLEE positivos?

4.2 Objetivos:

4.2.1 General:

Identificar los factores de riesgo y la antibióticoterapia prescrita en infecciones urinarias por bacterias Gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) positivas adquiridas en la comunidad en niños menores de 15 años atendidos en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz durante el periodo enero 2018 a diciembre 2020.

4.2.2 Objetivos Específicos:

Comparar los factores de riesgo sociodemográficos y clínicos para infección de vías urinarias por bacterias Gramnegativas BLEE positivas con las producidas por microorganismos BLEE negativos.

Describir la terapia antibiótica empírica y específica para infección de vías urinarias adquirida en la comunidad por bacterias Gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE positivas) en los niños menores de 15 años atendidos en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz durante el periodo enero 2018 a diciembre 2020.

4.3 Hipótesis

Se plantearon varias hipótesis acorde a los factores a investigar:

La ITU por microorganismos BLEE positivos adquirida en la comunidad se presenta con mayor frecuencia en el grupo etario de niños de 1 a 3 años atendidos en el Hospital Baca Ortiz, en el periodo enero 2018 a diciembre 2020.

Los niños de sexo masculino que presentan fimosis, hipospadias, balanitis tienen mayor riesgo de ITU por BLEE.

Las niñas con alteraciones anatómicas entre éstas la sinequia vulvar es factor de riesgo para ITU por BLEE.

Los niños con el antecedente clínico de estreñimiento es un factor de riesgo para presentar ITU comunitaria por BLEE.

La presencia de fiebre es el síntoma que se asocia con mayor frecuencia a ITU comunitaria causada por bacterias BLEE.

La sintomatología inespecífica: rechazo a ingesta alimentaria, vómitos, retraso ponderal se presentan con mayor frecuencia en los niños menores de dos años de edad con diagnóstico de ITU BLEE comunitaria.

Las niñas son más propensas a presentar infección de vías urinarias por bacterias BLEE POSITIVAS.

En los niños que permanecen al cuidado de personas diferentes a sus Padres se presentan más infecciones urinarias por bacterias BLEE positivas.

Los niños con antecedentes de Infección del Tracto Urinario recurrente y reflujo vesicoureteral tienen mayor probabilidad de presentar infección urinaria por bacterias BLEE positivas.

Los niños con malformaciones anatómicas o estructurales del tracto urinario detectadas por ecografía tienen más probabilidad de ITU por BLEE positiva adquirida en la comunidad.

E. coli BLEE urinario y *Klebsiella* BLEE urinario son las bacterias BLEE positivas que se aíslan en mayor frecuencia en los urocultivos de los niños con diagnóstico de ITU comunitaria en niños atendidos en el Hospital Baca Ortiz.

Los antibióticos prescritos por los Médicos Pediatras del Hospital Baca Ortiz para el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de infección de vías urinarias adquirida en la comunidad por bacterias BLEE y confirmada por urocultivo son los carbapenémicos y/o los aminoglucósidos.

El uso de profilaxis antibiótica con cefalexina en los niños con anomalías del tracto urinario tiene mayor riesgo de infección del tracto urinario adquirida en la comunidad por BLEE.

Los pacientes expuestos a utilización previa de antibióticos tienen mayor probabilidad de presentar ITU por enterobacterias BLEE.

CAPÍTULO V

5.1 METODOLOGÍA

5.1.1 Operacionalización de variables del estudio

Variables		Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Factores sociodemográficos	Edad	Número de años cumplidos	1= 2 meses a 35 meses 2= 36 meses a 83 meses 3= 84 m – 119 meses 4=120 -179 meses	Frecuencia Porcentaje	Cuantitativa nominal
	Sexo	Diferenciación entre hombre y mujer según fenotipo.	1= mujer 2=hombre	Frecuencia Porcentaje	Nominal cualitativa
	Lugar de nacimiento	Lugar donde nació una persona	País Ciudad Provincia	Frecuencia Porcentaje	Nominal cualitativa
	Lugar de residencia	Sitio donde vive el paciente	Urbano Rural	Frecuencia Porcentaje	Nominal cualitativa
	Persona encargada de cuidar al niño		Padres Familiares No familiares	Frecuencia Porcentaje	Nominal cualitativa
Factores clínicos	Peso	Medida para conocer el estado nutricional según el peso.	Z score 1 Z score 2 Z score 3 Z score 0 Z score -1 Z score -2 Z score -3	Frecuencia Porcentaje	Cuantitativa nominal
	Antecedentes personales (enfermedades preexistentes en el paciente), y antecedentes patológicos familiares de interés.	Malformaciones genitales y urinarias, Reflujo vesicoureteral, Control de esfínteres, Disfunción del tracto urinario. ITU previa, Actividad sexual en adolescentes. Mielomeningocel e, epilepsia, parálisis cerebral infantil, paresia, encefalopatía mitocondrial, asma y alergia. Reflujo vesicoureteral, Enfermedad renal crónica.	1= si 2= no 3= otros	Frecuencia Porcentaje	Cuantitativa nominal

Factores clínicos	Factores de riesgo Funcionales para ITU	Disfunción vesical (urgencia miccional, micción disfuncional, vejiga hipoactiva) Disfunción intestinal: estreñimiento.	1= si 2= no 3= otros	Frecuencia Porcentaje	Cualitativa Nominal
	Sintomatología	Fiebre Vómito Rechazo a la ingesta Irritabilidad Escasa ganancia de peso Dolor lumbar Vómitos Afectación del estado general	1= si 2= no 3= otros	Frecuencia Porcentaje	Cualitativa Nominal
Métodos analíticos en sangre	Biometría hemática	Estudio en sangre donde se analizan tres líneas celulares diferentes: eritroide, leucocitaria y plaquetaria, orientan a patologías hematológicas; y a enfermedades de diferentes órganos y sistemas.	Leucocitosis Leucopenia Neutrofilia 1=si 1=no	Frecuencia Porcentaje	Cualitativa Nominal
	Proteína C Reactiva (PCR)	Proteína inespecífica de fase aguda, utilizada como una medida de inflamación frente a infección.	PCR menor de 20 mg/L PCR mayor de 20 mg/L 1=si 2=no	Frecuencia Porcentaje	Cuantitativa nominal
	Procalcitonina (PCT)	La procalcitonina es el precursor de la hormona calcitonina. Se produce por muchas de las células del cuerpo, generalmente en respuesta a las infecciones bacterianas pero también cuando existe daño en los tejidos.	1= PCT menor de 0.5 ng/ml 2= PCT mayor de 0.5 ng/ml	Frecuencia Porcentaje	Cuantitativa nominal

	Velocidad de sedimentación globular (VSG)	Análisis de sangre que puede revelar actividad inflamatoria en el organismo.	1= 5- 10 mm/hora 2= 10-20 mm/hora 3= Más de 20 mm/hora	Frecuencia Porcentaje	Cuantitativa nominal
Métodos analíticos en sangre	Hemocultivo	Método diagnóstico que se realiza para la detección de microorganismos en sangre, con lo que se pretende ver la susceptibilidad antimicrobiana.	1= si (Germen) 2= no	Frecuencia Porcentaje	Cuantitativa nominal
Métodos analíticos de orina para diagnóstico de ITU	Examen microscópico de orina	Evaluación, física, química y microscópica de orina.	1= positivo 2= negativo Leucocitoesterasa1= Piuria 2=leucocitos en orina -Examen microscópico de orina:1=Piuria significativa más de 10 leucocitos/mm ³ en orina no centrifugada (método hemocitométrico) 2=Piuria significativa más de 5 leucocitos/campo o más de 25 leucocitos/uL en orina centrifugada	Frecuencia Porcentaje	Cuantitativa nominal
	Urocultivo	Bacterias no BLEE aislado en urocultivo.	Gram positivos:. <i>S. saprophyticus</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Streptococcus spp.</i> Otros	Frecuencia	Cualitativa
		Bacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE positivas) aisladas en los informes de laboratorio de los urocultivos.	1. <i>Escherichia coli</i> , 2. <i>Klebsiella pneumoniae</i> urinario 3. <i>Klebsiella oxytoca</i> . 4. Otras:	Frecuencia Porcentaje	Cualitativa Nominal
Clasificación de ITU	Pielonefritis aguda o ITU alta o febril	Infección urinaria con afectación del parénquima renal	1= si 2= no	Frecuencia Porcentaje	Cualitativa Nominal

	ITU recurrente	Se considera una historia de infección del tracto urinario recurrente si el paciente ha tenido más de un episodio de pielonefritis, uno de pielonefritis y otro de ITU baja, o tres episodios de cistitis.	1= si 2= no	Frecuencia Porcentaje	Cualitativa Nominal
	ITU atípica o complicada	Infección urinaria acompañada de septicemia, afectación del estado general, masa abdominal o vesical, escaso flujo urinario,	1= si 2= no	Frecuencia Porcentaje	Cualitativa Nominal
Tipo de antibiótico usado previamente en los últimos 3 meses	Exposición previa a antibióticos	1.Betalactámicos 2.Cefalosporinas 3.Carbapenémicos 4.Aminoglucósidos 5.Sulfonamidas 6.Quinolonas 7. Otros	1= si 2= no	Frecuencia Porcentaje	Cualitativa Nominal
Uso de profilaxis antibiótica con cefalexina en los niños con antecedentes de anomalías del tracto urinario	Tratamiento antibiótico utilizado para prevenir infección urinaria en niños con antecedente de malformación urinaria: reflujo vesicoureteral de alto grado.	Cefalosporina de primera generación	1= si 2= no	Frecuencia Porcentaje	Cualitativa Nominal
Prescripción de antibióticoterapia en el Hospital Baca Ortiz.	Tratamiento farmacológico utilizado para erradicar la infección urinaria.	1.Betalactámicos 2.Cefalosporinas 3.Carbapenémicos 4.Aminoglucósidos 5.Sulfonamidas 6.Quinolonas 7. Otros	1= Empírico 2= Específico	Frecuencia Porcentaje	Cualitativa Nominal
Duración del tratamiento antibiótico empírico y específico en el Hospital Baca Ortiz.	Número de días de la prescripción del antibiótico.	Tiempo de administración de antibiótico para erradicar la infección.	1= < 5días 2= 5-7 días 3= 8-10 días 4= 11- 14 días	Frecuencia Porcentaje	Cualitativa Nominal

5.2 Diseño de estudio

Es un estudio observacional, analítico comparativo, retrospectivo, diseño de casos y controles en Hospital Pediátrico Baca Ortiz que es un hospital de tercer nivel en la ciudad de Quito, previo aprobación del CEISH (Comité de Ética y de la Investigación en Seres Humanos) de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Se revisarán las historias clínicas y los informes de urocultivos del Laboratorio de Microbiología, desde enero de 2018 a diciembre de 2020.

5.3 Muestra

El estudio se enfocará en pacientes que hayan recibido atención en el hospital y que tengan entre 1 mes y 15 años de edad en el Hospital Baca Ortiz, desde enero 2018 a diciembre 2020 con diagnóstico de infección del tracto urinario confirmada con urocultivos positivos para bacterias gramnegativas BLEE positivas adquiridas en la comunidad, que serán los casos, y por bacterias no BLEE, que constituirán los controles.

