

Recomendaciones para diagnóstico y tratamiento de la infección del tracto urinario en pediatría. Parte 2

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 2

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 la primera parte, se presentaron 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 were presented, such as sampling and cut-off points, as well

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 como estudio de susceptibilidad y finalmente, el manejo de la ITU en pediatría. En esta 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.

as microbiological considerations for susceptibility study and management of UTI in pediatrics. This 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.

Infección del tracto urinario y bacteriemia-urosepsis

Definiciones: Entendemos por *infección del tracto urinario-ITU* y *bacteriemia* el aislamiento de un mismo microorganismo desde un hemocultivo y un urocultivo, en un paciente con un cuadro clínico compatible con ITU o síndrome febril sin foco. El término *urosepsis* se aplica en aquella condición de un paciente con alteración sugerente de ITU en su examen de orina completo-OC y urocultivo (+) en un recuento significativo, con o sin hemocultivo positivo, que cumpla los siguientes criterios:

- SIRS (del inglés *systemic inflammatory response syndrome*) con dos o más de los siguientes elementos: hipo o hipertermia, taquicardia o bradicardia, taquipnea, leucocitosis o leucopenia o > 10% de formas inmaduras en el hemograma, o bien,
- Criterios de *shock* séptico: infección grave que lleva a disfunción cardiovascular (hipotensión arterial, necesidad de fármacos vasoactivos, o hipoperfusión).

Epidemiología

Los factores de riesgo más asociados a bacteriemia son: la edad, siendo los lactantes bajo 3 meses quienes tienen el mayor riesgo, la prematuridad y el aumento de creatininemia al ingreso^{1,2}. La razón de esto último probablemente está dada por la hipotensión arterial que puede acompañar a una bacteriemia, causando la disminución de flujo sanguíneo renal³.

Según datos de literatura científica, aquellas ITU que ocurren bajo 3 meses de edad se asocian a bacteriemia en 9 a 10% de los casos. En tanto que ello sucede en 5 a 7% del total de lactantes mayores a 3 meses cursando una ITU⁴.

Factores de riesgo

El poder diferenciar lactantes con o sin bacteriemia es clínicamente difícil. Diversos estudios con análisis de variables clínicas no han podido establecer asociación entre días de duración de la fiebre y el aspecto clínico en el paciente de menor edad observado en el Servicio de Urgencia, como elemento predictor, a diferencia de aquellos lactantes > 3 meses donde el aspecto clínico sí ayuda a detectar la presencia de sepsis.

Las variables que han mostrado asociación con bacteriemia son: sexo masculino (58 vs 28% $p = 0,0004$)⁴ y edad < 90 días. En relación con

las variables de laboratorio, aquellos lactantes con ITU y bacteriemia han mostrado mayor valor de parámetros inflamatorios como proteína C reactiva (PCR) (116 vs 76 mg/L $p < 0,01$ y, en otra casuística: 66 vs 42 mg/L $p < 0,001$)^{3,5}, mayor desviación a izquierda (leucocitos inmaduros) en el hemograma, valores sanguíneos mayores de nitrógeno ureico y creatininemia (0,77 vs 0,34 mg/L $p < 0,01$)⁴, menores valores sanguíneos de hemoglobina y de albúmina³. También se ha descrito la presencia de más de 10 leucocitos en el examen de orina completa con mayor asociación⁶. Las variables que han mostrado asociación de ITU y bacteriemia con mayor significancia estadística y que serían elementos predictores de ITU y bacteriemia en lactantes bajo 6 meses de edad son: edad < 90 días, desviación a izquierda en los leucocitos y aumento de PCR^{3,6}.

