

Recomendaciones para diagnóstico y tratamiento de la infección del tracto urinario en pediatría. Parte 1

Grupo de trabajo asociado al Comité de Antimicrobianos, Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF)

Recommendations for the diagnosis and treatment of urinary tract infection in pediatrics. Part 1

Working group associated with the Antimicrobial Committee, Chilean Society of Infectology

Valentina Gutiérrez^{1,2,3,a}, Regina Pérez^{1,3,a}, Daniela Pavez^{1,4,5,a}, Pilar Hevia^{4,c}, Mirta Acuña^{1,6,a},
Dona Benadof^{1,6,7,b}, Claudio González^{1,8,d}, María Carolina Rivacoba^{9,10,a} y José Cofré^{11,a}

¹Comité de Antimicrobianos, SOCHINF.

²Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río, Santiago, Chile.

³Departamento de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Pediátrica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁴Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile.

⁵Clínica Alemana de Santiago, Chile.

⁶Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile.

⁷Departamento de pediatría y cirugía. Facultad de Medicina Norte. Universidad de Chile.

⁸Hospital Barros Luco, Santiago, Chile.

⁹Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Santiago, Chile.

¹⁰Clínica Santa María, Chile.

¹¹Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna (ex), Santiago, Chile.

^aInfectología pediátrica.

^bMicrobiología clínica.

^cNefrología pediátrica.

^dQuímico-Farmacéutico.

No hay conflictos de interés que declarar.

Sin financiamiento.

Recibido (versión final): Marzo de 2022

Resumen

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en la infancia. Un adecuado diagnóstico es esencial para poder realizar un tratamiento racional, eficiente y eficaz; sin embargo, existe gran heterogeneidad en los métodos diagnósticos, específicamente en el estudio de la susceptibilidad antimicrobiana. El objetivo de estas recomendaciones es entregar herramientas para uniformar los criterios diagnósticos, el estudio de susceptibilidad bacteriana *in vitro* y el tratamiento antimicrobiano de la ITU en la población pediátrica, con un enfoque de uso racional de los antimicrobianos. En esta primera parte, se presentan las recomendaciones en

Abstract

The urinary tract infection (UTI) is one of the most common bacterial infections in childhood. An adequate diagnosis is essential to be able to carry out a rational, efficient and effective treatment, however, there is great heterogeneity in diagnostic methods, specifically in the study of antimicrobial susceptibility. The aim of these recommendations is to provide tools to homogenize the diagnosis criteria, susceptibility study and antimicrobial treatment of urinary tract infection in the pediatric population, with a rational use of antibiotics approach. In the first part, the recommendations regarding diagnosis are presented, such as sampling and cut-off points, as well as microbiological

Correspondencia a:

Valentina Gutiérrez Muñoz
vgutierrezu@uc.cl

cuanto a cómo obtener una adecuada muestra de orina, el diagnóstico de laboratorio incluyendo puntos de corte –unidades formadoras de colonias/mL de orina–, además de consideraciones microbiológicas para el estudio de susceptibilidad y finalmente, el manejo de la ITU en pediatría. En la segunda parte se detalla el tratamiento antimicrobiano de sus complicaciones, el manejo de ITU en situaciones especiales y consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antimicrobianos a indicar en ITU.

Palabras clave: infección del tracto urinario; pielonefritis; susceptibilidad antimicrobiana; niños.

considerations for susceptibility study and management of UTI in pediatrics. The second part details the management of complications, UTI in special situations, and pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations of antimicrobials to be prescribed in UTI.

Keywords: urinary tract infection; pyelonephritis; antimicrobial susceptibility; children.

Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones más frecuentes, después de las respiratorias. Se pueden presentar en cualquier etapa de la vida, desde recién nacido a adulto mayor. Su adecuado diagnóstico y manejo es fundamental, tanto para la atención ambulatoria como para pacientes hospitalizados. Las ITU son causadas principalmente por *Enterobacterales*, siendo *Escherichia coli* el agente etiológico más frecuente.

Mundialmente, se ha visto con preocupación el aumento de ITUs causadas por cepas resistentes, productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio, lo que disminuye la posibilidad de tener éxito al usar tratamientos empíricos con cefalosporinas. En nuestro país, según lo publicado, el problema de las cepas productoras de BLEE está concentrado principalmente en infecciones nosocomiales. Sin embargo, es preocupante la prevalencia creciente de estas cepas resistentes en la comunidad. A manera de ejemplo, una estadística proveniente del Laboratorio Clínico ELSA, Integramédica, parte de Bupa Chile (British United Provident Association), que representa pacientes pediátricos ambulatorios, mayoritariamente en la Región Metropolitana, y en menor grado a nueve otros centros de derivación en diversas regiones del país, durante el año 2019, comprobó que 6,90% cepas entre 58 aislados de *Klebsiella pneumoniae* en orina eran productoras de BLEE. Estas cifras para los años 2020 y 2021 fueron de 2,5% (n estudiadas: 40) y 7,41% (n estudiadas: 54), respectivamente. Del mismo laboratorio, durante el año 2020 se detectó producción de BLEE en 2,43% (n: 37) de 1.522 cepas de *Escherichia coli* uropatógenas y en el año 2021 en 1,86% (n: 31) de 1.664 estudiadas, todas provenientes también de pacientes pediátricos ambulatorios. (Rossanna Camponovo, comunicación personal).

Los datos microbiológicos más recientemente publicados en pediatría, en nuestro país, corresponden al año 2009^{1,2} donde se señala que en urocultivos de pacientes ambulatorios, la susceptibilidad *in vitro* de *E. coli* a cefotaxima ha disminuido, manteniendo buena susceptibilidad a amikacina y nitrofurantoína. Por otra parte, estas mismas publicaciones, ponen en evidencia una menor susceptibilidad a estos antimicrobianos de aislados provenientes de urocultivos en pacientes hospitalizados. Tanto para aislados en urocultivos de origen ambulatorio como hospitalizados, la susceptibilidad *in vitro* a carbapenémicos se mantiene en 100%.