5.3.1 Diseño de la muestra

Para el cálculo de tamaño de muestra se ha realizado la estimación en base a:

La frecuencia de los factores de riesgo clásicamente asociados con la infección urinaria en la comunidad por cepas BLEE.

Poder de estudio de 90%

Error alfa 5%,

Odds Ratio de al menos 1.5 o mayor.

Si esperamos que los factores más prevalentes en pacientes con casos BLEE positivos tengan una prevalencia esperada del 42% en comparación con un 18% en controles, se estimó 65 casos y 65 controles.

5.4 Criterios de inclusión y exclusión

5.4.1 Definición de caso

Paciente de 1 mes de edad hasta 14 años, 11 meses, 29 días, con diagnóstico de infección urinaria adquirida en la comunidad confirmada con resultado de urocultivo positivo para bacterias BLEE que fueron ingresados durante las primeras 48 horas de evolución al Hospital Pediátrico Baca Ortiz y los pacientes atendidos en los servicios de Pediatría del hospital que cumplan con los criterios de inclusión descritos a continuación.

5.4.2 Definición de control

Paciente de 1 mes de edad hasta 14 años, 11 meses, 29 días, con diagnóstico de infección del tracto urinario adquirida en la comunidad confirmada con resultado de urocultivo positivo para bacterias no BLEE que fueron ingresados en el Hospital Baca Ortiz durante las primeras 48 horas de evolución según los criterios de inclusión descritos.

5.4.3 Criterios de inclusión de los casos:

Pacientes mayores de 1 mes de edad

Menores de 15 años (14 años, 11 meses, 29 días)

Pacientes ingresados en las primeras 48 horas al Hospital Baca Ortiz por diagnóstico de ITU

Diagnóstico de ITU por microorganismos BLEE confirmado con urocultivo realizado en el Hospital Baca Ortiz.

5.4.4 Criterios de exclusión de los casos:

Pacientes menores de 1 mes de edad

Niños mayores de 15 años (14 años, 11 meses, 29 días)

Diagnóstico de ITU no confirmado con urocultivo

Si la ITU se presenta posteriormente a las 48 horas de haber sido hospitalizado el niño

Urocultivo positivo para bacterias NO BLEE reportado por un laboratorio diferente al Hospital Baca Ortiz.

Datos incompletos de las historias clínicas

Muestra de urocultivo tomada con bolsa recolectora.

Muestras de orina y urocultivos contaminados

5.4.5 Criterios de inclusión controles

Niños mayores de 1 mes de edad.

Menores de 15 años (14 años, 11 meses, 29 días).

Pacientes ingresados en las primeras 48 horas al Hospital Baca Ortiz por diagnóstico de ITU.

Diagnóstico de ITU por microorganismos NO BLEE confirmado con urocultivo realizado en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz.

Muestra de urocultivo tomada siguiendo las normas de la AAP.

5.4.6 Criterios de Exclusión de controles:

Niños menores de 1 mes de edad

Mayores de 15 años

Diagnóstico de ITU sin confirmación por urocultivo

Urocultivo positivo para microorganismos productores de bacterias BLEE positivas

Si la ITU se presenta luego de 48 horas de haber sido hospitalizado el niño

Urocultivo positivo para bacterias NO BLEE reportado por un laboratorio diferente al Hospital Pediátrico Baca Ortiz.

Datos incompletos de las historias clínicas

Muestras de orina y urocultivos contaminados

5.5 Descripción de las variables de estudio

Se tomarán de la historia clínica las siguientes variables: factores de riesgo sociodemográficos: (sexo, edad, lugar residencia, cuidadores de los niños; factores clínicos: peso, primeras 48 horas de evolución al ingreso al hospital, antecedentes patológicos familiares, y antecedentes personales como factores de riesgo anatómicos: (malformaciones renales como hidronefrosis congénita), ectasia pielocalicial detectada por ecografía renal, el uso previo de antibióticos 3 meses antes, alteraciones funcionales para ITU (disfunción vesical), e ITU recurrente. Entre la sintomatología: fiebre, afectación del estado general, vómito, irritabilidad, disuria, dolor lumbar, mal olor en la orina, falla de medro, rechazo a la ingesta, polaquiuria, hematuria, oliguria. La presentación clínica se dividió en dos grupos principales: pielonefritis aguda y cistitis, según las pautas del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE). Los estudios de laboratorio: biometría hemática recuento leucocitario y de neutrófilos para la edad, valores de proteína C reactiva (PCR) positiva mayor de 20 mg/dl, procalcitonina (PCT)

positiva >0.5 ng/ml, exámen microscópico de orina y Gram (bacilos Gram negativos), informe de urocultivo y antibiograma que constan en el Servicio de Laboratorio de Microbiología del Hospital Baca Ortiz (aislamiento de bacterias BLEE y no BLEE >100.000 UFC/ml. La susceptibilidad antimicrobiana y la presencia de fenotipo BLEE se determinaron utilizando un sistema automatizado Phoenix Automated Microbiology System BD Diagnostic con las recomendaciones del Clinical and Laboratory Estándar Institute (CLSI), la prescripción de antibióticoterapia, empírica y específica para ITU por bacterias BLEE positivas y BLEE negativas y la duración del tratamiento (**Ver Anexo 2**).

5.6 Técnicas de recolección de la información

Las fuentes de información son secundarias. Para cumplir el primer objetivo los datos se tomarán de fuentes secundarias de las historias clínicas, y para el segundo objetivo se describirán los informes de los urocultivos del Laboratorio de los pacientes atendidos en el Hospital Baca Ortiz durante el periodo enero 2018 a diciembre 2020.

5.7 Instrumento de recolección de información

Se diseñó un instrumento que es un formulario estructurado del **Anexo 2. Instrumentos**, elaborado por la autora de la tesis de Postgrado, y revisado por el Director académico y el asesor Metodológico de la PUCE, de tal forma que el manejo de datos se realizará a partir del código asignado, con la finalidad de mantener la confidencialidad y el carácter anónimo de los datos personales e identificación de los pacientes.

5.8 Proceso de obtención de la información:

Este estudio será realizado por una sola investigadora que es la Dra. Diana Elizabeth Castillo Calderón, Postgradista de la Especialidad de Pediatría de la PUCE, por tanto, no se requiere ningún proceso de capacitación a los funcionarios del hospital debido a que la información recolectada, será tomada de fuentes secundarias de historias clínicas, y es un estudio retrospectivo de casos y controles, por lo que no representa riesgo para los pacientes en esta investigación.

Los datos proporcionados por el Hospital serán de fuente secundaria anonimizada en el origen, para lo cual se asignará un código, mismo que se basa en la utilización de una enumeración en orden ascendente (por ejemplo: 001).

5.9 Técnicas de procesamiento y plan de análisis estadístico de los datos

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo sobre las características de los factores socio demográficos y clínicos asociados a infecciones urinarias comunitaria por enterobacterias BLEE entre los pacientes de éstos dos grupos, comparando los promedios en las variables cuantitativas y los porcentajes en las variables categóricas, se procederá a realizar comparaciones por medio de T-test para cuantitativas y Chi cuadrado para categóricas. Se calcularon medidas de asociación por medio de Odds Ratio crudos para cada factor potencialmente asociado con infección de vías urinarias BLEE positivas, se usó regresión logística uni y multivariada para el control de potenciales confusores. El análisis de datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS (versión 25.0) , y las comparaciones con un valor P inferior a 0.05 serán consideradas de importancia estadística.

5.9.1 Procesamiento de recolección de información

Este estudio fue realizado por la investigadora Dra. Diana Elizabeth Castillo Calderón, Postgradista de la Especialidad de Pediatría de la PUCE. Los datos obtenidos se recolectaron en cada formulario estructurado e impreso del **Anexo 2**. Instrumento elaborado por la autora de la tesis de Postgrado, el manejo de datos se realizó a partir del código asignado, con la finalidad de mantener el principio de confidencialidad de los datos personales e identificación de los pacientes y registrados inicialmente en Microsoft Excel y luego en la base de datos del programa SSPS.

5.9.2 Recursos necesarios

5.9.3 Recursos Humanos

Dra. Diana Elizabeth Castillo Calderón. Postgradista de Pediatría

Dr. Junior Rafael Gahona Villegas. Director académico de Tesis

Dr. Pablo Francisco Endara Dávila. Director metodológico. Docentes de la PUCE

5.9.4 Recursos materiales:

Formularios de registro de variables historia clínica (**Anexo 2**)

Computadora

Servicio de internet

Papelería

Revistas médicas facilitadas por la Biblioteca de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

CAPITULO VI

6. RESULTADOS

6.1. Características de la población de estudio

Se incluyeron 130 pacientes según los criterios de inclusión. Sesenta y cinco casos de ITU BLEE se compararon con 65 controles de ITU no BLEE. Predominó el grupo etáreo menor de tres años en los casos (60%) en relación a los controles (38.4%). La edad media fue de 46 meses (3 años, 10 meses) en los casos, y en los controles 56 meses (4 años, 8 meses), la edad mínima fue 2 meses y la máxima 15 años. Entre los casos y controles la infección del tracto urinario fue más frecuente en el sexo femenino con porcentaje mayor en los controles (75%) que los casos. En el grupo de casos sólo 1 niño (1.5%) permaneció al cuidado de otras personas, a diferencia de los controles que fueron todos cuidados por sus Padres (100%), sin demostrar asociación estadística significativa (Tabla 1).

Tabla 1. Datos demográficos de los pacientes.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)	OR (IC 95%)	Valor P
Edad (media)	46 meses (3a 10m)	56 meses (4a 8m)	No aplica	0,247
Lactantes (2 - 35 m)	39 (60 %)	25 (38.4%)	2.40 (1.18 - 4.85)	0.014
Preescolares (36 - 83 m)	7 (10.7%)	24 (36.9%)		
Escolares (84 – 119 m)	9 (13.8%)	8 (12.3%)	1.14 (0.41 - 3.18)	0.795
Adolescentes (120 – 179 m)	10 (15.4%)	8 (12.3%)	1.29 (0.47 - 3.52)	0.612
Varones	18 (28%)	16 (25%)	1.17 (0.53 - 2.57)	0.690
Mujeres	47 (72%)	49 (75%)		
Zona residencia				
Urbano	45(69%)	45(69%)	1.000 (0.47-2.10)	1.000
Rural	20(31%)	20(31%)		
Cuidador del niño				
Padres	64 (98.5%)	65 (100%)	No aplica	0.315
Otros	1 (1,5%)	0 (0 %)		

Fuente: Formulario de recolección de datos. Elaborado por: Castillo, D. (2022)

Tabla 2. Descripción de antecedentes patológicos familiares.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)
Abuelo paterno diabetes mellitus tipo 2	2 (3.1%)	1 (1.5%)
Abuelo materno diabetes mellitus tipo 2	1 (1.5%)	0 (0%)
Abuela materna diabetes mellitus tipo 2	1 (1.5%)	2 (3.1%)
Abuela paterna diabetes mellitus tipo 2	1 (1.5%)	0 (0%)
Madre hipertensión arterial	1 (1.5%)	0 (0%)
Abuelos hipertensión arterial	0 (0%)	1 (1.5%)
Abuelo materno hipertensión arterial	1 (1.5%)	1 (1.5%)
Abuelo paterno hipertensión arterial	1 (1.5%)	0 (0%)
Abuelo paterno enfermedad renal crónica Grado III	1 (1.5%)	1(1.5%)
Padre enfermedad renal crónica	1 (1.5%)	0 (0%)

Fuente: Formulario recolección de datos.