Algunas consideraciones en recién nacidos y lactantes < 60 días^{7,8}

- *Diagnóstico:* En lactantes < 60 días con síndrome febril o cuadro compatible con infección urinaria, un urocultivo positivo con OC normal puede ser considerado indicativo de ITU dado que: el vaciamiento vesical es más rápido, su sistema inmune es más inmaduro y existe fisiológicamente una incapacidad para concentrar la orina. Sin embargo, en estudios retrospectivos donde se ha comparado la S y E del análisis de OC en este grupo de pacientes con bacteriemia y urocultivo positivo, el examen de OC ha mostrado buena correlación con los hallazgos bacteriológicos, excepto cuando el agente es no *E. coli*, donde parece ser que disminuye la S y E del examen de OC.
- *Tratamiento:* El antimicrobiano recomendado para el tratamiento de un lactante con ITU bacteriémica dependerá del microorganismo encontrado y de su susceptibilidad *in vitro*. Dado que el paciente tendría la indicación de iniciar tratamiento empírico iv como ITU alta con aminoglucósidos o cefalosporina de 3° generación (ver texto en Parte 1), en aquellos pacientes con urosepsis se recomienda indicar inicialmente cefalosporinas de 3° generación para evitar el uso de fármacos con potencial nefrotóxico. Una vez estabilizado el paciente e identificado el microorganismo causal, se recomienda efectuar un ajuste de tratamiento, teniendo presente la concentración inhibitoria mínima (CIM) del microorganismo, así como la condición clínica de paciente: función renal y el antecedente de una ITU previa causada por agente multirresistente (MR), entre otros.

Recomendación: Considerando que *Enterococcus* spp. se demuestra más frecuentemente en lactantes < 90 días y considerando que *Escherichia coli* es el agente predominante en todos los grupos etarios, se recomienda iniciar tratamiento antimicrobiano empírico biasociado en lactantes bajo 3 meses de edad con ampicilina + aminoglicósido, si no co-existe un foco meníngeo (la circunstancia más probable) o ampicilina + cefotaxima, si un foco meníngeo no ha sido descartado. Se recomienda el ajuste de antimicrobiano según sea el microorganismo aislado.

Respecto al tiempo de tratamiento no hay claro consenso respecto a la duración total del tratamiento. Estudios comparativos entre 14 vs 7 a 10 días de tratamiento total no han mostrado diferencia respecto al resultado final^{9,10}. Un estudio retrospectivo, multicéntrico, de lactantes > 60 días con ITU, no mostró recaída cuando el tratamiento duró 7,8 días (DS 4,0) versus 5,5 días (DS 3,0) iv, sugiriendo que en niños sanos que han mostrado recuperación, es decir, cese de la fiebre, y tienen parámetros inflamatorios en descenso, el tratamiento abreviado puede ser una opción¹¹. Estudios comparativos de tratamiento iv realizados en lactantes < 60 días, no mostraron diferencia entre plazos de tratamientos ≤ 7 días versus > 7 días respecto a una recurrencia de ITU o la necesidad de reconsultar antes de los 30 días posteriores al alta¹².

Recomendación: en base a la literatura científica, la recomendación de tiempo de tratamiento en ITU con bacteriemia en lactantes < 2 meses, con buena respuesta es por 7 días iv y 10 días totales. En base a la literatura médica, la recomendación de tiempo de tratamiento en ITU con bacteriemia en lactantes ≥ 2 meses, con buena respuesta es 5 días iv y 10 días totales.

Si bien la repetición de hemocultivos como control de la ITU con bacteriemia es una práctica clínica frecuente, descrita hasta en 86,9% de los casos en series clínicas, sólo 3,7% de pacientes presentan persistencia de hemocultivos positivos; esto ocurre principalmente en aquellos episodios de ITU causados por agentes distintos a *E. coli*. Todos los pacientes que presentaron persistencia de hemocultivos positivos se mantenían febriles¹¹.

Recomendación: No recomendamos la toma de rutina de hemocultivos de control si el paciente tiene buena respuesta clínica a las 48-72 h, está estable y con un antimicrobiano adecuado según el patrón de susceptibilidad *in vitro* del microorganismo causal.

- **Estudio complementario:** Respecto al estudio de vía urinaria en lactantes con ITU y bacteriemia, se describe mayor asociación a malformaciones anatómicas o funcionales de la vía urinaria, especialmente en aquellas producidas por agente no *E. coli*⁵. Se ha descrito dos veces mayor riesgo de reflujo vesico-ureteral (RVU) en lactantes con ITU y bacteriemia vs aquellos con

ITU sin bacteriemia, (59,3 vs 30,6% $p = 0,003$)³, por lo que el estudio dirigido en búsqueda de RVU y malformaciones anatómicas de vía urinaria, debe ser incluido en lactantes con bacteriemia e ITU.