La información bibliográfica nacional sobre estudios de suscepti-

bilidad *in vitro* de uropatógenos es escasa, y está desactualizada, lo que dificulta la elección de terapias empíricas adecuadas. Más aún, muchos centros generan sus propios datos de susceptibilidad *in vitro*, empleando una amplia variabilidad entre las técnicas de laboratorio correspondientes, preparando de allí recomendaciones terapéuticas empíricas para el uso institucional. Esta información local no siempre observa las recomendaciones internacionales elaboradas por comités de expertos siendo perentorio fomentar publicaciones nacionales que satisfagan dichas recomendaciones y actualicen los datos epidemiológicos y microbiológicos de infecciones urinarias.

Un factor confundente en el análisis de susceptibilidad *in vitro* ha sido la falta de uniformidad en los métodos utilizados entre los diferentes laboratorios para el estudio de cefalosporinas de primera generación (por ejemplo, cefadroxilo), lo que ha llevado a informes discordantes de la susceptibilidad de uropatógenos a estos fármacos, diversidad de recomendaciones para la indicación terapéutica empírica inicial o la necesidad de efectuar ajustes terapéuticos, a veces innecesarios. Uno de estos métodos empleados es el uso de discos de cefalotina; sin embargo, esta técnica sobreestima la resistencia a cefadroxilo, por lo que se recomienda últimamente otros métodos de estudio de susceptibilidad *in vitro* para estos antimicrobianos, aspecto que se analiza más adelante (ver Estudio de susceptibilidad *in vitro*)³.

Desde la perspectiva del mejor uso de antimicrobianos, contar con guías para el diagnóstico y tratamiento de la ITU forma parte de los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA), con el objetivo de disminuir su uso innecesario frente a un error diagnóstico y adecuar las indicaciones terapéuticas para ITU en términos de espectro de acción, dosis, frecuencia y vía de administración.

Con estas consideraciones, la Sociedad Chilena de Infectología (SOCHINF) ha desarrollado este documento complementario a las recomendaciones publicada por la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría-SOCHIPE⁴ para el óptimo manejo de la ITU en Pediatría, en sus aspectos microbiológicos y de tratamiento antimicrobiano.

β -lactamasas tipo AmpC

La hidrólisis de antimicrobianos β -lactámicos por β -lactamasas es el mecanismo de resistencia más común para esta clase de antimicrobianos en bacterias gramnegativas clínicamente importantes. Debido a que las

penicilinas y cefalosporinas se incluyen en el tratamiento de elección para muchas enfermedades infecciosas, la presencia y las características de estas enzimas desempeñan un papel fundamental a tener en consideración en la selección de una terapia adecuada. Hay distintos tipos de β -lactamasas, entre ellas las AmpC⁵. La resistencia a β -lactámicos más frecuente es por un mecanismo inducible dependiente de genes *ampC* codificados en el cromosoma⁶⁻⁸. La expresión del gen *ampC* se traduce en la síntesis de la enzima AmpC, la cual ejercerá su efecto hidrolítico sobre los β -lactámicos para los cuales tiene acción.

Los genes *ampC* codificados en el cromosoma se pueden identificar en un sinnúmero de microorganismos gramnegativos, incluidos *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella* (antes *Enterobacter*) *aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas* spp, *Hafnia alvei* y *Morganella morganii*. El patrón fenotípico característico de estos microorganismos es que parecen ser susceptibles a las cefalosporinas de 3^o generación en el antibiograma si no se induce la producción de AmpC, pero tienen el potencial latente de desarrollar resistencia tras la exposición a β -lactámicos tan pronto como un solo día después de iniciado la exposición al fármaco⁷. En pacientes con infección por *Enterobacter* spp que se han tratado con ceftriaxona, hasta 20% desarrollan resistencia intratratamiento a este antimicrobiano^{9,10}.

Cabe mencionar que las *Enterobacteriaceae* no son homogéneas en el grado de expresión de AmpC, las cepas desreprimidas de *S. marcescens*, *M. morganii*, y *P. stuartii* expresan grados de AmpC que son 10-veces menores que en *E. cloacae* o *C. freundii*^{11,12}.

Se recomienda evitar el uso de cefalosporinas de tercera generación para el tratamiento de estas bacterias. En pacientes hospitalizados con infecciones invasoras, consultar siempre su terapia con Infectología; en el caso de ITU es preferible utilizar aminoglucósidos^{13,14}. Una opción, cuando ya se conoce la susceptibilidad *in vitro*, es considerar la indicación de cotrimoxazol como terapia oral de menor espectro, fármaco muy adecuado debido a que no tienen un anillo β -lactámico y no proporciona un sustrato para la hidrólisis mediada por AmpC^{7,14}. También se puede considerar la indicación de ciprofloxacina en pacientes con falla renal o con alergia a cotrimoxazol.

Diagnóstico de infección del tracto urinario

Para informarse sobre la presentación clínica y sospecha diagnóstica de ITU en pacientes pediátricos, instamos al lector referirse a las Recomendaciones de la Rama de Nefrología de Sociedad Chilena de Pediatría-SOCHIPE⁴.

El diagnóstico de ITU en pediatría se basa en una alta sospecha clínica y una confirmación bacteriológica de la misma. Para ello es crítica la obtención de una muestra de orina representativa descartando la eventual contaminación microbiana (eminentemente fecal) durante su recolección.

Someramente, existe alta sospecha clínica de ITU cuando, en niños menores, se conjugan: edad bajo 12 meses, fiebre por 48 h o más, fiebre > 39°C y ausencia de otro foco clínico^{15,16}. Por otra parte, en escolares, es esperable la presencia de fiebre asociada a lumbalgia o dolor en el trayecto ureteral y molestias disúricas: poliaquiuria, ardor miccional, pujo y tenesmo vesical.

Obtención de la muestra de orina para diagnosticar infección urinaria en pediatría

Las siguientes recomendaciones están basadas en la revisión de guías clínicas internacionales¹⁷⁻²² y han sido establecidas luego de una discusión en el panel de expertos participantes hasta llegar a un acuerdo.