Elaborado por: Castillo, D. (2022)

En los antecedentes familiares, los abuelos con diabetes mellitus tipo 2 se presenta en mayor proporción en los casos que en los controles, seguido de la hipertensión arterial que es similar la frecuencia entre casos y controles, al igual que abuelo paterno con enfermedad renal crónica Grado III. Madre con hipertensión arterial se presentó un caso en el grupo BLEE y ninguno en el grupo no BLEE, y el Padre con enfermedad renal renal crónica un caso como antecedente familiar en niños con ITU BLEE y ninguno en ITU no BLEE.

En cuanto a los factores de riesgo, el análisis de regresión logística identificó factores de riesgo independientes para ITU BLEE los siguientes: Los antecedentes patológicos personales de los niños entre éstos, las anomalías renales encontradas en los casos con ITU BLEE fueron: la hidronefrosis congénita, alteraciones anatómicas: la ectasia pielocalicial, las alteraciones funcionales: disfunción vesical y el antecedente de ITU recurrente. Tal como se describen en las siguientes tablas respectivamente (Tabla 3).

Tabla 3. Antecedentes patológicos personales de los pacientes.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)	OR (IC 95%)	Valor P
Hidronefrosis congénita	20 (31%)	7 (10.8%)	3.68 (1.43-9.47)	0.005
Desnutrición (Z-2)	11 (16,9%)	8 (12.3%)	1.45 (0.54-3.9)	0.46
Cirugía de vías urinarias	10 (15.4%)	0 (0%)	No aplica	No aplica
Mielomeningocele	6 (9.2%)	3 (4.6%)	2.10 (0.50-8.79)	0.300
Doble sistema pielocalicial	5 (7.7%)	1 (1.5%)	5.33 (0.61-46.98)	0.095
Catéter doble J	4 (6.1%)	5 (7.7%)	0.78 (0.20-3.07)	0.730
Epilepsia	4 (6.1%)	3 (4.6%)	1.35 (0.29-6.30)	0.698
Alergia a antibióticos	4 (6.1%)	0 (0%)	No aplica	No aplica
Valvas uretrales posteriores	3 (4.6%)	0 (0%)	No aplica	No aplica
Cicatrices renales	3 (4.6%)	0 (0%)	No aplica	No aplica
Insuficiencia renal aguda neonatal	2 (3.1%)	0 (0%)	No aplica	No aplica
Disrafia espinal	2 (3.1%)	1 (1.5%)	2.03 (0.18-22.97)	0.56
Agenesia renal	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0.49 (0.04-5.56)	0.56
Masa vesical	1 (1.5%)	0 (0%)	No aplica	No aplica
Malformación ureteral	1 (1.5%)	0 (0%)	No aplica	No aplica
Catéter venoso central para hemodiálisis	0 (0%)	1 (1.5%)	No aplica	No aplica

Fuente: Formulario recolección de datos.

Elaborado por: Castillo, D. (2022)

Entre los casos ITU BLEE y los controles ITU no BLEE, el antecedente de hidronefrosis congénita demostró mayor asociación a infección urinaria BLEE en los casos con un OR 3.68 (IC: 1.43 - 9.47) ($p=0.005$).

No hubo diferencias estadísticas en los demás antecedentes patológicos entre los casos de ITU-BLEE y los controles de ITU no BLEE tales como: desnutrición, cirugía de vías urinarias, mielomeningocele, doble sistema pielocalicial, portador de catéter doble J, epilepsia, alergia a antibióticos, válvulas uretrales posteriores, cicatrices renales, insuficiencia renal aguda neonatal, disrafia espinal, agenesia renal, masa vesical, malformación ureteral, portador de catéter venoso central para hemodiálisis (Tabla 4).

Tabla 4. Ingreso previo (hospitalización), profilaxis y uso previo de antibióticos.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)	OR (IC 95%)	Valor P
Uso previo de antibióticos en los últimos 3 meses	29 (44.6%)	17 (26%)	2.27 (1.08 -4.75)	0.028
Hospitalización previa en últimos 3 meses	8 (12.3%)	7 (10.8%)	1.16 (0.39 -3.41)	0.784
Profilaxis antibiótica en ITU	6 (9.2%)	5 (7.7%)	1.22 (0.35 - 4.22)	0.753
Profilaxis con cefalexina en anomalías urinarias	5 (7.7%)	2 (3.1%)	2.62 (0.49 – 14.05)	0.244

Fuente: Formulario recolección de datos

Elaborado por: Castillo, D. (2022)

La exposición al uso previo de antibióticos en los últimos tres meses presentó asociación estadística significativa para bacterias BLEE con mayor el riesgo en los casos 2.27 veces más que los controles y con una significancia estadística con una ($p=0.028$).

Las demás variables estudiadas como hospitalización previa, profilaxis antibiótica para ITU y profilaxis con cefalexina en anomalías urinarias no demostraron asociación estadística significativa entre casos y controles para adquirir ITU por bacterias BLEE (Tabla 5).

Tabla 5. Alteraciones anatómicas o estructurales.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)	OR (IC 95%)	Valor P
Ectasia pielocalicial	26 (40%)	14 (21,5%)	2.42 (1.12 - 5.26)	0.023
Reflujo vesicoureteral	8 (12.3%)	3 (4,6%)	2.90 (0.734 - 11.47)	0.115
Fimosis	2 (3.1%)	2 (3,1%)	1.00 (0.14 - 7.32)	1.000
Hipospadia	2 (3.1%)	2 (3,1%)	1.00 (0.13 - 7.32)	1.000
Urolitiasis	2 (3.1%)	1 (1,5%)	2.03 (0.18 - 22.9)	0.56
Sinequia vulvar	1 (1.5%)	1 (1,5%)	1.00 (0.06 - 16.33)	1.000

Fuente: Formulario recolección de datos

Elaborado por: Castillo, D. (2022)

De las alteraciones anatómicas o estructurales que presentaron los niños, sólo la ectasia pielocalicial, evidenció 2.42 veces más probabilidades de tener infección urinaria por bacterias BLEE positivas, siendo un factor de riesgo asociado y significativo mayor en los casos (40%) que en los controles (21.5%), con una ($p=0.023$). Las demás variables reflujo vesicoureteral, fimosis, hipospadia, urolitiasis y sinequia vulvar no fueron significativas estadísticamente.

Tabla 6. Alteraciones o factores de riesgo funcionales.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)	OR (IC 95%)	Valor P
Disfunción vesical	20 (30,8%)	6 (9,2%)	4.37 (1.62 - 11.7)	0.002
Estreñimiento	13 (20%)	10 (15.4%)	1.37(0.55 – 3.40)	0.491
Urgencia miccional	4 (6,2%)	1 (1,5%)	4.19 (0.45 - 38.6)	0.171
Micción disfuncional	4 (6,2%)	3 (4,6%)	1.35 (0.29 - 6.31)	0.698
Vejiga hipoactiva	3 (4,6%)	0 (0%)	No aplica	No aplica

Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Castillo, D. (2022)

Existió asociación estadística significativa en los niños expuestos a disfunción vesical entre casos ITU BLEE y controles ITU no BLEE , los casos presentaron un incremento de 4.37 veces la probabilidad para adquirir ITU por bacterias BLEE positivas, comparado con los controles, con una significancia estadística ($p=0.002$).

Las demás alteraciones funcionales: estreñimiento, urgencia miccional, micción disfuncional y vejiga hipoactiva no demostraron significancia estadística.

La presentación clínica de infección de vías urinarias incluyó en la sintomatología: fiebre, afectación del estado general, vómito, irritabilidad, disuria, dolor lumbar, orina con mal olor, falla de medro, rechazo a ingesta, polaquiuria, hematuria, oliguria. Sin embargo, no hubo diferencia estadística significativa en los síntomas entre los casos ITU BLEE y controles ITU no BLEE (Tabla 7).

Tabla 7. Síntomas de infección de vías urinarias en niños.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)	OR (IC 95%)	Valor P
Fiebre	45 (69.2%)	53 (81.5%)	0.51 (0.22 - 1.15)	0.103
Afectación estado general	9 (13.8%)	11 (16.9%)	0.78 (0.30 -2.05)	0.627
Vómito	7 (10.7%)	3 (4.6%)	2.49 (0.62 - 10.11)	0.188
Irritabilidad	6 (9.2%)	2 (3.1%)	3.20 (0.62 - 16.50)	0.144
Disuria	5 (7.7%)	11 (16.9%)	0.41 (0.13-125)	0.109
Dolor lumbar	5 (7.7%)	4 (6.2%)	1.27 (0.32 - 4.96)	0.730
Mal olor de la orina	5 (7.7%)	0 (0%)	No aplica	No aplica
Falla de medro	4 (6.2%)	2 (3.1%)	2.06 (0.36 - 11.69)	0.403
Rechazo a la ingesta	3 (4.6%)	8 (12.3%)	0.34 (0.08 -1.36)	0.115
Polaquiuria	2 (3.1%)	6 (9.2%)	0.31 (0.06- 1.61)	0.144
Hematuria	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1.00 (0.06 -16.33)	1.000
Oliguria	1 (1.5%)	0 (0%)	No aplica	No aplica

Fuente: Formulario de recolección de datos.

Elaborado por: Castillo, D. (2022)

Entre los casos y los controles se realizaron exámenes de laboratorio a los pacientes ingresados, pero no hubo diferencia estadística significativa en la biometría (la cual no fue realizada en 5 pacientes del grupo de casos y controles), se observó mayor frecuencia de leucocitosis en el grupo control (*BLEE* negativos), mientras que la leucopenia fue mayor en el grupo de casos (*BLEE* positivos), sin representar significación estadística. La neutrofilia se presentó en mayor proporción en los casos (71.6%) que en los controles (70.6%) (Tabla 8).