Recomendaciones:

- De acuerdo a la literatura científica, se recomienda en todo lactante < 60 días, realizar un estudio imagenológico con ecotomografía renal y vesical en búsqueda de malformaciones de la vía urinaria durante la hospitalización.
- En todo lactante bajo 90 días de vida deben obtenerse dos hemocultivos considerando el mayor riesgo de ITU con bacteriemia.
- En neonatos con foco urinario identificado, se debe complementar su estudio siempre con punción lumbar para descartar un foco meníngeo concomitante. En aquellos lactantes entre 29 y 90 días de vida, la decisión de realizar punción lumbar dependerá de la apariencia clínica del lactante y de los parámetros inflamatorios. La prevalencia de meningitis concomitante en pacientes con ITU identificada en lactantes entre 29 a 90 días es baja, alrededor de 0,25%^{7,13}.

Tratamiento antimicrobiano para las complicaciones de la infección del tracto urinario

La *nefronia lobar* (NL) o *nefritis bacteriana focal* es un término radiológico que se refiere a una imagen hipodensa redondeada o en forma de cuña, habitualmente mal definida, ubicada en uno o más lóbulos renales, donde no se aprecia captación del contraste en la tomografía (TC). Representa una imagen radiológica de isquemia tisular en el paciente que cursa con una pielonefritis aguda (PNA). Puede progresar a necrosis tisular y a la formación de un absceso renal. El *absceso renal* (AR) se define como una cavidad sin pared, llena de pus, secundaria a la necrosis tisular renal. Habitualmente es focal, en el contexto de una PNA, en pacientes con anomalías anatómicas urológicas que predisponen a la infección (litiasis, RVU, vejiga neurogénica, riñones poliquísticos). En la era pre-antimicrobiana, los abscesos renales secundarios a bacteriemia estafilocócica (“carbunco renal”) usualmente aparecían tras una a ocho semanas de evolución; actualmente es una complicación inusual. Los abscesos a consecuencia de supuración local (PNA) pueden estar en la corteza renal, médula o ambos. Cuando son producto de una siembra hematógena, generalmente sólo están localizados en la corteza^{14,15}.

La NL se describe hasta en 19% de los pacientes hospitalizados por ITU febril¹⁶; por otra parte, aunque su incidencia exacta es desconocida, los AR en pediatría

son poco frecuentes¹⁷. Existen series que describen complicaciones en aproximadamente 4% de los pacientes hospitalizados por PNA¹⁸.

Manifestaciones clínicas

El AR se presenta con fiebre, dolor abdominal y lumbar, asociado a aumento de los reactantes de fase aguda, al igual que la PNA. Ante la sospecha (retraso en responder al tratamiento antimicrobiano apropiado), se debe realizar la confirmación diagnóstica a través de imágenes. Los pacientes con NL o AR tienden a ser de mayor edad, con fiebre de mayor duración antes del diagnóstico (4,05-5,33 versus 1,4 días) y después del inicio del tratamiento antimicrobiano apropiado (5-12 versus 0,74 días)^{16,19}. Se debe sospechar esta complicación en un niño con diagnóstico de PNA en que persistan la fiebre y parámetros inflamatorios elevados después de 72 h de una antibioterapia apropiada.

Diagnóstico

- Examen de OC y urocultivo: Hallazgos compatibles con ITU. En distintas series de casos, se describe que la orina completa puede ser normal y el urocultivo negativo hasta en 20-25%, lo que se pudiera explicarse por un proceso inflamatorio renal no contiguo al sistema excretor urinario^{18,20}.
- Con respecto a su etiología, los agentes corresponden a los mismos descritos en PNA, vale decir que los más frecuentes son bacilos gramnegativos y dentro de ellos, especies dentro del orden de *Enterobacterales*, en especial *E. coli*. *Staphylococcus aureus* es un agente infrecuente y generalmente está asociado a una siembra hematógena.
- Ecotomografía renal y vesical: Puede mostrar nefromegalia uni o bilateral y/o lesión focal, hipocogénica, de márgenes irregulares y mal definidos en caso de NL, o una cavidad de paredes finas con contenido líquido en caso de AR.
- La TC con medio de contraste es el patrón de oro, a utilizar en caso de duda diagnóstica. Se observan lesiones hipodensas que no se contrastan (NL) o cavidades intrarrenales sin pared, con borde hiperdenso en el caso del AR¹⁶.