Todo diagnóstico de ITU requiere del análisis *físico-químico* más *microscópico* (de ahora en adelante OC para orina completa) y *microbiológico* de la muestra. El análisis de OC efectuado por el laboratorio tiene una sensibilidad de 82,5%, especificidad de 81,3%, un valor predictor positivo de 33,9% y valor predictor negativo de 97,6%^{16,23}. Las *tiras reactivas* (*point of care*), con altos valores de sensibilidad y especificidad (Tabla 1), pueden reemplazar al análisis efectuado en el laboratorio. (ver párrafo más adelante).

Volumen mínimo necesario para el estudio de OC: 2 cc de orina.

Técnicas de enfermería para la obtención de una muestra de orina

Niños con control de esfínteres y en condiciones de seguir las instrucciones del operador. En general, son niños a partir de 3 a 4 años de edad. Se obtendrá la muestra de orina de segunda micción, previo aseo prolijo con agua y jabón sin poder antiséptico de los genitales externos y su posterior enjuague con abundante agua. De ser evaluado el paciente como no apto para seguir las instrucciones del operador, con él se procederá como en niños sin control de esfínteres.

Niños sin control de esfínteres. Existen tres formas de recolectar una muestra de orina: *cateterismo vesical*, *punción suprapúbica* y uso de *recolector de orina*. Debe consignarse por escrito en el formulario de solicitud del examen, la modalidad de obtención de la muestra para la correcta interpretación posterior de los hallazgos en el laboratorio.

Cualquiera sea la forma de obtener la muestra de orina, siempre debe explicarse detalladamente a los progenitores o apoderados del paciente las ventajas

Tabla 1. Tira reactiva: sensibilidad y especificidad para predecir infección urinaria en pediatría^{16,22}

Test	Sensibilidad (rango)	Especificidad (rango)
Estearasa leucocitaria (+)	83% (67-94)	78% (64-92)
Nitritos (+)	53% (15-82)	98% (90-100)
Estearasa leucocitaria o nitritos (+)	93% (90-100)	72% (58-91)
Leucocituria	73% (32-100)	81% (45-98)
Bacteriuria	81% (16-99)	83% (11-100)
Estearasa leucocitaria, nitritos, leucocituria o bacteriuria	99,8% (99-100)	70% (60-92)

e inconvenientes de cada modalidad, las razones del procedimiento a elegir por el médico y solicitar su consentimiento informado verbal.

- *Cateterismo vesical*

Ha de ser efectuado con técnica estéril, previo aseo de los genitales externos prolijo, con agua y jabón sin poder antiséptico, y su enjuague posterior con solución salina fisiológica (NaCl 0,9%) o agua bidestilada estériles. Usualmente se emplea un catéter Nelaton French # 6 en lactantes menores y #8 en niños mayores (a partir de los 10 kg). Es recomendable descartar la alícuota de orina inicialmente obtenida, antes de recolectar el volumen necesario para estudio.

El procedimiento puede ser molesto e incluso doloroso para el paciente, aunque permite tener una muestra de alta calidad para su análisis (riesgo de contaminación: 5-12%). La adición de gel de lidocaína en el extremo proximal del catéter puede atenuar el dolor residual post-procedimiento.

Comentario: Es el procedimiento más utilizado porque minimiza la contaminación de la muestra y por la mayor rapidez en su obtención. Debe considerarse el método de elección si existe urgencia en adoptar conductas terapéuticas con el paciente (internación, antibioterapia) o si existe alta presunción diagnóstica de ITU. Además, reduce a un mínimo el sobrediagnóstico, el consiguiente tratamiento antimicrobiano, seguimiento y eventual mayor estudio de pacientes, todos innecesarios si hubiera habido una contaminación fecal de la muestra de orina. En otras circunstancias, (baja presunción diagnóstica o muestra a obtener para el cribado diagnóstico), el cateterismo vesical puede resultar excesivamente traumático para el rendimiento diagnóstico de la muestra.

- *Punción suprapúbica.*

Es un procedimiento a efectuar el médico en pacientes que requieren de una urgente obtención de muestras de orina, en quienes esté dificultado efectuar un cateterismo vesical: neonatos en general y prematuros en especial, existencia de fimosis puntiforme, sinequias de labios menores y malformaciones del polo caudal. Requiere de

técnica estéril y exige experiencia en efectuarlo. Óptimo es apoyar el procedimiento con ecografía vesical, si estuviera disponible. Riesgos: hematuria, punción accidental de un asa intestinal.

Comentario: Si se observa rigurosa técnica estéril, carece del riesgo de contaminación microbiana de la muestra.

- *Recolector de orina*

El dispositivo para la recolección de orina (bolsa recolectora) es instalado en torno a los genitales externos del menor, previo aseo genital y perineal prolijo, con agua y jabón carente de poder antiséptico, y un enjuague posterior con agua corriente. De no obtenerse muestra de orina en un volumen suficiente, antes de 30 minutos, debe cambiarse por un nuevo recolector de orina. Procedimiento fácil de efectuar, indoloro. Inconveniente: alta frecuencia de contaminación: 60-70%, por lo que **no permite certificar una infección urinaria.**

Recomendación: Si el análisis de OC de una muestra obtenida de esta forma, efectuado por el laboratorio o mediante una tira reactiva es normal, se descarta el diagnóstico de ITU y no es necesario solicitar cultivo de dicha muestra. Si el análisis de OC arroja signos inflamatorios y/o se detectan bacterias, **debe obtenerse una nueva muestra de orina mediante un procedimiento más confiable**, que minimice el riesgo de contaminación microbiana de la muestra.

Comentario: El mérito principal de este procedimiento es descartar una ITU en un escenario de baja probabilidad pretest. Su limitante es la alta tasa de contaminación fecal, aun pese a una adecuada higiene de la zona. Por la facilidad del procedimiento y su buena tolerancia por el paciente, puede utilizarse si la presunción diagnóstica de ITU es baja y no existe urgencia en establecer el diagnóstico. Inconvenientes de esta modalidad son la eventual necesidad de efectuar una segunda obtención de muestra mediante un procedimiento con mejor valor predictor positivo y la tardanza en obtenerla, en el caso de recibirse un informe sugerente de ITU para el examen completo de la primera muestra.