Tabla 8. Exámenes de laboratorio: biometría hemática (leucocitos/edad) y neutrofilia.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)	Valor P
Biometría no solicitada*	5 (7.7%)	5 (7.7%)	No aplica
Leucocitosis	20 (30.7%)	22 (33.8%)	0.683
Leucopenia	4 (6.2%)	2 (3.1%)	0.403
Neutrofilia (> 2 DE) **	43 (71.6%)**	42 (70%)**	0.639

* Biometría hemática no solicitada (10), ** Neutrofilia

Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Castillo, D. (2022)

Las lecturas de los hemocultivos fueron negativas (32 muestras tomadas en los casos) y (9 en los controles). La determinación de creatinina en sangre fue solicitada sólo a 98 pacientes (49) correspondientes a los casos y (49) a los controles, evidenciando la creatinina elevada para la edad, en 8 niños del grupo casos ITU *BLEE* positivos y en 8 controles ITU *BLEE* negativos, sin presentar significancia estadística.

Los biomarcadores proteína C Reactiva (PCR que fue reportada sólo en 23 casos y en 20 pacientes correspondientes a los controles, la elevación de PCR sobre los 20 mg/dl se observó en el (10.7%) para los casos y (9.2%) en los controles; y la procalcitonina (PCT) se solicitó en 3 pacientes, por lo que éstas variables no presentaron asociación estadística significativa, (ver Tabla 9).

Tabla 9. Exámenes de laboratorio: Proteína C Reactiva (PCR) en sangre.

Variables	Casos (N)	Controles (N)	Valor P
PCR > 20 mg/L	7 (10.7 %)	6 (9.2%)	0.855
PCR < 20 mg/L	16 (24.6%)	14 (21.5%)	
PCR no solicitada	42 (64.6%)	45 (69.2%)	

Proteína C Reactiva (PCR)

Fuente: Formulario de recolección de datos

En base a la sospecha clínica de infección de vías urinarias, todos los niños contaron con el reporte de muestra para examen elemental y microscópico de orina. En los casos la piuria fue > 10 leucocitos/campo en orina en los controles (89.2%), y en los casos un (80%), y nitritos

positivos en orina en los casos (49.3%) y en los controles (44.6%), sin demostrar entre los casos y controles asociación estadística significativa (Tabla 10).

Tabla 10. Leucocitos por campo y nitritos en el examen de orina.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)	Valor P
5 leucocitos/campo)	9 (13.8%)	5 (7.7%)	0.344
6- 10 leucocitos/campo)	4 (6.2%)	2 (3.1%)	
>10 leucocitos/campo)	52 (80%)	58 (89.2%)	
Nitritos positivo en orina	32 (49.3%)	29 (44.6%)	0.598

Fuente: Formulario recolección de datos

Elaborado por: Castillo, D. (2022)

Se revisaron los reportes del urocultivo de los pacientes para la confirmación de ITU. El método más utilizado en la recolección de muestra para urocultivo fue el cateterismo vesical 41 pacientes (63%) y en el grupo control 27 pacientes (42%), y por chorro medio fue mayor la frecuencia en los controles de ITU no BLEE (58%) y en los casos (37%) (Tabla 11).

Tabla 11. Método de recolección de muestra para urocultivo.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)	OR (IC 95%)	Valor P
Cateterismo vesical	41 (63%)	27 (42%)	2.40 (1.18 – 4.86)	0.014
Chorro medio	24 (37%)	38 (58%)		

Fuente: Formulario recolección de datos

Elaborado por: Castillo, D. (2022)

En el urocultivo se aislaron los fenotipos de los uropatógenos implicados en la etiología de ITU presentándose en mayor frecuencia *Escherichia coli* fenotipo no BLEE (86,2%) en los controles, comparado con los casos *E. coli* fenotipo BLEE (76.9%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* BLEE en los casos (15.4%) y *Klebsiella oxytoca* BLEE (7.7%) (Tabla 12)

Tabla 12. Etiología de infección del tracto urinario mediante urocultivo.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)	OR (IC 95%)	Valor P
<i>Escherichia coli</i>	50 (76,9%)	56 (86.2%)	0.53 (0.21 - 1.33)	0.175
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (15,4%)	4 (6.2%)	2.77 (0.82 – 9.34)	0.090
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5 (7,7%)	1 (1.5%)	5.33 (0.61 – 46.98)	0.095
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0%)	4 (6.2%)	No aplica	No aplica

Fuente: Formulario recolección de datos (Tomado de informes de urocultivo de base de datos del Laboratorio de Microbiología del Hospital Baca Ortiz, 2018 - 2020).

Elaborado por: Castillo, D. (2022)

En este estudio se revisaron los diagnósticos de la clasificación de ITU considerando el sitio anatómico de la localización de infección urinaria, se observó que la pielonefritis aguda en los controles (ITU no BLEE) se presentó en (81.5%) y en los casos (75.4%). Sin evidenciar asociación estadística significativa entre casos y controles para (ITU BLEE) (Tabla 13).

Tabla 13. Diagnóstico de infección de vías urinarias en pediatría.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)	OR (IC95%)	Valor P
ITU alta o pielonefritis	49 (75.4%)	53 (81.5%)	0.69 (0.29 - 1.61)	0.393
ITU baja o cistitis	16 (24.6%)	12 (18.5%)	1.44 (0.62 - 3.35)	0.393

Fuente: Formulario recolección de datos

Elaborado por: Castillo, D. (2022)

En lo que respecta a la clasificación de infección de vías urinarias, se comparó entre casos y controles el primer episodio de infección urinaria con ITU recurrente, evidenciando una diferencia estadísticamente significativa en 2.4 veces más riesgo de infección por bacterias BLEE en los niños con ITU recurrente, entre los casos (62%) y controles (40%), $p=0.014$ (Tabla 14)

Tabla 14. Episodio de infección de vías urinarias en pediatría.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)	OR (IC 95%)	Valor P
Primera ITU	25 (38%)	39 (60%)	0.42 (0.21 -0.84)	0.014
ITU recurrente	40 (62%)	26 (40%)	2.4 (1.18 -4.85)	0.014

Fuente: Formulario recolección de datos

Elaborado por: Castillo, D. (2022)

Las clases de antibióticos que se seleccionaron para el tratamiento empírico en ITU no BLEE (grupo control), en casos y controles son similares, en primer lugar los betalactámicos más inhibidores de Betalactamasas, seguidos de cefalosporinas y aminoglucósidos, mientras en los casos se utilizó betalactámicos más inhibidores de Betalactamasas en primera instancia seguidos de los aminoglucósidos. En los casos se seleccionó para ITU BLEE a más de los mencionados los fosfonatos y nitrofuranos en una minoría de pacientes (Ver Tablas 15 y 16).

Tabla 15. Familias de antibióticos en el tratamiento empírico de infección del tracto urinario adquirida en la comunidad en niños menores de 15 años atendidos en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)
Betalactámicos más inhibidores de Betalactamasas	25 (38.5%)	31 (47.7%)
Aminoglucósidos	18 (27.7%)	15 (23.1%)
Cefalosporinas	17 (26.2%)	19 (29.2%)
Fosfonatos	4 (6.2%)	0 (0%)
Nitrofuranos	1 (1.5%)	0 (0%)
Sulfonamidas	0 (0%)	0 (0%)
Quinolonas	0 (0%)	0 (0%)
Carbapenémicos	0 (0%)	0 (0%)

Fuente: Formulario recolección de datos

Elaborado: Castillo, D. (2022)

Tabla 16. Antibioticoterapia empírica para el tratamiento de infección de vías urinarias en niños.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)
Ampicilina más sulbactam	25 (38.5%)	31 (47.7%)
Amikacina	18 (27.7%)	15 (23.1%)
Ceftriaxona	17 (26.2%)	19 (29.2%)
Fosfomicina	4 (6.2%)	0 (0%)
Nitrofurantoína	1 (1.5%)	0 (0%)

Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Castillo, D. (2022)

El tratamiento específico al disponer del resultado del urocultivo, se evidenció que disminuyó la administración de ceftriaxona y sólo 6 pacientes (9.2%) la mantuvieron como terapia dirigida, mientras que amikacina incrementó su prescripción 32 casos (49%), y ampicilina sulbactam disminuyó su uso 16 pacientes (24.6%), los carbapenémicos representados por meropenem sólo se usó en 3 casos (4.6%) por el estado grave de los niños y en una proporción menor de (3%) cada uno de los siguientes antibióticos: piperacilina tazobactam, gentamicina, fosfomicina y nitrofurantoína.

Para el tratamiento dirigido en los controles (ITU no BLEE) se realizó cambio de esquema antibiótico con piperacilina tazobactam 3 (4.6%) y ceftazidima 2 (3%) (Tabla 17).

Tabla 17. Antibioticoterapia específica en niños con infección de vías urinarias.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)
Amikacina	32 (49%)	30 (46.2%)
Ampicilina sulbactam	16 (24.6%)	17 (26.1%)
Ceftriaxona	6 (9.2%)	13 (20%)
Meropenem	3 (4.6%)	0 (0%)
Piperacilina tazobactam	2 (3%)	3 (4.6%)
Gentamicina	2 (3%)	0 (0%)
Fosfomicina	2 (3%)	0 (0%)
Nitrofurantoina	2 (3%)	0 (0%)
Ceftazidima	0 (0%)	2 (3.1%)

Fuente: Formulario recolección de datos

Elaborado: Castillo, D. (2022)

En las infecciones urinarias por bacterias BLEE, la mayoría de pacientes del grupo de casos y de controles cumplieron 5 a 7 días de antibioticoterapia específica, proporción que fue ligeramente superior para los casos (84.61%) que para los controles (83.1%).

El tratamiento específico como tratamiento de ITU por bacterias BLEE duró menos de 5 días en los casos (10.76%) en comparación con los controles, con un ligero descenso (9.23%), La antibioticoterapia dirigida de 8 a 10 días (4.61%), tuvo una menor duración en los casos (3.10%) que en los controles (Tabla 18).

Tabla 18. Duración de la antibioticoterapia específica para el tratamiento de ITU.

Variables	Casos N=65 n (%)	Controles N=65 n (%)	OR (IC 95%)	Valor P
< 5 días	7 (10.76%)	6 (9.23%)	1.18 (0.37 – 3.74)	0.770
5 – 7 días	55 (84.61%)	54 (83.1%)	1.12 (0.44 – 2.85)	0.812
8 – 10 días	2 (3.10%)	3 (4.61%)	0.65 (0.10 – 4.06)	0.648
11 – 14 días	1 (1.54%)	2 (3.10%)	0.49 (0.04 – 5.56)	0.559

Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaborado por: Castillo, D. (2022)

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las patologías más frecuentes en la edad pediátrica, estudios realizados en España informan entre 8 -10% de las niñas y el 2 -3% de los niños presentarán una ITU sintomática antes de siete años de edad, con mayor frecuencia en varones menores de seis meses y en niñas a partir del primer año de edad (11). Debido a que en la etiología *Escherichia coli* y *Klebsiella* son los patógenos más comunes y considerando que estas bacterias Gram negativas han desarrollado mecanismos de resistencia antimicrobianos, entre éstos la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

En las últimas dos décadas a nivel mundial ha habido un incremento importante de infección de vías urinarias en la comunidad por bacterias BLEE (8, 28, 29, 30, 31) lo que también ocurre en Ecuador según referencias de varios estudios realizados por (6, 10, 22). Sin embargo, son pocos los estudios en población pediátrica a nivel nacional, y aún no existe un estudio que aborde ampliamente los factores de riesgo para ITU BLEE en los pacientes menores de 15 años atendidos en el Hospital Baca Ortiz, que presta atención a los niños de la ciudad de Quito y del resto de las provincias del país, al ser un centro de tercer nivel que cuenta con varias subespecialidades para la atención pediátrica. El vacío de conocimientos que aún existe a nivel local de los factores de riesgo para la adquisición de ITU comunitaria por bacterias Gram negativas BLEE en los niños ecuatorianos y estudiar sus antecedentes, alteraciones renales, anatómicas o funcionales de vías urinarias, las características clínicas, en comparación con niños con ITU adquirida en la comunidad no BLEE. El objetivo fue identificar los factores de riesgo permitirán elegir el antibiótico inicial apropiado para prevenir el tratamiento subóptimo, el daño renal y la planificación adecuada del control de la resistencia antimicrobiana.