Tratamiento antimicrobiano

En la NL, la antibioterapia debe ser ajustada según el informe del antibiograma. Si el urocultivo es negativo, se sugiere indicar amikacina. Se debe iniciar siempre tratamiento por vía iv hasta 48 a 72 h de haber cesado la fiebre, con una duración total de dos a tres semanas, según sea la evolución clínica y radiológica del paciente^{18,20}. El cambio a terapia oral debe realizarse según informe del antibiograma, eligiendo el antimicrobiano de menor espectro; en caso de tener un urocultivo sin desarrollo

microbiano, se sugiere completar tratamiento oral con cefalosporina de 3° generación.

Para tratar un AR, se sugiere indicar cefalosporina de 3° generación y una duración mínima de tres semanas. Se puede prolongar el tratamiento dependiendo de la respuesta clínica, evolución de los parámetros de laboratorio e imágenes. Es recomendado mantener la terapia iv hasta enterar al menos 72 h de curso afebril, valores de PCR en descenso y sin progresión en las imágenes. El cambio a vía oral debe realizarse según sea el informe del antibiograma, eligiendo un antimicrobiano de menor espectro; y en caso de obtener un urocultivo sin desarrollo microbiano se sugiere completar tratamiento oral con cefalosporina de 3° generación. Siempre es necesario tener presente la epidemiología microbiana de las ITU en cada institución. Ante la sospecha de bacteriemia por *S. aureus*, como sucede si hubo un foco cutáneo primario, se recomienda agregar cloxacilina u otro agente antiestafilocócico^{18,22,23}.

El drenaje percutáneo o quirúrgico, está indicado en las siguientes circunstancias^{20,22}:

- En caso de falla de respuesta al tratamiento antimicrobiano adecuado.
- Si el diámetro del absceso es mayor a 3 cm.
- En paciente inmunocomprometidos o pacientes inestables que requieran drenaje de manera inmediata.

Perfil farmacocinético/farmacodinámico (FC/FD) en infecciones del tracto urinario

El antimicrobiano ideal para tratar una ITU debe ser bien tolerado, bien absorbido, alcanzar concentraciones adecuadas en la orina y debe cubrir el espectro de bacterias habituales. En el manejo de las infecciones urinarias no complicadas es importante la erradicación de la bacteria, mientras que en las complicadas el objetivo será evitar la propagación de la infección a otros sitios.

Los parámetros farmacocinéticos (FC) se relacionan con la absorción del fármaco, la distribución tisular, metabolismo y eliminación (Tablas 1 y 2). Desde el punto de vista FC deben considerarse las particularidades propias del paciente bajo tratamiento, como por ejemplo si existe algún grado de afectación de la función renal, su estado de hidratación (tras vómitos), presencia de urosepsis, etc.²⁴.

Desde el punto de vista farmacodinámico (FD) debe considerarse la CIM del patógeno, un marcador que anticipa la posibilidad de alcanzar respuesta adecuada. Sin embargo, puede ocurrir que en algunas situaciones la CIM no sea el marcador idóneo, como por ejemplo en las ITU asociadas a dispositivos instalados en la vía urinaria, donde la biopelícula produce microambientes de difícil predicción FD y difícil erradicación en muchos casos. Los parámetros FC/FD pueden ser de utilidad en el tratamiento, pero están dirigidos a la forma planctónica

Tabla 1. Características de los antimicrobianos de uso oral en infecciones del tracto urinario