Utilidad de la tira reactiva o dipstick en el aseguramiento diagnóstico de ITU^{24,25}

El empleo de la tira reactiva para orina es conveniente y económica; en Chile el valor no supera 1 USD, y requiere de un escaso entrenamiento para su uso. Puede tener hasta 88% de sensibilidad^{16,22}. Los analitos más utilizados de la tira reactiva en diagnóstico de ITU son: la leucocito esterasa y los nitritos. La leucocito esterasa positiva en orina indica la presencia de leucocitos en orina y es sugerente de ITU pero no específica. Los nitritos son indicadores de la presencia de bacterias en orina; escasamente se observan falsos positivos. Debe tenerse presente que no todos los géneros bacterianos que producen ITU son capaces de producir nitritos positivos en orina. Además, falsos negativos en la detección de nitritos se pueden observar si la orina está menos de 4 h en la vejiga, lo que se puede observar en lactantes menores y recién nacidos que tienen altos ritmos de micción, así como en el caso de lactancia materna exclusiva, que tiene bajo contenido proteico, por lo que no existe en orina el sustrato necesario para la formación de nitritos.

Una tira reactiva de orina completamente negativa disminuye la posibilidad de ITU a menos de 5%. La combinación de leucocito esterasa y nitritos positivos en niños sintomáticos tiene una razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) de ITU de 28,2^{16,22}.

Lo anteriormente descrito hace de la tira reactiva una herramienta útil en este diagnóstico, tanto en la consulta del médico como en los servicios de urgencia.

Diagnóstico microbiológico de ITU

El urocultivo establece confirmación diagnóstica en

base al número de unidades formadoras de colonias (ufc) que crecen en cultivo²³. El umbral de ufc indicativo de ITU dependerá del método de recolección de la muestra de orina (Tabla 2).

Puntos de corte (ufc) indicativos de ITU para muestras de orina obtenidas por cateterismo vesical

En niños no continentes un recuento ≥ 50.000 ufc/mL es categórico de ITU en presencia de piuria y leucocituria^{19,23,26}. La literatura técnica actualmente disponible difiere en el umbral de punto de corte para diagnóstico de ITU en muestras obtenidas por cateterismo vesical.

Para ciertos agentes bacterianos como *Enterococcus* spp, *Klebsiella* spp y *Pseudomonas* spp, un urocultivo con ≥ 50.000 ufc/mL incluso podría considerarse como diagnóstico de ITU independientemente del resultado del uroanálisis completo, dada la capacidad de estos agentes para producir ITU en ausencia de piuria/leucocituria²⁷. Se ha demostrado en estudios recientes que recuentos entre 10.000 y 50.000 ufc/mL podrían representar ITU verdaderas e incluso pielonefritis, aumentando la sensibilidad del diagnóstico y que, en conjunto con un uroanálisis completo y/o expresión clínica sugerente, mantendrían una buena especificidad, en ausencia de otro foco infeccioso²⁸⁻³¹.

Por lo tanto, bajo las siguientes circunstancias se debería considerar el valor umbral ≥ 10.000 ufc/mL como criterio diagnóstico microbiológico:

- Lactantes menores de 2 meses con OC compatible (leucocituria, piuria y/o nitritos en orina).
- Niños de 2 meses a 2 años con fiebre y leucocituria.
- Agente NO *Escherichia coli* si el paciente presenta fiebre y leucocituria.
- Niños con aspecto tóxico/séptico, en ausencia de otra causal.
- En presencia de factores de riesgo: niños con malformaciones del tracto urinario como obstrucción y RVU, masa abdominal o vesical.

Estudio de la susceptibilidad in vitro a antimicrobianos de uso habitual en infección urinaria

Microbiología: testeo cefazolina vs cefadroxilo

El estudio de susceptibilidad *in vitro* a antimicrobianos en urocultivos suscita la mayor polémica actual en el contexto de testeo e informe de cefalosporinas de 1° generación. Estas cefalosporinas tienen especial relevancia en el contexto ambulatorio, ya que existen en presentación oral, simplificando la terapia en pacientes con ITU no complicada. Al respecto, el *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) de Estados Unidos de América, a partir del año 2015 recomienda el uso de

Tabla 2. Recomendaciones para la interpretación de puntos de corte (recuento ufc/mL) en urocultivo como indicativo de infección urinaria según sea el método de obtención de la muestra utilizado

Método	AAP 2011 ¹⁹ AAP 2016 ²⁶	SOCHIPED 2020 ⁴	Pediatrics 2021 ²⁷
Cateterismo vesical	50.000 + esterasa leucocitaria y/o piuria	- ≥ 50.000 + fiebre y leucocituria - 10.000 - 50.000 + fiebre y leucocituria si la etiología no es <i>E. coli</i>	≥ 50.000 con o sin leucocituria
2° micción	No menciona	≥ 100.000	≥ 100.000
Bolsa recolectora	No menciona	≥ 100.000	≥ 100.000
Punción vesical	50.000 + esterasa leucocitaria o piuria	1*	1.000

*Crecimiento de 1 unidad formadora de colonia (1 ufc/mL) dependerá del asa utilizada en cada laboratorio: Si se utiliza asa 1 μ L, 1 ufc = 1.000 ufc/mL. Si se utiliza asa 10 μ L, 1 ufc = 100 ufc/mL.

cefazolina como sustituto para determinar susceptibilidad *in vitro* a cefalosporinas de primera generación en cepas de enterobacterias en ITU no complicada, en lugar de utilizar cefalotina como era la recomendación en años previos. Específicamente aclara en su documento que no se dispone de información para predecir sensibilidad a cefadroxilo utilizando cefalotina.

Recomendación: Cefadroxilo es una molécula de amplio uso en nuestra realidad, dado su bajo costo y disponibilidad oral, por lo que se necesita contar con información confiable respecto de su susceptibilidad. Al respecto, e independientemente del método a utilizar en el testeo, no se recomienda el uso de cefalotina como antimicrobiano para predecir susceptibilidad a cefadroxilo³².