En lo que se refiere a los factores asociados y que presentaron significancia estadística para ITU BLEE entre casos y controles se describen las alteraciones renales de hidronefrosis congénita, la exposición a uso previo de antibióticos 3 meses antes, la ectasia pielocalicial, alteraciones funcionales como la disfunción vesical y el antecedente de ITU recurrente.

En este estudio el antecedente de malformaciones o alteraciones renales, la hidronefrosis congénita o (dilatación del sistema colector del tracto urinario superior) se presentó en el (30%)

de los casos y evidenció un riesgo de 3.68 veces ($p= 0.005$) para infección urinaria por bacterias BLEE. Este resultado fue semejante a lo que se describe en otro estudio realizado en 296 pacientes pediátricos entre el 2015 al 2021 en niños hospitalizados por ITU, que describe los factores de riesgo que predisponen a infecciones urinarias por bacterias BLEE, donde se demostró que un (23.2%) presentó malformaciones urinarias con un riesgo de 2.8 veces ($p=0.02$) para ITU BLEE (32).

Calderón y Mendieta en un estudio multicéntrico realizado en tres hospitales de Quito en 445 niños de ellos el 24.4% de pacientes con infección de vías urinarias por bacterias BLEE presentaron alguna alteración o malformación renal. Además, evidenciaron que el 37.1% de pacientes que presentaron hidronefrosis estuvieron presentes las bacterias BLEE (*E. coli* y *K. pneumoniae*). La relevancia de investigar los antecedentes del paciente incluso desde la etapa prenatal radica en la prevención de daño renal a futuro, al descartar hidronefrosis fisiológicas y confirmar una hidronefrosis patológica que lleven a uropatías obstructivas, y la necesidad de indagar datos prenatales desde hallazgos de la ecografía intraútero en busca de anomalías renales anatómicas y de vías urinarias, por el riesgo de que se presenten en la etapa postnatal del niño las infecciones urinarias recurrentes y un daño renal progresivo, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica (33).

De las alteraciones anatómicas o estructurales que presentaron los niños, la ectasia pielocalicial, evidenció un riesgo asociado y significativo mayor en los casos que en los controles. Frente a estos hallazgos Zamir et al. en un estudio que incluyó 255 niños hospitalizados por pielonefritis en su primer episodio se les realizó ecografía renal e identificaron dilatación de la pelvis renal de leve a moderada en 33 pacientes en relación con reflujo vesicoureteral, que al realizarles uretrocistografía sólo en 9 pacientes fue anormal (34).

Existen limitados estudios que investiguen a nivel local el antecedente de anomalías renales en niños, es importante mencionar un estudio realizado por Nájera y Fierro donde estudiaron ITU por microorganismos multirresistentes y su asociación con uropatías en niños de 0 a 18 años, que portaron que no existió asociación significativa y fueron diferentes a los hallazgos del presente estudio. Sin embargo, se realizaron exámenes de imagen al 85.7% de pacientes con ITU detectando un 32.8% de anomalías (malformaciones urinarias), la limitante fue que no se mencionó durante la recolección de los datos el tipo de imagen realizado y el tipo de malformaciones (35).

No hubo diferencias estadísticas en los demás antecedentes patológicos entre casos de ITU BLEE y los controles de ITU no BLEE tales como: desnutrición, cirugía de vías urinarias, mielomeningocele, doble sistema pielocalicial, portador de catéter doble J, epilepsia, alergia a antibióticos, válvulas uretrales posteriores, cicatrices renales, insuficiencia renal aguda neonatal, disrafia espinal, agenesia renal, masa vesical, malformación ureteral, portador de catéter venoso central para hemodiálisis.

En este estudio la exposición de los niños al uso previo de antibióticos en los últimos tres meses presentó asociación estadística significativa para adquirir infección del tracto urinario por bacterias BLEE. Lo que concuerda con otros trabajos publicados a nivel internacional como el realizado en un Hospital de Jordania que identificó como un riesgo significativo e independiente para adquirir ITU BLEE el uso previo de antibióticoterapia (29). En otra publicación científica Fan et al., se comprobó que en los casos que los niños recibieron antibiótico terapia en los últimos tres meses fue un factor que tuvo asociación importante para infección por bacterias BLEE con una ($p < 0.001$) (36). Es importante no administrar antibiótico por tiempo prolongado, contar con estudios existentes de sensibilidad local del país o y del hospital donde se atiende a los pacientes, además el uso racional de los antimicrobianos acorde a la gravedad del caso, la actualización médica continua sobre las alternativas terapéuticas para infecciones causadas por bacterias Beta Lactamasas de Espectro Extendido, y el cumplimiento de las políticas de prescripción y dosis de los antibióticos, sin duda ayudarán a disminuir la propagación de éstas bacterias en la comunidad como causa de ITU en niños, debido a las limitadas opciones terapéuticas que se tiene para tratar las infecciones por BLEE.

En este estudio el antecedente de hospitalización previa, profilaxis antibiótica para ITU y profilaxis con cefalexina en anomalías urinarias no demostraron asociación estadística significativa para adquirir ITU por bacterias BLEE.

En la presente investigación la dilatación de pelvis renal o (ectasia pielocalicial), fue la alteración anatómica más detectada por ecografía renal, con mayor asociación para ITU BLEE, en los casos (40%) que en controles.

Se ha demostrado mediante investigaciones que alrededor del 50% de los pacientes con resultados anormales en la ecografía renal han sufrido varios episodios de infección del tracto urinario, y que la detección de anomalías renales se relaciona con infecciones causadas por bacterias de *Escherichia coli*. El hallazgo de dilatación de ectasia pielocalicial asociada a reflujo vesicoureteral incrementa el riesgo de daño renal progresivo. Se hace referencia que la ectasia

pielocalicial en ausencia de reflujo vesicoureteral o reflujo en ausencia de ésta se asocia con un riesgo menor (37).

En esta investigación, entre los factores de riesgo funcionales de las vías urinarias inferiores, sólo la disfunción vesical evidenció un riesgo de 4.37 veces más en los casos que en los controles para adquirir infección urinaria BLEE positiva, resultado que fue significativo ($p=0.002$).

Lince et al. hacen referencia en su publicación sobre disfunción vesical uno de los factores que predispone a infección urinaria y daño renal, debido al volumen residual aumentado y por la distensión vesical que se presenta, como consecuencia de una obstrucción que favorece la multiplicación bacteriana. La presencia de síntomas de urgencia e incontinencia miccional, son importantes para el abordaje clínico de los pacientes, para la consideración de exámenes adicionales entre éstos uroflujometrías, y videourodinamia que permitirá el estudio de la dinámica vesical, y el manejo oportuno e interdisciplinario con nefro Pediatría (38).

El estreñimiento, vejiga hipoactiva, la urgencia miccional y micción disfuncional no fueron alteraciones funcionales estadísticamente significativas.

En este estudio la presentación clínica de infección de vías urinarias, entre casos y controles la sintomatología fue similar y no hubo diferencia estadística significativa, se analizaron los diagnósticos de la clasificación de ITU considerando el sitio anatómico de la localización de la infección urinaria (infección urinaria alta o baja), sin evidenciar asociación estadística significativa entre casos y controles para (ITU BLEE).

En este estudio la clasificación clínica según el episodio de infección urinaria, la ITU recurrente evidenció una asociación significativa para adquirir ITU por bacterias BLEE en los casos con mayor probabilidad de riesgo que los controles. Estos resultados contrastan con varias publicaciones del mismo diseño, que encontraron similares resultados, como el que se realizó en el Hospital nacional Ramiro Priale Priale, estudiaron 220 niños entre 1 mes a 13 años de edad divididos entre (40 casos y 80 controles) concluyeron que ITU recurrente es un factor de riesgo para infección urinaria causada por bacterias BLEE (7, 29, 35).

En el abordaje de la recurrencia de ITU inicialmente se debe a más de conocer los antecedentes del paciente, la realización de ecografía renal y de vías urinarias en busca de hallazgos anormales, y descartar reflujo vesicoureteral de alto grado y disfunción vesical e intestinal mediante uretrocistografía. Por tanto en la atención pediátrica se debe indicar a los Padres respecto al reconocimiento de los síntomas de ITU relacionados a disfunción vesical, e indagar estreñimiento y acudir al Pediatra quien realizará el diagnóstico temprano mediante estudios de imagen mencionados, dado que la literatura menciona que aproximadamente un 30 a 40% de paciente con infección urinaria pueden presentar reflujo vesicoureteral y en estos casos se debe apoyar con la valoración de subespecialidades de Nefrología, Urología e Infectología pediátricas, entre otras, para solicitar pruebas adicionales como gammagrafía y estudios de urodinamia dependiendo del grado de disfunción vesical que pueda presentarse, y si hubiera estreñimiento recomendar el respectivo tratamiento, con enfoque a prevenir daño renal progresivo en el paciente y se deberá valorar la necesidad de profilaxis antibiótica en caso de RVU de alto grado (38, 39, 41).

Entre los casos y los controles se realizaron exámenes de laboratorio a los pacientes ingresados, pero no hubo diferencia estadística significativa en la biometría hemática, biomarcadores PCR, PCT sin demostrar asociación estadística significativa.

En base a la sospecha clínica de ITU a todos los niños les tomó muestra para examen elemental y microscópico de orina acorde a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP), al comparar la proporción de piuria y nitritos positivos entre casos y controles no fue estadísticamente significativo. Se realizó urocultivo a todos los pacientes, el método para recolectar la muestra en los pacientes fue por cateterismo vesical, con mayor proporción en casos (63%) que en controles (42%).

En el urocultivo de los pacientes los uropatógenos implicados en la etiología de ITU, se destaca la presencia de *Escherichia coli* en casos y controles y en segundo lugar *Klebsiella pneumoniae*. Predominando *E. coli* a nivel mundial acorde a lo mencionado por varios autores (9, 36, 43, 42). En un estudio sobre la colonización fecal de bacterias en niños jordanos. Badran et al., encontró que el 36,9 % de las *Escherichia coli* fecales eran productoras de BLEE; lo que indica una alta tasa de portación que los predispone a las infecciones por estos organismos (28).