	Comportamiento farmacocinético	Efectos adversos
Cotrimoxazol ¹⁻³	Sin influencia de los alimentos en la absorción Sulfametoxazol es eliminado por filtración glomerular y secreción tubular. Alcanza concentraciones urinarias más altas que las plasmáticas. Es eliminado en 84,5% por la orina en 72 h, 30% como fármaco sin cambios Trimetoprim es eliminado en 50-60% por la orina en 24 h, 80% como fármaco sin cambios	Hipersensibilidad Raros: neutropenia, hepatotoxicidad
Cefadroxilo ⁴	Sin influencia de los alimentos en la absorción Concentraciones urinarias tras una dosis de 500 mg: 0-3 h 1.200 µg/mL, 3-6 h: 1.100 µg/mL, 6-12 h: 150 µg/mL 88 a 93% de una dosis es excretado sin cambios en la orina en 24 h. Persiste en la orina hasta 18 a 24 h después de una sola dosis	Diarrea leve, náuseas y rash
Nitrofurantoína ^{1,5-7}	Los alimentos mejoran la absorción y reducen la intolerancia gástrica En un esquema crónico de 50 µg q 6 h en adultos las concentraciones urinarias exceden 50 µg/mL a través del día Concentración máxima en orina de 240 µg/mL en una paciente de 9 años La recuperación en orina es de 32-33% de una dosis en 24 h	Frecuentes: náuseas, vómitos La absorción de la forma macrocristalina es más lenta lo que reduce la incidencia de intolerancia gastrointestinal Frecuencia muy baja (reportes de casos): hepatotoxicidad Fibrosis pulmonar (prevalencia menor que en adultos) Polineuropatía sensoriomotora
Fosfomicina ^{8,9}	Sin influencia de los alimentos en la absorción Aproximadamente 39% de una dosis de 3 gramos es recuperada en la orina y 18% es recuperada en las heces. Tras una sola dosis oral la concentración urinaria promedio de fosfomicina fue de 706 µg/mL en muestras de orina de 2 a 4 h y de 10 µg/mL en muestras recolectados en 72 a 84 h	Alteraciones gastrointestinales

Tabla 2. Características de los aminoglucósidos en infecciones del tracto urinario

Medicamento	Comportamiento farmacocinético	Reacciones adversas/consideraciones
Amikacina	No posee metabolismo. Un 94-98% de una dosis intravenosa es eliminada por filtración glomerular hacia la orina en 24 h	Nefrotoxicidad y ototoxicidad. Podría existir menor nefrotoxicidad que gentamicina de acuerdo a un estudio ¹⁰⁻¹³ Monitorización de concentraciones sanguíneas para intervalos extendidos¹⁴⁻¹⁶: Cmax: Tomar 30 min posterior a finalizar una infusión normal de 30 min. Valor esperado de 8 a 10 del índice Cmax dividido por la CIM bacteriana Cbasal: tomar 30 min antes de la próxima dosis. Valor esperado < 2 µg/ml en dosificación cada 24 h En esquemas convencionales (cada 8 o 12 h) Cbasal debería ser < 5 µg/ml
Gentamicina	Posee metabolismo mínimo. 70% o más de una dosis de gentamicina es recuperada en la orina en 24 h	Nefrotoxicidad y ototoxicidad ¹³ Monitorización concentraciones sanguíneas para intervalos extendidos¹⁴⁻¹⁶: Cmax: Tomar 30 min posterior a finalizar una infusión normal de 30 min. Valor esperado de 8 a 10 del índice Cmax dividido por la CIM bacteriana Cbasal: tomar 30 min antes de la próxima dosis. Valor esperado < 0,5 µg/ml en dosificación cada 24 h En esquemas convencionales (cada 8 o 12 h) Cbasal debería ser < 1 µg/ml

CIM: Concentración inhibitoria mínima.

de la bacteria y no a la bacteria presente en la biopelícula; por ello, en infecciones que ocurren en pacientes con dispositivos *in situ* debe considerarse el uso de dosis más altas. Dado el considerable aumento de la resistencia a antimicrobianos, también debemos considerar este esce-

nario en nuestra dosificación para prevenir el desarrollo de mutantes resistentes.