Según datos en Chile^{33,34} se concluye que:

- Al utilizar cefalotina como antimicrobiano subrogante para cefalosporinas orales de 1° generación (cefazolina y cefadroxilo), se sobreestima las categorías no susceptibles entre 30 y 40%. En *E. coli* y *K. pneumoniae*, al utilizar cefazolina para predecir la susceptibilidad a cefadroxilo, el porcentaje de falsos no susceptibles baja, con 3% de errores muy mayores, que corresponden en su serie a sólo 2 cepas de *E. coli*.
- Por lo anteriormente expuesto, es altamente recomendable para los laboratorios de microbiología estudiar cefalosporinas de 1° generación según lo establecido en CLSI. Alternativamente, puede emplearse cefadroxilo según recomendación del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-EUCAST 2021, que corresponde al grupo europeo de expertos (35). En ITU complicada se recomienda testear cefazolina por el método manual (difusión según Kirby & Bauer), interpretándose con puntos de corte de ITU bacteriémica según CLSI; esto último es difícil de conocerlo y evaluar desde el laboratorio excepto cuando se tiene un urocultivo y el hemocultivo del paciente positivos al mismo agente.

Recomendación: Los laboratorios deberían migrar a la utilización de:

- Cefazolina, independientemente del método a emplear, manual o automatizado, con interpretación con punto de corte urinario según CLSI.
- Alternativamente, realizar estudio de susceptibilidad a cefadroxilo por difusión según criterios EUCAST.
- En aquellos laboratorios en que se aún continúa utilizando cefalotina para el estudio *in vitro*, se está perdiendo la posibilidad de indicar cefalosporinas de 1° generación orales en 20 a 38% de los casos. En caso de testear cefalotina como única alternativa, utilizar puntos de corte antiguos y considerar los resultados intermedios de cepas como cepas sensibles³³.
- Se recomienda efectuar la interpretación con punto de corte urinario CLSI.

Tratamiento antimicrobiano de la infección del tracto urinario en Pediatría

Las siguientes recomendaciones terapéuticas están sujetas a una revisión periódica y renovación, según pudiera evolucionar la etiología de la ITU y los patrones de susceptibilidad *in vitro* de los agentes causales.

Conceptos generales

- La etiología de la ITU tiene variaciones según la edad del paciente, sus antecedentes nefro-urológicos (malformaciones, indemnidad funcional del árbol urinario, instrumentación recibida, intervenciones quirúrgicas) u hospitalizaciones por patologías no nefro-urológicas.
- La susceptibilidad *in vitro* de los uropatógenos también puede variar según los antecedentes antes mencionados.
- Los patrones de susceptibilidad *in vitro* pueden variar según la comunidad geográfica a que pertenece el paciente, de manera que se recomienda estudiar y vigilar en forma continua, en cada comunidad, dichos patrones de susceptibilidad, adecuando las recomendaciones terapéuticas a la realidad local.
- Los estudios de antibiogramas deben ser uniformados según se indica en los párrafos referidos a *Estudio de la susceptibilidad in vitro a antimicrobianos de uso habitual en infección urinaria*.
- La ITU en neonatos y lactantes bajo 2-3 meses de edad entraña el riesgo de bacteriemia secundaria; en consecuencia, en este grupo etario es altamente recomendable obtener dos hemocultivos antes de iniciar una antibioterapia.

Han sido empleados los siguientes criterios para elaborar las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano empírico de la ITU en pediatría:

- Lograr eficacia bacteriológica con un adecuado perfil de seguridad.
- Discriminar:
 - entre infección adquirida en la comunidad versus aquella asociada a la atención en salud.
 - entre paciente con antecedentes nefro-urológicos versus virgen de dichos antecedentes.
- Minimizar la inducción de resistencia *in vitro* y clínica en el paciente y su diseminación en la comunidad.
- Considerar:
 - los patrones conocidos de actividad *in vitro* para las etiologías prevalentes en ITU.
 - el estado de función renal del paciente.
 - la potencial nefrotoxicidad de cada antimicrobiano.
 - la tolerancia de los fármacos orales y su potencial de efectos secundarios.
 - la disponibilidad y acceso (costo) a los diferentes antimicrobianos.

Nota: Al momento de redactar estas recomendaciones existe disparidad en la forma que los diferentes laboratorios clínicos efectúan los estudios de susceptibilidad *in vitro*, los interpretan y los informan. Una consecuencia de ello ha sido el sobrediagnóstico de resistencia de aislados uropatógenos a cefalosporinas de 1° generación. Es tarea de los expertos promover la uniformidad de dichos estudios, basados en los criterios recomendados por el Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) de Estados Unidos de América en abril 2021³² y el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) en enero 2021³⁵.

Paciente ambulatorio⁴

Criterios para indicar un manejo ambulatorio

- Condiciones socio-familiares satisfactorias, adherencia al tratamiento garantizada, accesibilidad al hospital y/o consultorio, baja sospecha de etiología con resistencia antimicrobiana (no uso de antimicrobianos recientes < 2-3 meses).
- Niños mayores (escolares) en buen estado general (= fiebre tolerada y de cuantía manejable, tolerancia oral, buena ingesta de alimentos/medicamentos), molestias disúricas tolerables.
- Lactantes sobre 3 meses de edad (en caso de haber sido neonatos de pretérmino, ajustar la edad según su edad gestacional) y preescolares: buen estado general (= tolerancia oral, buena ingesta de alimentos/medicamentos, no irritabilidad), fiebre tolerada y de cuantía manejable, estabilidad hemodinámica.

- Neonatos y lactantes bajo 3 meses de edad con ITU (considerarla siempre una infección alta) deberán ser internados inicialmente siempre y por el plazo necesario, al menos hasta observar una adecuada respuesta terapéutica.

Para informarse de los criterios a emplear para considerar una ITU baja o alta en pacientes pediátricos, instamos al lector referirse a las Recomendaciones de la Rama de Nefrología de SOCHIPE⁴.

Infección urinaria baja:

- Nitrofurantoína macrocristales (Tabla 3).
- Cefadroxilo (Tabla 3).

Duración de tratamiento: 3 -5 días.