A diferencia de algunos estudios que han mostrado mayor aislamiento de *Klebsiella* urinario un factor de riesgo asociado a ITU BLEE, y con significancia estadística (8, 33). El incremento de bacterias BLEE en el ambiente comunitario se puede explicar por el mecanismo de éstas

bacterias de producir enzimas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que inactivan a los betalactámicos, mediante plásmidos que son transferibles entre las cepas de especies bacterianas. Y por el uso irracional de antibióticos, tratamientos incompletos documentados por los Padres ante la mejoría clínica del niño, lo que promoverá la presencia de BLEE de forma subclínica latente (29). Lo que implica un verdadero desafío en el tratamiento, y el aislamiento de éstas bacterias orienta al Médico Pediatra a descartar anomalías renales subyacentes, en coordinación con infectología y nefropediatría.

La terapia antibiótica empírica en los pacientes con ITU no BLEE se realizó en base al examen elemental y microscópico de orina infeccioso, estado clínico del paciente y disponibilidad de antibióticos en el hospital, con los siguientes antibióticos: ampicilina sulbactam (47.7%), ceftriaxona en el (29.2%), amikacina (23.1%). Resultados que difieren de otros autores de estudios casos controles en niños, que usaron cefalosporina de tercera generación en superior proporción en los casos (62.3%) que en los controles (55.8%) (29).

Se debe tener presente que los microorganismos BLEE codifican resistencia para cefalosporinas de tercera generación, que siguen siendo una opción en el tratamiento empírico en niños ingresados con pielonefritis aguda. Siendo la vigilancia de la evolución clínica del paciente lo que hará sospechar en una bacteria diferente a *Escherichia coli* fenotipo natural cuando no se evidencia mejoría en las primeras 48 de inicio de tratamiento empírico adecuado que cubra Gram negativos, entonces se justifica la toma de otra muestra para examen elemental y microscópico de orina y de urocultivo, biomarcadores en sangre (PCR, PCT), muestras de hemocultivo, pruebas de función renal, electrolitos, eco renal y de las vías urinarias, solicitar valoración de subespecialidad (nefrología e infectología pediátricas), esto permitirá tener una visión más amplia y actualizada de la severidad del cuadro clínico del paciente en la prevención de sepsis de foco urinario y de complicaciones hemodinámicas y renales por causa de BLEE.

El tratamiento específico se realizó en base al resultado del urocultivo del paciente, y considerando el estado clínico del paciente, tal como se describe con los siguientes antibióticos:

Ceftriaxona se mantuvo sólo en 6 pacientes (9.2%), mientras que amikacina incrementó su prescripción 32 casos (49%), y ampicilina sulbactam disminuyó su uso 16 pacientes (24.6%). Los carbapenémicos, representados por meropenem sólo se administraron en tres casos (4.6%) por el estado de gravedad de los niños, y otros antibióticos fueron utilizados en mínima proporción cada uno con el (3%) respectivamente: piperacilina tazobactam, gentamicina, fosfomicina y nitrofurantoína. Los resultados de esta investigación se compararon con los resultados un estudio realizado en niños del Hospital Carlos Andrade Marín, donde se describe que el grupo de antibióticos más utilizado en los casos correspondió a los carbapenémicos con 15 pacientes (40.54%) y con menor frecuencia los betalactámicos con 3 pacientes (8.11%). En los controles las cefalosporinas fueron las más utilizadas con 68 pacientes (61.26%) seguido de los aminoglucósidos con 31 pacientes (27.93%) y carbapenémicos sólo se usó en un paciente (44).

La elección empírica del antibiótico debe orientarse en el conocimiento de las resistencias locales, por vía endovenosa se puede elegir cefalosporina de tercera generación o un aminoglucósido, mientras que para la vía oral las alternativas son cefalosporinas de segunda o tercera genera generación; y cuando ya se obtenga el resultado del urocultivo si el niño permanece sintomático se debe cambiar de antibiótico acorde a la susceptibilidad del germen (45, 46, 47, 48).

La duración del tratamiento antibiótico específico, entre casos y controles fue 5 a 7 días, proporción que fue ligeramente superior en los casos (84.61%) que en los controles (83.1%). En relación a estos hallazgos existen controversias, tal es el caso de la guía de ITU de la AAP que recomienda 7 a 14 días de duración de antibiótico en niños menores de 24 meses o con clínica de pielonefritis. Mientras la guía italiana sugiere un curso de 10 días para pielonefritis, en caso de urosepsis 14 días de inicio intravenoso, que luego de 72 horas si hay mejoría clínica pueda pasar a vía oral (49,50).

CAPITULO VIII

CONCLUSIONES

Entre casos y controles los niños más atendidos por infección urinaria fueron los menores de tres años de edad.

Los antecedentes patológicos personales que demostraron una mayor asociación y significancia estadística para ITU BLEE fueron los antecedentes de alteración renal: la hidronefrosis congénita, el uso previo de antibióticos en los últimos 3 meses, la ectasia pielocalicial, disfunción vesical, e ITU recurrente.

La ecografía renal y de vías urinarias es un método no invasivo que permite detectar las anomalías anatómicas nefrourológicas.

El urocultivo es la prueba diagnóstica confirmatoria de infección del tracto urinario.

La mayoría de muestras para urocultivo se obtuvieron por cateterismo vesical que fue el método más utilizado en los casos (63%) que en los controles (42%).

Entre los agentes causales de infección de vías urinarias por bacterias BLEE, el primer lugar lo sigue ocupando *Escherichia coli* BLEE con un (76.9%), seguido por *Klebsiella pneumoniae* BLEE (15,4%), y *Klebsiella oxytoca* BLEE (7,7%).

En los pacientes con ITU (no BLEE) se aisló *Pseudomonas aeruginosa* fenotipo natural (6.2%), a más de *E. coli* y *Klebsiella*.

El tratamiento empírico para ITU se realizó en casos y controles en proporciones similares con tres antibióticos: ampicilina sulbactam, amikacina y ceftriaxona. Excepto para los casos que además usaron fosfomicina y nitrofurantoína.

El tratamiento específico para ITU BLEE (con resultado del urocultivo), los antibióticos que se administraron principalmente fueron los siguientes: amikacina (49%), ampicilina sulbactam 24.6%, ceftriaxona (9.2%), meropenem (4.6%) y en mínima proporción del (3%) cada uno de los siguientes: piperacilina tazobactam, gentamicina, fosfomicina y nitrofurantoína.

En los controles (ITU no BLEE) el tratamiento específico se realizó con amikacina, ampicilina sulbactam, ceftriaxona y en mínima frecuencia con piperacilina tazobactam (4.6%) y ceftazidima (3.1%).

CAPITULO IX

RECOMENDACIONES

En pacientes con antecedentes de alteraciones renales: hidronefrosis congénita, en alteraciones funcionales (ectasia pielocalicial), alteraciones funcionales como la disfunción vesical, y la ITU recurrente en niños, se debe sospechar infección por microorganismos *BLEE*, mediante la vigilancia de la evolución clínica de los pacientes que no mejoran con el tratamiento empírico adecuado posterior a 48 a 72 horas de haberlo iniciado, en busca de alteraciones subyacentes.

En todos los niños se debe realizar el urocultivo que es la prueba diagnóstica confirmatoria en niños con infección de vías urinarias.

Ante el aislamiento de bacterias productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido en los urocultivos, se debe realizar el diagnóstico oportuno de malformaciones anatómicas (detección inicial con ecografía renal) y funcionales de las vías urinarias según criterio clínico de Pediatría y con abordaje interdisciplinario de subespecialidades de Infectología y Nefrología pediátrica para prevenir infecciones recurrentes y daño renal.

Se deben obtener las muestras para examen elemental y microscópico de orina y urocultivo adecuadas, cumpliendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica aprobadas en infección de vías urinarias en niños, y que la toma de muestra de orina se realice antes de la administración de antibióticoterapia empírica.

La administración del tratamiento empírico antibiótico para la ITU por bacterias *BLEE* y no *BLEE* se debe realizar en base a identificación de factores de riesgo de cada niño, la edad, uso de antibióticos previos en el tratamiento de ITU, el estado clínico; recordando que las enterobacterias son (bacilos Gram negativos) más frecuentes en la etiología de infección del tracto urinario.

El tratamiento específico se debe realizar valorando el resultado del urocultivo y antibiograma, seleccionando los antibióticos con mejor concentración en el parénquima del riñón, baja toxicidad, mejor tolerancia y espectro, e incluso considerando los costos, en base al patrón microbiológico de sensibilidad local.

CAPITULO X

Referencias bibliográficas

1. Guerrero J, Cartón A, Barreda A, Menéndez J, Ruiz J. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. In: Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría Hospital de la Paz. 6ta ed. Editorial Médica Panamericana; 2018.
2. Larramendy S, Deglaire V, Dusollier P, Fournier J-P, Caillon J, Beaudeau F, et al. Risk Factors of Extended-Spectrum Beta-Lactamases-Producing *Escherichia coli* Community Acquired Urinary Tract Infections: A Systematic Review. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 20];(13):3945–55. Available from: <http://doi.org/10.2147/IDR.S269033>
3. Będzichowska A, Przekora J, Stapińska-Syniec A, Guzek A, Murawski P, Jobs K, et al. Frequency of infections caused by ESBL-producing bacteria in a pediatric ward – single-center five-year observation. *Arch Med Sci* [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 24];15(3):693. Available from: [/pmc/articles/PMC6524197/](http://pmc/articles/PMC6524197/)
4. Miranda MC. *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido: resistencia. *Sanid Mil* [Internet]. 2013 Dec [cited 2022 Jan 29];69(4):244–8. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712013000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
5. Biswajith H. Commonly Use of Oral Antibiotics Resistance in Children Aged 1 To 12 Years with UTIs an Increasing Problem. *Int J Bacteriol Parasitol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 29];3(1):105. Available from: <https://www.gavinpublishers.com/article/view/commonly-use-of-oral-antibiotics-resistance-in-children-aged-1-to-12-years-with-utis-an-increasing-problem>
6. Arias J, Ochoa M, Marcanao L. Prevalencia de infección del tracto urinario y factores asociados en pacientes de 0 a 5 años hospitalizados. *Rev Ecuat Pediatr* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 2];22(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.52011/0098>
7. Pérez E, Caparo I, Bastidas G. Factores de riesgo para infección del tracto urinario por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido en niños en Huancayo, Perú. *Rev Cubana Pediatr*. 2021;93.
8. Hernández R, Guillén E, Bretón JR, Giner L, Casado B, Fújková J, et al. Infección urinaria febril adquirida en la comunidad por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en niños hospitalizados. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(5):287–92.
9. Noam D, Dabbah H, Weissman I, Aga I, Even L, Glikman D. Urinary Tract Infections Caused by Community-Acquired Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing and Nonproducing Bacteria: A Comparative Study. *J Pediatr* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 20];163(5):1417–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23919903/>
10. Zurita L. *Escherichia coli*. In: 15 años vigilando lo imposible. 2015. p. 16.