En infecciones urinarias no complicadas, e incluso en la cistitis, se produce invasión bacteriana en el intersticio y de forma intracelular^{25,26}. Por ello uno de los “blancos”

de concentración es aquella alcanzada en los tejidos, la cual es dependiente de las concentraciones plasmáticas, la propia arquitectura del tejido, las características propias de la molécula y el lugar de la infección (epitelio o estroma). Por otro lado, la alta carga de bacterias en la orina durante episodios de ITU amerita alcanzar el otro blanco que es la concentración del antimicrobiano obtenida en la orina²⁷. Pareciera ser que en infecciones no complicadas, con alcanzar concentraciones urinarias adecuadas es suficiente²⁸, mientras que en infecciones con claro compromiso de tejido, ambos blancos son necesarios²⁹⁻³¹.

Los antimicrobianos se pueden dividir en dos grupos según su óptima actividad: los *dependientes del tiempo* y los *dependientes de la concentración*. Los β -lactámicos y nitrofurantoína dependen del tiempo, mientras que los aminoglucósidos y fosfomicina tienden a tener concentración-actividad dependiente³².

La relación entre la concentración máxima de fármaco en plasma y la CIM (C_{max}/CIM) es el índice de eficacia clínica (FC/FD) primario de los aminoglucósidos debido a su actividad bactericida dependiente de concentración. En el último tiempo ha ido ganando terreno el concepto de área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática del fármaco en el tiempo (ABC/CIM). Sin embargo, la utilización de C_{max}/CIM se prefiere en infecciones del tracto urinario^{33,34}.

Los pacientes con pielonefritis podrían tener reducción de la tasa de filtración glomerular durante el tratamiento continuado con amikacina³⁵. Y aunque es raro, las pielonefritis pueden producir daño renal³⁶⁻³⁸.

Alerta sobre algunos potenciales efectos adversos de antimicrobianos a ser prescritos en infecciones del tracto urinario

Aminoglucósidos

Nefrotoxicidad: Es un efecto bien conocido de este grupo que podría presentarse en 20 a 33% de los pacientes pediátricos³⁹, principalmente en los tratamientos prolongados y a menores edades⁴⁰. Algunos estudios observacionales han respaldado una mayor toxicidad renal de gentamicina frente a amikacina en ciertos grupos de pacientes⁴¹ mientras que otros estudios no encuentran diferencias⁴².

Ototoxicidad: Los aminoglucósidos son una importante causa de pérdida de audición en la infancia, que puede ser potenciada por otras noxas⁴³.

Monitorización terapéutica de aminoglucósidos (Tabla 2)

La acción bactericida de los aminoglucósidos ha demostrado tener un mayor efecto terapéutico cuando la

concentración *peak* o máxima (C_{max}) se encuentra ocho veces sobre la CIM ($C_{max}/CIM > 8$). Las concentraciones plasmáticas valle aseguran la monitorización de toxicidad del tratamiento acumulado, idealmente deben estar bajo 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para gentamicina y amikacina⁴⁴.

Medición de concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos

Se deben controlar concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos luego de cinco vidas medias, lo que usualmente es en la segunda dosis en regímenes de administración cada 24 h, y en la tercera dosis en regímenes con uso cada 12 h. Es necesario monitorizar dichas concentraciones si se utilizará un tratamiento mayor a 3 días, y al menos una vez por semana en tratamientos mayores a 7 días. La monitorización de aminoglucósidos requiere, además, la medición de creatinemia y nitrógeno ureico dos veces a la semana.

Riesgos de efectos adversos de nitrofurantoína

Ha demostrado su seguridad en profilaxis crónica. La presencia de complicaciones es muy inhabitual, se ha observado en reportes de casos y algunas series. Una de las complicaciones infrecuentes es la hepatotoxicidad, con un perfil muy parecido a la hepatitis autoinmune⁴⁵. El rango de cambios histopatológicos ha sido caracterizado en adultos como colestasis, necrosis y hepatitis crónica activa⁴⁶. Se han descrito, también con baja frecuencia, alteraciones del aparato respiratorio como fibrosis pulmonar y neumonitis intersticial. Otra complicación inhabitual es las neuropatías periféricas, descritas como polineuropatía sensoriomotora, primero como parestesias y disestesias que comienzan en las extremidades distales; un posible factor de riesgo para esta complicación es la falla renal⁴⁷. Estos eventos descritos son inusuales, pero ameritan informar a las tutores y pacientes acerca de sus riesgos para que, en caso de aparición de los mismos, consulten a su médico e interrumpan el tratamiento. Dado su perfil de seguridad y pocos datos cinéticos en pediatría, idealmente se debe usar en pacientes sobre el mes de edad.