Infección urinaria alta:

El tratamiento antimicrobiano debe iniciarse precozmente, para minimizar el riesgo de daño renal. El tratamiento oral en ITU alta es igual de efectivo y menos invasor que el endovenoso, por lo que debe preferirse en las condiciones ya descritas.

Como se mencionó previamente, existe gran heterogeneidad en la utilización de los test de susceptibilidad para cefalosporinas de 1° generación en distintos centros en Chile, por lo que es difícil conocer la real y completa epidemiología nacional. Por esto, para realizar una recomendación específica, es indispensable, conocer los datos locales de susceptibilidad *in vitro* para uropatógenos, siendo aceptable para usar un tratamiento antimicrobiano empírico una resistencia menor de 10-15% por un método

Tabla 3. Antimicrobianos a indicar en ITU de manejo oral, en orden alfabético (no indica prioridad)

Antimicrobiano	Dosis diaria (mg/kg)	Frecuencia de administración	Control de laboratorio	Efectos adversos	Observaciones
Cefadroxilo	50	c/12 h	No	-	De elección, empírico inicial (ver excepciones en el texto)
Cefixime	8	c/12- 24 h	No	Diarrea	Indicación según antibiograma
Cefpodoxima	10	c/12 h	No	Diarrea	Indicación según antibiograma
Ciprofloxacina	20-30	c/12 h c/8 h	No	Prolongación QTc	Una hora antes o dos horas después de lácteos Indicación de excepción, en ausencia de mejor alternativa (ver antibiograma)
Cotrimoxazol	40 (sulfa) 8 (trimetoprim)	c/12 h	No	Neutropenia en uso prolongado	Indicación según antibiograma (en mayor de 3 meses)
Fosfomicina trometamol (oral)	Dosificación muy variable, no hay algo definitivo en pediatría De 1 a 3 g	1 g en lactantes 2 g en escolares 3 g en adolescentes c/24 h Generalmente dosis única excepcionalmente tratamiento por 72 h	No	A mayores días de administración aparece diarrea (2-6%) (27)	Uso restringido en ITU baja y por <i>E. coli</i> BLEE (+), tras evaluación por subespecialista Indicación de excepción, en ausencia de mejor alternativa (ver antibiograma)
Nitrofurantoína (idealmente en macrocristales)	5-7	Cada 6-8 h	No	Rash equimótico Mala tolerancia oral	Sólo en ITU baja (sobre 1 mes de edad) En profilaxis se prescribe c/24 h

adecuadamente validado. Esto toma especial relevancia en niños bajo 2 años de edad (lactantes), en que el retraso en iniciar una terapia antimicrobiana adecuada aumenta el riesgo de cicatriz renal³⁶.

Recomendaciones:

- *Lactantes*: Según la epidemiología local. Se sugiere el uso de cefadroxilo si la resistencia es < 10-15%. En el caso que esta sea mayor o sea desconocida, se recomienda usar amikacina cada 24 h, de manera ambulatoria, en espera del antibiograma. En caso de haber disponibilidad de cefalosporinas de 2° o 3° generación oral, también son una alternativa empírica inicial.
- *Pacientes > 2 años*: cefadroxilo (Tabla 3).

Duración de tratamiento: 7-10 días.

Reevaluar a las 48 h con el informe del urocultivo y patrón de susceptibilidad *in vitro*.

Paciente hospitalizado

Criterios para indicar un manejo con internación:

- Lactantes bajo 3 meses de edad (ajustar este límite de edad según edad corregida).
- A toda otra edad: evaluar el estado general (hidratación, tolerancia oral, tolerancia del dolor y fiebre), antecedentes nefro-urológicos, sospecha de etiología con resistencia antimicrobiana (uso previo de antimicrobianos, instrumentación urológica, hospitalizaciones recientes).

- Malas condiciones socio-familiares, riesgo de mala adherencia al tratamiento, difícil accesibilidad al hospital.

Terapia parenteral:

- *Paciente < 3 meses*: amikacina más ampicilina iv (Tabla 4).
- *Paciente > 3 meses*: amikacina iv (Tabla 4).

Exige disponer de valor actual de creatininemia.

En pacientes con función renal alterada utilizar cefalosporinas de 3° generación iv.

Reevaluar a las 48 h con informe del urocultivo y patrón de susceptibilidad *in vitro*, procurando efectuar un cambio a terapia oral.

Duración de la terapia parenteral: Hasta que el paciente esté 24 h afebril y tenga buena tolerancia oral. Al pasar a tratamiento vía oral, elegir un antimicrobiano activo *in vitro* y de espectro reducido. Por ejemplo, elegir cefalosporinas de 1° generación y evitar de 2° o 3° generación.

Ajustes terapéuticos según especie microbiana y/o susceptibilidad *in vitro*

A las 48-72 h de iniciada la antibioterapia se reevaluará el tratamiento según sea la respuesta clínica e información microbiológica (etiología y susceptibilidad bacteriana *in vitro*).

- Cultivo: *Staphylococcus saprophyticus*: De elección cotrimoxazol o nitrofurantoína.

Tabla 4. Antimicrobianos a indicar en ITU de manejo parenteral, en orden alfabético (no indica prioridad)

Antimicrobiano	Dosis diaria (mg/kg)	Dosis diaria máxima	Frecuencia de administración	Control laboratorio	Efectos adversos	Observaciones
Amikacina	15	1 g	c/24 h	Creatinina basal/concentración plasmáticas en terapia mayor a 3 días	Potencial daño renal/ auditivo	Según estadísticas de sensibilidad <i>in vitro</i> para cepas de la comunidad y hospitalarias
Ampicilina	100	8 g	c/6 h	-	Diarrea	Sólo en cóceas grampositivas sensibles
Cefotaxima	100	6 g	c/ 6 h	-	-	Cefalosporina a preferir en RN
Ceftazidima	100	6 g	c/8-12 h	-	-	En <i>P. aeruginosa</i>
Ceftriaxona	50	2 g	c/24 h	-	Diarrea	Ídem Contraindicada en RN
Ciprofloxacina	20	1,5 g	c/12 h	ECG basal	Prolongación QT	ídem
Fosfomicina IV	100 mg 200 mg 200-300 mg 100-300 mg		Prematuros: c/12 h RN de término: c/8-12 h Lactantes < 12 meses: c/8 h Lactantes > 12 meses y niños mayores: c/6-8 h			Uso restringido en ITU baja, tras evaluación por subespecialista. Indicación de excepción, en ausencia de mejor alternativa (ver antibiograma) Elevado costo, no disponible en arsenal hospitalario
Gentamicina	5-7,5 mg		c/24 h	Creatinina basal/concentración plasmática	Potencial daño renal/auditivo	