11. González J, Rodríguez L. Infección de vías urinarias en la infancia. *Asoc Española Pediatría Prohibida* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 28];1:91–108. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07_infeccion_vias_urinarias.pdf
12. González J, Justa ML. Infección de las vías urinarias en la infancia. *Protoc diagn ter pediatr* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 2];1:103–29. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07_infeccion.pdf
13. Hoyos Á, Serna L, Ortiz G, Aguirre J. Infección urinaria adquirida en la comunidad en pacientes pediátricos: clínica, factores de riesgo, etiología, resistencia a los antibióticos y respuesta a la terapia empírica. *Infectio* [Internet]. 2012 Jun [cited 2022 Jan 29];16(2):94–103. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922012000200002&lng=en&nrm=iso&tlng=es
14. Troche A, Araya S. Vista de Infección urinaria: un problema frecuente en Pediatría. *Revisión de la literatura. Rev Pediatría* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 28];45(2):165–9. Available from: <https://revistaspp.org/index.php/pediatrica/article/view/456/410>
15. Schwaber M, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2007 Nov [cited 2022 Jan 28];60(5):913–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17848376/>
16. Urquiza G, Arce J, Analoca G. Resistencia bacteriana por betalactamasas de espectro extendido: Un problema creciente. *Rev Médica La Paz* [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 12];24(2):77–83. Available from: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582018000200012
17. Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Muñoz JS, Motoa G, et al. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Nov 29];34(9):565. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27166303/>
18. Calderón D, Mendieta I. Perfil microbiológico y susceptibilidad antimicrobiana en las infecciones de vías urinarias de pacientes pediátricos de 1 mes a 15 años de edad atendidos en los Hospitales Pablo Arturo Suárez, Baca Ortiz y Enrique Garcés 2018 [Internet]. Tesis de Posgrado, Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2020 [cited 2022 Nov 22]. Available from: http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/18657/TESIS_IVU_IvonneMendieta_yDianaCalderon.pdf?sequence=1&isAllowed=y
19. Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega MJ, Ares Álvarez J, Baquero-Artigao F, Silva Rico JC, Velasco Zúñiga R, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. *An Pediatría*. 2019 Jun 1;90(6):400.e1-400.e9.

20. Hevia P, Alarcón C, González C, Nazal V, Rosati M. Recomendaciones sobre diagnóstico, manejo y estudio de la infección del tracto urinario en pediatría. Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Parte 1. Rev Chil pediatría [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Jan 31];91(2):281–8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000200281&lng=es&nrm=iso&tlng=es
21. Ramírez F, Exeni A, Alconcher L, Coccia P, Chervo LG, Suarez Á, et al. Guía para el diagnóstico, estudio y tratamiento de la infección urinaria: actualización 2022. Arch argent pediatr [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 21];120(5):S69–87. Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2022/v120n5a25s.pdf>
22. Solís MB, Romo S, Granja M, Sarasti JJ, Miño AP y, Zurita J. Infección comunitaria del tracto urinario por Escherichia coli en la era de resistencia antibiótica en Ecuador. Metro Cienc [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 31];30(1):37–48. Available from: <https://www.revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/321/420>
23. Goycochea Valdivia WA, Melendo S, Aguilera-Alonso D, Escosa García L, Martínez Campos L, Baquero Artigao F. Posicionamiento de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la implementación, ejecución y monitorización de los programas de optimización de uso de antimicrobianos en pediatría hospitalaria. An Pediatría [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 31];97(5):351–351. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8676184&info=resumen&idioma=SPA>
24. Cavagnaro F. Resistencia antibiótica en la infección urinaria: la historia sin fin. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2022 Jan 29];71(6):329–31. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462014000600001&lng=es&nrm=iso&tlng=es
25. Caldas Blanco ME, Castellanos Navarro A, Hidalgo Ortega M. Formación y Orientación Laboral Grado Superior. Editex. 2014.
26. Guevara N, Guzmán M, Merentes A, Rizzi A, Papaptzikos J, Rivero N, et al. Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias gramnegativas aisladas de infecciones del tracto urinario en Venezuela: Resultados del estudio SMART 2009-2012. Rev Chil infectología [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Nov 29];32(6):639–48. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000700005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
27. Cabrera R, Día R, Carrasco M, Ortiz G. Multirresistencia de Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae provenientes de pacientes con infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. Rev Cuba Med Gen Integr. 2019 Dec 1;35(1):26–40.
28. Badran EF, Qamer Din RA, Shehabi AA. Low intestinal colonization of Escherichia coli clone ST131 producing CTX-M-15 in Jordanian infants. J Med Microbiol [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Dec 31];65(2):137–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26690259/>
29. Albaramki JH, Abdelghani T, Dalaeen A, Khdaif Ahmad F, Alassaf A, Odeh R, et al. Urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria: Risk factors and antibiotic resistance. Pediatr Int [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Dec 30];61(11):1127–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31206219/>

30. Flokas ME, Detsis M, Alevizakos M, Mylonakis E. Prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in paediatric urinary tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2016 [cited 2022 Dec 30];73(6):547–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27475789/>
31. Hanna-Wakim RH, Ghanem ST, El Helou MW, Khafaja SA, Shaker RA, Hassan SA, et al. Epidemiology and characteristics of urinary tract infections in children and adolescents. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2015 [cited 2022 Dec 31];5(45). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26075187/>
32. López C, Santafé G. Prevalencia y factores de riesgo para el desarrollo de infección de vías urinarias por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido adquiridos en la comunidad en pacientes de 0 a 15 años hospitalizados en el servicio de pediatría de [Internet]. Tesis de Posgrado, Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2021 [cited 2022 Dec 31]. Available from: http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/19932/Tesis_IVU_Blee_GABRIELA_SANTAFE_Y_CAROLINA_LOPEZ.pdf?sequence=1&isAllowed=y
33. Calderón E, Casanova G, Galindo A, Gutiérrez P, Landa S, Moreno S, et al. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones en vías urinarias: un enfoque multidisciplinario para casos no complicados. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jan 20];70(1):3–10. Available from: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000100003
34. Zamir G, Sakran W, Horowitz Y, Koren A, Miron D. Urinary tract infection: is there a need for routine renal ultrasonography? *Arch Dis Child* [Internet]. 2004 May [cited 2022 Dec 27];89(5):466–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15102643/>
35. Nájera A, Fierro MJ. Prevalencia de microorganismos multiresistentes en infección de vías urinarias en la población pediátrica y su asociación con uropatías en el Hospital Metropolitano en Quito Ecuador de Enero del 2016 a Diciembre del 2018 [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 21]. Available from: http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/16470/Trabajo_de_Titulación.pdf?sequence=1&isAllowed=y
36. Fan NC, Chen HH, Chen CL, Ou LS, Lin TY, Tsai MH, et al. Rise of community-onset urinary tract infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in children. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2022 Oct 28];47(5):399–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23834784/>
37. Garout WA, Kurdi HS, Shilli AH, Kari JA. Urinary tract infection in children younger than 5 years. Etiology and associated urological anomalies. *Saudi Med J* [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 28];36(4):497–501. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25828291/>
38. Lince I, León M, Rodríguez N, González M, López H. Infección de vías urinarias en población pediátrica con malformaciones urológicas en un hospital de cuarto nivel en Bogotá, Colombia. *Rev Pediatría* [Internet]. 2022 Aug 17 [cited 2022 Aug 17];55(2):70–5. Available from: <https://revistapediatria.org/rp/article/view/349>

39. De Bessa J, De Carvalho Mrad FC, Mendes EF, Bessa MC, Paschoalin VP, Tiraboschi RB, et al. Antibiotic prophylaxis for prevention of febrile urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux: a meta-analysis of randomized, controlled trials comparing dilated to nondilated vesicoureteral reflux. *J Urol* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2022 Jul 15];193(5 Suppl):1772–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25817142/>
40. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2022 Dec 15];136(1):e13–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055855/>
41. Shaikh N, Hoberman A, Keren R, Gotman N, Docimo SG, Mathews R, et al. Recurrent Urinary Tract Infections in Children With Bladder and Bowel Dysfunction. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Dec 15];137(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26647376/>
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. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2010 May [cited 2022 Dec 15];25(5):919–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20151161/>
43. Bazán M, Hilario F. Factores de riesgo para ITU por gérmenes productores de BLEE en niños del Hospital Nacional Ramiro Priale Priale, 2015-2017 [Internet]. Tesis de Pregrado, Universidad Nacional del Centro del Perú; 2015 [cited 2022 Dec 15]. Available from: https://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12894/4338/Bazan_N-Hilario_R.pdf?sequence=1&isAllowed=y
44. Reina A. Factores asociados a infecciones de vías urinarias por gérmenes multidrogoresistentes en el servicio de pediatría del Hospital Carlos Andrade Marín durante el periodo 2015-2018 [Internet]. Tesis de Posgrado, Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2021 [cited 2022 Dec 15]. Available from: http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/19342/TESIS_FINAL_GRADO.pdf?sequence=1&isAllowed=y
45. Robinson JL, Le Saux N. Management of urinary tract infections in children in an era of increasing antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Jan 29];14(9):809–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27348347/>
46. Lombardo E. Abordaje pediátrico de las infecciones de vías urinarias Approach of Pediatric Urinary Tract Infection. Lombardo-Aburto E Correspondencia. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 29];39(1):85–90. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2018/apm181j.pdf>
47. Medeiros Guidoni EB, Berezin EN, Nigro S, Santiago NA, Benini V, Toporovski J. Antibiotic resistance patterns of pediatric community-acquired urinary infections. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2008 [cited 2021 Dec 30];12(4):321–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19030734/>

48. Mercado E. Factores asociados a infección urinaria por bacterias Gram negativas BLEE positivas en población pediátrica [Internet]. Tesis de Posgrado, Universidad del Rosario de Colombia; 2016 [cited 2021 Dec 31]. Available from: <https://repository.urosario.edu.co/server/api/core/bitstreams/09f90b20-1de0-45b5-a93c-ffeb012a0430/content>
49. 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. *Pediatrics* [Internet]. 2016 [cited 2021 Dec 31];138(6):e20163026. Available from: [/pediatrics/article/138/6/e20163026/52686/Reaffirmation-of-AAP-Clinical-Practice-Guideline](http://pediatrics/article/138/6/e20163026/52686/Reaffirmation-of-AAP-Clinical-Practice-Guideline)
50. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, La Manna A, et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatr* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 31];109(2):236–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31454101/>

CAPITULO XI

ANEXOS

Anexo 1. Carta de aprobación del Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos



Quito, 12 de enero de 2023
Oficio CEISH-033-2023

Señora Doctora
Diana Elizabeth Castillo Calderón
Estudiante del Posgrado de Pediatría
Pontificia Universidad Católica del Ecuador

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS
CEISH - PUCE

Estimada Dra. Castillo:

En relación al informe final del proyecto: **FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN URINARIA POR BACTERIAS GRAMNEGATIVAS BLEE POSITIVAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD Y LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOTERAPIA EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO BACA ORTIZ DURANTE EL PERIODO ENERO 2018 A DICIEMBRE 2020**, código EO-16-2022. Informe recibido el 05.01.2023.