Riesgos de efectos adversos asociados al uso de cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Con su administración prolongada se ha descrito neutropenia, proponiéndose que se asocia a deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico. De forma poco frecuente se han descrito alteraciones hepáticas relacionadas a mecanismos de hipersensibilidad que se resuelven con la suspensión del medicamento^{45,48,49}.

En la Tabla 3 se encuentra el resumen de recomendaciones para diagnóstico y tratamiento de la infección del tracto urinario en pediatría abordadas en ambas partes del presente documento.

Tabla 3. Recomendaciones finales. Diagnóstico y tratamiento de la infección del tracto urinario en pediatría

Conducta recomendada	No recomendado
Diagnóstico de ITU	
Toma de muestra	- Tomar con recolector de orina (alta frecuencia de contaminación)
- Niños con control de esfínteres: segunda micción	
- Niños sin control de esfínteres: cateterismo vesical o punción suprapúbica	
Uso de tiras reactivas o <i>dipstick</i>	
- Leucocito esterasa y nitritos positivos: alto valor predictor positivo en niños sintomáticos.	- Uso de tira reactiva en recién nacidos, lactantes menores y lactancia materna exclusiva (falsos negativos)
- tira reactiva negativa descarta ITU si existe bajo valor pretest	
Urocultivo	
- Cateterismo vesical: ≥ 50.000 ufc/mL en presencia de piuria y leucocituria es diagnóstico de ITU. Bajo ciertas circunstancias utilizar ≥ 10.000 ufc/mL.	- Considerar recuentos significativos en ausencia de síntomas, leucocituria y/o piuria (corresponde a bacteriuria asintomática)
- Segunda micción: ≥ 100.000 ufc/mL	
- Punción vesical: > 1 ufc ($> 100-1.000$ ufc/mL)	
Estudio de susceptibilidad antimicrobiana	
- Testeo de cefazolina (manual o automatizado, puntos de corte CLSI) o cefadro-xilo (por difusión, puntos de corte EUCAST)	- Testeo de cefalotina: sobreestima resistencia a cefalosporinas de 1°G (se sugiere considerar categoría intermedia como susceptible)
Hemocultivos	
- RN y lactantes $< 2-3$ meses previo a inicio de antimicrobianos: tomar al menos 2 hemocultivos pediátricos con volumen adecuado (mínimo 1 ml).	- Obtener hemocultivos de rutina en todos los pacientes
- Sospecha de ITU bacteriémica- urosepsis	- Exceso o escasez de volumen de sangre disminuyen la sensibilidad diagnóstica de bacteriemia.
	- Tomar hemocultivos de control si existe buena respuesta clínica en 48-72 h
Punción lumbar:	
- Neonatos: TODOS	- Tomar PL de rutina en todos los pacientes
- 29 a 90 días: según apariencia clínica y/o parámetros inflamatorios	
Tratamiento antimicrobiano	
Vía administración	- Uso de vía oral para inicio de terapia en lactantes bajo 3 meses
- RN y lactantes < 3 meses: PARENTERAL	
- Lactantes > 3 meses y niños mayores con buen estado general, tolerancia alimentos/medicamentos, adherencia y accesibilidad: ORAL	