- Cultivo: *Enterococcus faecalis*: ampicilina o según antibiograma.
- Cultivo: *Enterococcus faecium*: según antibiograma.
- Cultivo: *Pseudomonas aeruginosa*: monoterapia; de elección amikacina o ciprofloxacina oral según antibiograma.
- Cepas multi resistentes: consultar con especialistas: microbiólogo, infectólogo, nefrólogo.

Fosfomicina

Es un antiguo antimicrobiano que ha reemergido en la era actual de resistencia bacteriana a nivel mundial. Interfiere con la síntesis del peptidoglicano en sus fases más precoces, actuando sobre cocáceas grampositivas y bacilos gramnegativos. Disponibles en Chile están las formulaciones oral (trometamol, absorción 40% en adultos) y parenteral (uso iv.) Actualmente su indicación en niños se debe reservar como segunda línea para ITU baja por

E. coli productora de BLEE. La experiencia, limitada, ha comprobado similar eficacia clínico/bacteriológica que aminoglucósidos en la ITU del RN. No se recomienda para otras especies bacterianas (no *E. coli*) dado la presencia del gen FosA capaz de hidrolizar esta molécula (presente en *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*) (37,38). No aconsejamos su uso para el tratamiento de ITU no complicada producidas por microorganismos sensibles a las alternativas orales disponibles, para evitar emergencia de resistencia y comprometer esta valiosa alternativa para el tratamiento de pacientes con ITU producidas por bacterias multiresistentes, a quienes con frecuencia debemos hospitalizar solamente para la administración de antibioterapia iv. Se ha utilizado la forma parenteral de fosfomicina en ITU bacteriémica, siempre asociado a un aminoglucósido para tratar cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE, con buen resultado; tiene incluso, buena penetración a través de la barrera hemato-encefálica. con un índice de penetración 0,32 en RN.

Referencias bibliográficas

- 1.- Silva F, Cifuentes M, Pinto M E. Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: consolidando una red. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28(1): 19-27. doi: 10.4067/S0716-10182011000100004.
- 2.- Cifuentes M, Silva F, García P, Bello H, Briceño I, Calvo M, et al. Susceptibilidad antimicrobiana en Chile 2012. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31(2): 123-30. doi: 10.4067/S0716-10182014000200002.
- 3.- Corvalán V, Hervé B, Sanhueza C, Martínez N, Almonacid M, de la Fuente S. Susceptibility to first-generation cephalosporins in *Enterobacteriaceae* isolated from urine culture according to CLSI and EUCAST breakpoints. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35(3): 329-31. doi: 10.4067/s0716-10182018000300329.
- 4.- Hevia P, Alarcón C, González C, Nazal V, Rosati MP. Recommendations on diagnosis, management and study of the urinary tract infection in pediatrics. Nephrology branch of the Chilean Society of Pediatrics. Part I. *Rev Chil Pediatr*. 2020; 91(2): 281-8. doi: 10.32641/rchped.v91i2.1267.
- 5.- Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(3): 969-76. doi: 10.1128/AAC.01009-09.
- 6.- Jacoby G A. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22(1): 161-82. doi: 10.1128/CMR.00036-08.
- 7.- Tamma P D, Doi Y, Bonomo R A, Johnson J K, Simner P J. A primer on AmpC β-lactamases: necessary knowledge for an increasingly multidrug-resistant world. *Clin Infect Dis*. 2019; 69(8): 1446-55. doi: 10.1093/cid/ciz173.
- 8.- Yang J H, Sheng W H, Hsueh P R. Antimicrobial susceptibility and distribution of extended-spectrum β-lactamases, AmpC β-lactamases and carbapenemases among *Proteus*, *Providencia* and *Morganella* isolated from global hospitalised patients with intra-abdominal and urinary tract infections: R. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 22: 398-407. doi: 10.1016/j.jgar.2020.04.011.
- 9.- Kaye K S, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos G M, Carmeli Y. Risk factors for emergence of resistance to broad-spectrum cephalosporins among *Enterobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45(9): 2628-30. doi: 10.1128/AAC.45.9.2628-2630.2001.
- 10.- Choi S H, Jung E L, Su J P, Choi S H, Lee S O, Jeong J Y, et al. Emergence of antibiotic resistance during therapy for infections caused by *Enterobacteriaceae* producing AmpC beta-lactamase: implications for antibiotic use. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(3): 995-1000. doi: 10.1128/AAC.01083-07.
- 11.- Power P, Galleni M, Ayala J A, Gutkind G. Biochemical and molecular characterization of three new variants of AmpC β-lactamases from *Morganella morganii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50(3): 962-7. doi: 10.1128/AAC.50.3.962-967.2006.
- 12.- Kohlmann R, Bähr T, Gatermann S G. Species-specific mutation rates for ampC derepression in *Enterobacteriales* with chromosomally encoded inducible AmpC β-lactamase. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(6): 1530-6. doi: 10.1093/jac/dky084.
- 13.- Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, ampC-, and carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(2): e00079-17. doi: 10.1128/CMR.00079-17.
- 14.- Tamma P D, Aitken S L, Bonomo R A, Mathers A J, van Duin D, Clancy C J. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of AmpC β-lactamase-producing *Enterobacteriales*, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 5; ciab1013. doi: 10.1093/CID/CIAB1013.
- 15.- Shaikh N, Morone N E, Lopez J, Chianese J, Sangvai S, D'Amico F, et al. Does this child have a urinary tract infection? *JAMA*. 2007; 298(24): 2895-904. doi: 10.1001/jama.298.24.2895.
- 16.- Gorelic M, Hoberman A, Kearney D, Wald E, Shaw K N. Validation of a decision rule identifying febrile young girls at high risk for urinary tract infection. *Pediatr Emerg Care*. 2003; 19(3): 162-4. doi: 10.1097/01.pec.0000081238.98249.40.
- 17.- Exeni A. Infección urinaria: Nuevo consenso para el manejo de infección urinaria: ¿Hacia dónde vamos? Mesa redonda Novedades Nefrológicas 6° Congreso Argentino de Pediatría General Ambulatoria [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 20]. Available from: https://www.sap.org.ar/docs/congresos_2014/Ambulatoria/Viernes/Exeni_normas.pdf.