Después de una deliberación por parte del Comité, se acordó que este informe final se encuentra **APROBADO**.

Con nuestra consideración y estima,
En nombre del Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos.

Galo Sánchez del Hierro, PhD
Presidente Comité de Ética de la Investigación en Seres Humanos
Pontificia Universidad Católica del Ecuador.



Dirección: Avenida 12 de Octubre 1076 y Vicente Ramón Roca
Código postal: 170525 / Teléfono: (593-2) 299 1700 Ext. 2917
Quito - Ecuador / www.puce.edu.ec



Anexo 2. Formulario para recolección de datos



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS
CEISH - PUCE

Av. 12 de octubre 1076 y Veintimilla
Apartado postal 17-01-2184
Telf.: (593) 2 299 17 00
Quito – Ecuador www.puce.edu.ec

ANEXO 2 FORMULARIO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

CÓDIGO DE PACIENTE: **SERVICIO:**.....

FECHA:

FACTORES SOCIO DEMOGRÁFICOS:

EDAD: () AÑOS () MESES () DÍAS

SEXO:

FEMENINO ()

MASCULINO ()

LUGAR DE NACIMIENTO: País..... Ciudad..... Provincia.....

LUGAR DE RESIDENCIA:

ÁREA RURAL ()

ÁREA URBANA ()

NIVEL EDUCATIVO DEL PADRES Y/O CUIDADOR DEL NIÑO:

Básica ()

Bachillerato ()

Superior ()

Otro ()

FACTORES CLÍNICOS:

PESO:KILOS

Z score sobre 3 ()

Z score 3 ()

Z score 2 ()

Z score 0 ()

Z score -2 ()

Z score -3 ()

Z score bajo -3 ()

ANTECEDENTES PERSONALES:

ANTECEDENTES FAMILIARES:

FACTORES DE RIESGO ANATÓMICOS O ESTRUCTURALES:

SI ()

Urolitiasis ()

Fimosis ()

Sinequias vulvares ()

Hipospadias ()

Riñón en herradura ()

Dilatación de la pelvis y cálices renales ()

Infecciones urinarias recurrentes ()

Reflujo vesicoureteral

SI Grados: I () II () III () IV ()





PUCE

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS
CEISH - PUCE

Av. 12 de octubre 1076 y Veintimilla
Apartado postal 17-01-2184
Telf.: (593) 2 299 17 00
Quito – Ecuador www.puce.edu.ec

NO ()

FACTORES DE RIESGO DISFUNCIONALES:

Disfunción vesical: ()
Urgencia miccional ()
Micción disfuncional
Vejiga hipoactiva ()

SINTOMATOLOGÍA:

Fiebre ()
Dolor lumbar ()
Vómito ()
Rechazo a la ingesta ()

Irritabilidad ()

Escasa ganancia de peso ()

Afectación del estado general ()

EXÁMENES DE LABORATORIO:

Biometría con presencia de leucocitos:

Leucocitosis ().....
Leucopenia ().....
Neutrofilia SI () NO ()
PCR menor de 20 mg/L ()
PCR mayor de 20 mg/L ()
PCT menor de 0.5 ng/L ()

Creatinina en sangre para edad:

NORMAL

ELEVADO

NO SE REALIZÓ

Hemocultivos SI () NO ()

UROANÁLISIS:

Nitritos: Positivo () Negativo ()
Piuria SI () NO ()

Pielonefritis aguda o ITU alta o febril ()

ITU baja ()

ITU recurrente ()

ITU Complicada ()

ITU causada por microorganismos BLEE SI () NO ()

UROCULTIVO:

Método de recolección de muestra:

- Cateterismo vesical: () POSITIVO ≥ 10.000 UFC/ml ()
- Chorro medio: () POSITIVO ≥ 100.000 UFC/ml ()
- Punción suprapúbica () POSITIVO CUALQUIER CRECIMIENTO DE UFC/ml ()

- Contaminación en un urocultivo: SI ()

- Muestra por bolsa recolectora. SI () NO ()

- Crecimiento de más de un microorganismo. SI () NO ()



PUCE

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS
CEISH - PUCE

Av. 12 de octubre 1076 y Veintimilla
Apartado postal 17-01-2184
Telf.: (593) 2 299 17 00
Quito – Ecuador www.puce.edu.ec

- Crecimientos de comensales de la piel. SI () NO ()
- Recuento de colonias menor a lo estandarizado. SI () NO ()
- Urocultivo positivo sin leucocituria SI () NO ()
- Urocultivo positivo con exámen de orina normal SI () NO ()

BACTERIAS GRAM POSITIVOS NO BLEE:

- *S. saprophyticus* ()
- *Enterococcus spp.* ()
- *Streptococcus agalactiae* ()
- *Staphylococcus aureus* ()
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Streptococcus spp.* ()
- Otros:.....

BACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE POSITIVAS) AISLADAS EN LOS INFORMES DE LABORATORIO DE LOS UROCULTIVOS:

Escherichia coli, ()

Klebsiella pneumoniae ()

Klebsiella oxytoca. ()

Otros:

USO DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA CON CEFALOXINA EN LOS NIÑOS CON ANOMALÍAS DEL TRACTO URINARIO

SI () ¿CUÁL?.....

NO ()

EXPOSICIÓN A UTILIZACIÓN PREVIA DE ANTIBIÓTICOS 3 MESES ANTES DEL EPISODIO DE ITU BLEE COMUNITARIA

SI ()

NO ()

PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOTERAPIA EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO BACA ORTIZ:

EMPÍRICA ()

1.Fosfomicina ()

2.Nitrofurantoína ()

3.Piperacilina ()

4.Amikacina ()

5.Gentamicina ()





PUCE

**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN EN SERES HUMANOS
CEISH - PUCE**

Av. 12 de octubre 1076 y Veintimilla
Apartado postal 17-01-2184
Telf.: (593) 2 299 17 00
Quito – Ecuador www.puce.edu.ec

6.Cefuroxima ()

Otros:

**DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO
BACA ORTIZ:**

1 día ()

2 días ()

3 días ()

**PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOTERAPIA ESPECÍFICA EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO BACA
ORTIZ (HPBO):**

<5 días ()

5-7 días ()

8-10 días ()

11-14 días ()

1. BETALACTÁMICOS ()

2.CEFALOSPORINAS ()

3.CARBAPENÉMICOS ()

4.AMINOGLUCÓSIDOS ()

5.SULFONAMIDAS ()

6.QUINOLONAS ()

Otros:

**DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICOTERAPIA ESPECÍFICA EN EL HOSPITAL
PEDIÁTRICO BACA ORTIZ:**

- 5-7 días ()
- 7-10 días ()
- 10 – 14 días ()

PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS CARBAPENÉMICOS PRESCRITOS EN EL HPBO:

A.- Doripenem ()

B. Eтарpenem ()

C.- Imipenem ()

D.- Meropenem ()

Anexo 3. Carta de interés institucional del Hospital Pediátrico Baca Ortiz



Ministerio de Salud Pública
Coordinación Zonal 9 - Hospital Especializado Pediátrico Baca Ortiz
Gerencia Hospitalaria

Oficio Nro. MSP-HPBO-2021-0985-O

Quito, D.M., 02 de diciembre de 2021

Asunto: Factibilidad técnica pendiente del proyecto: "Factores de riesgo asociados a Infección Urinaria por Bacterias Gram negativas BLEE positivas adquiridas en la comunidad y la prescripción de antibióticoterapia en niños menores de 15 años atendidos en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz durante el periodo enero 2018 a diciembre 2020"

De mi consideración:

Por medio del presente remito a usted en documento adjunto la evaluación del proyecto titulado: **"Factores de riesgo asociados a Infección Urinaria por Bacterias Gram negativas BLEE positivas adquiridas en la comunidad y la prescripción de antibióticoterapia en niños menores de 15 años atendidos en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz durante el periodo enero 2018 a diciembre 2020"** que será llevado a cabo por los investigadores: Diana Elizabeth Castillo Calderón con CI: **1103696462**, Médico Postgradista de la Especialidad de Pediatría de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y Junior Rafael Gahona Villegas, Médico Tratante del Hospital Pediátrico Baca Ortiz.

De acuerdo al tipo de investigación, para que un proyecto pueda ser ejecutado, deberá ser remitido a un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos - CEISH (aprobado MSP), cumpliendo de esta manera con el marco regulatorio normativo en investigaciones en salud.

Una vez obtenida las aprobaciones pertinentes, se solicita el ingreso de dicha documentación para la apertura del expediente de investigación.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente,

Mgs. Lorena Isabel Dávila Jibaja
GERENTE DE HOSPITAL PEDIÁTRICO BACA ORTIZ

Doctora
 Diana Elizabeth Castillo Calderon
 En su Despacho

Anexos:
 - Protocolo de investigación-Dra. Diana Castillo
 - Cartas
 - ft_pendiente_dra_diana_castillo-signed-signed.pdf

Copia:
 Señora Especialista
 Nancy Carmita Greta Muñoz López
Directora Asistencial Hospitalaria
 Señora Especialista
 Sandra Mariel Acosta Naranjo

Av. 6 de Diciembre s/n y Av. Cristóbal Colon Esq. Quito – Ecuador
 Código Postal: 170523
 Teléfono: +593 (02) 3942-800 www.hbo.gob.ec

Anexo 4. Carta de interés institucional actualizada del Hospital Pediátrico Baca Ortiz.



Ministerio de Salud Pública
Coordinación Zonal 9- Salud
Hospital Pediátrico Baca Ortiz

Quito, 05 de mayo de 2022

CARTA DE INTERÉS INSTITUCIONAL

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Por medio de la presente manifiesto que el proyecto titulado ***"FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN URINARIA POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS BLEE POSITIVAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD Y LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOTERAPIA EN NIÑOS MENORES DE 15 AÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO BACA ORTIZ DURANTE EL PERIODO ENERO 2018 A DICIEMBRE 2020"***.

Es de interés institucional para el Hospital Pediátrico Baca Ortiz, tomando en cuenta que es importante protocolizar el tratamiento de la infección urinaria en la comunidad en los pacientes que acuden en esta casa de salud.

Se aclara que este documento no constituye la autorización, o la aprobación del proyecto, y se informa que una vez que la investigación sea aprobada por un Comité de Ética de la Investigación autorizado por el Ministerio de Salud Pública, se encuentra en capacidad de entregar a la Investigadora Dra. Diana Elizabeth Castillo Calderón, información anonimizada, conforme la "Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y al acuerdo Ministerial 00015-2021".



Firmado digitalmente por:
**FAVIO ALEJANDRO
VARGAS MORENO**

Favio Alejandro Vargas Moreno
Gerente General
Hospital Pediátrico Baca Ortiz