- 18.- González J D, Rodríguez L M. Infección de vías urinarias en la infancia. Protocolo de la Asociación Española Pediatría [Internet]. 2014 [cited 2022 Feb 20]; 1(1): 91-108. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/07_infeccion_vias_urinarias.pdf.
- 19.- Roberts K B, Downs S M, Finnell S M E, Hellerstein S, Shortliffe L D, Wald E R, et al. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*. 2011; 128(3): 595-610. doi: 10.1542/peds.2011-1330.
- 20.- National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Urinary tract infection in under 16s: diagnosis and management [Internet]. 2007 [cited 2022 Feb 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg54/resources/urinary-tract-infection-in-under-16s-diagnosis-and-management-pdf-975507490501>.
- 21.- Desai D J, Gilbert B, McBride C A. Paediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. *Aust Fam Physician* [Internet]. 2016 [cited 2022 Feb 20]; 45(8): 558-63. Available from: <https://www.racgp.org.au/afp/2016/august/paediatric-urinary-tract-infections-diagnosis-and-treatment/>
- 22.- Robinson J L, Finlay J C, Lang M E, Bortolussi R, Bridger N A, Martin S, et al. Urinary tract infection in infants and children: diagnosis and management. *Paediatr Child Heal*. 2014; 19(6): 315-25. doi: 10.1093/pch/19.6.315.
- 23.- Kazi B A, Buffone G J, Revell P A, Chandramohan L, Dowlin M D, Cruz A T. Performance characteristics of urinalyses for the diagnosis of pediatric urinary tract infection. *Am J Emerg Med*. 2013; 31(9): 1405-7. doi: 10.1016/j.ajem.2013.06.037.
- 24.- Wright O R, Safranek S. Urine dipstick for diagnosing urinary tract infection. *Am Fam Physician* [Internet]. 2006 [cited 2022 Feb 20]; 73(1): 129-31. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2006/0101/p129.html>
- 25.- Bajaj L, Bothner J. Urine collection techniques in infants and children with suspected urinary tract infection - UpToDate [Internet]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>. 2022 [cited 2022 Feb 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/urine-collection-techniques-in-infants-and-children-with-suspected-urinary-tract-infection>.
- 26.- Roberts K B, Downs S M, Finnell S M E, Hellerstein S, Shortliffe L D, Wald E R, 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*. 2016; 138(6): e20163026. doi: 10.1542/peds.2016-3026.
- 27.- Mattoo T K, Shaikh N, Nelson C P. Contemporary management of urinary tract infection in children. *Pediatrics*. 2021; 147(2): e2020012138. doi: 10.1542/PEDS.2020-012138.
- 28.- Swerkerson S, Jodal U, Åhrén C, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Urinary tract infection in infants: the significance of low bacterial count. *Pediatr Nephrol*. 2016; 31(2): 239-45. doi: 10.1007/S00467-015-3199-Y
- 29.- Roberts K B, Wald E R. The diagnosis of UTI: colony count criteria revisited. *Pediatrics*. 2018; 141(2): e20173239. doi: 10.1542/PEDS.2017-3239
- 30.- Tzimenatos L, Mahajan P, Dayan PS, Vitale M, Linakis J G, Blumberg S, et al. Accuracy of the urinalysis for urinary tract infections in febrile infants 60 days and younger. *Pediatrics*. 2018; 141(2): e20173068. doi: 10.1542/PEDS.2017-3068.
- 31.- Doern C D, Richardson S E. Diagnosis of urinary tract infections in children. *J Clin Microbiol*. 2016; 54(9): 2233-42. doi: 10.1128/JCM.00189-16.
- 32.- Clinical Laboratory Standard Institute. M100Ed31 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 21]. Available from: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
- 33.- Silva F, García P, Camponovo R, Hervé B, Rojas P, Muhlheuser M, et al. Comparación de métodos para determinar el desempeño de cefazolina como subrogante para el estudio de susceptibilidad a cefadroxilo, en cepas de enterobacterias aisladas de urocultivo. *Rev Chilena Infectol* 2018 [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 21]; 35(Supl 1): S68. Available from: http://sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2018/Libro_resumenes_congreso_Sochinf_2018.pdf.
- 34.- Corvalán V, Hervé B, Sanhueza C, Martínez N, Almonacid M, de la Fuente S. Estudio de susceptibilidad a cefalosporinas de primera generación en enterobacterias aisladas de urocultivo, según criterios CLSI y EUCAST. *Rev Chilena Infectol* 2018; 35(3): 329-31. doi: 10.4067/S0716-10182018000300329.
- 35.- EUCAST. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 21]. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- 36.- Karavanaki K A, Soldatou A, Koufadaki A M, Tsentidis C, Haliotis F A, Stefanidis C J. Delayed treatment of the first febrile urinary tract infection in early childhood increased the risk of renal scarring. *Acta Paediatr*. 2017; 106(1): 149-54. doi: 10.1111/APA.13636.
- 37.- Tamma P D, Aitken S L, Bonomo R A, Mathers A J, Van Duin D, Clancy C J. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacterales* (ESBL-E), carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. aerug. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(7): 1109-16. doi: 10.1093/cid/ciab295.
- 38.- Williams P C M. Potential of fosfomicin in treating multidrug-resistant infections in children. *J Paediatr Child Health*. 2020; 56(6): 864-72. doi: 10.1111/JPC.14883.