Referencias bibliográficas

- 1.- Averbuch D, Nir-Paz R, Tenenbaum A, Stepensky P, Brooks R, Koplewitz B Z, et al. Factors associated with bacteremia in young infants with urinary tract Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(6): 571-5. doi: 10.1097/INF.0000000000000316.
- 2.- Bauer S, Eliakim A, Pomeranz A, Regev R, Litmanovits I, Arnon S, et al. Urinary tract infection in very low birth weight preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 ;22(5): 426-9. doi: 10.1097/01.inf.0000065690.64686.c9.
- 3.- Yoon S H, Shin H Do, Lee K H, Kim M K, Kim D S, Ahn J G, et al. Predictive factors for bacteremia in febrile infants with urinary tract infection. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 4469. doi: 10.1038/s41598-020-61421-4.
- 4.- Megged O. Bacteremic vs nonbacteremic urinary tract infection in children. *Am J Emerg Med.* 2017; 35(1): 36-8. doi: 10.1016/j.ajem.2016.09.060.
- 5.- Honkinen O, Jahnukainen T, Mertsola J, Eskola J, Ruuskanen O. Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000; 19(7): 630-4. doi: 10.1097/00006454-200007000-00009.
- 6.- Roman H K, Chang P W, Schroeder A R. Diagnosis and management of bacteremic urinary tract infection in infants. *Hosp Pediatr.* 2015; 5(1): 1-8. doi: 10.1542/HPEDS.2014-0051.
- 7.- Chang P W, Wang M E, Schroeder A R. Diagnosis and management of UTI in febrile infants age 0-2 months: applicability of the AAP Guideline. *J Hosp Med.* 2020; 15(2): 176-80. doi: 10.12788/JHM.3349.
- 8.- Pantell R H, Roberts K B, Adams W G, Dreyer B P, Kuppermann N, O'Leary S T, et al. Evaluation and management of well-appearing febrile infants 8 to 60 days old. *Pediatrics.* 2021; 148(2): e2021052228. doi: 10.1542/PEDS.2021-052228.
- 9.- Karakostas S, Korela D, Kalemaki D. Is bacteremia the decisive factor for the duration of antimicrobial therapy in bacteremic urinary tract infections? *Infection.* 2018; 46(2): 281-2. doi: 10.1007/s15010-018-1114-8.
- 10.- McMullan B J, Andresen D, Blyth C C, Avent M L, Bowen A C, Britton P N, et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(8): e139-52. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30024-X.
- 11.- Schroeder A R, Shen M W, Biondi E A, Bendel-Stenzel M, Chen C N, French J, et al. Bacteraemic urinary tract infection: management and outcomes in young infants. *Arch Dis Child.* 2016; 101(2): 125-30. doi: 10.1136/ARCHDISCHILD-2014-307997.
- 12.- Desai S, Aronson P L, Shabanova V, Neuman

- M I, Balamuth F, Pruitt C M, et al. Parenteral antibiotic therapy duration in young infants with bacteremic urinary tract infections. *Pediatrics*. 2019; 144(3): e20183844. doi: 10.1542/peds.2018-3844.
- 13.- Nugent J, Childers M, Singh-Miller N, Howard R, Allard R, Eberly M. Risk of meningitis in infants aged 29 to 90 days with urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr*. 2019; 212: 102-110.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.04.053.
- 14.- Demertzis J, Menias CO. State of the art: Imaging of renal infections. *Emerg Radiol*. 2007 May; 14(1): 13-22. doi: 10.1007/s10140-007-0591-3.
- 15.- Dembry L M, Andriole V T. Renal and perirenal abscesses. *Infect Dis Clin North Am*. 1997; 11(3): 663-80. doi: 10.1016/S0891-5520(05)70379-2.
- 16.- Yang C C, Shao P L, Lu C Y, Tsau Y K, Tsai I J, Lee P I, et al. Comparison of acute lobar nephronia and uncomplicated urinary tract infection in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010; 43(3): 207-14. doi: 10.1016/S1684-1182(10)60033-3.
- 17.- Seguias L, Srinivasan K, Mehta A. Pediatric renal abscess: a 10-year single-center retrospective analysis. *Hosp Pediatr*. 2012; 2(3): 161-6. doi: 10.1542/HPEDS.2012-0010.
- 18.- Bitsori M, Raissaki M, Maraki S, Galanakis E. Acute focal bacterial nephritis, pyonephrosis and renal abscess in children. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30(11): 1987-93. doi: 10.1007/S00467-015-3141-3.
- 19.- Cheng C H, Tsau Y K, Lin T Y. Is acute lobar nephronia the midpoint in the spectrum of upper urinary tract infections between acute pyelonephritis and renal abscess? *J Pediatr*. 2010; 156(1): 82-6. doi: 10.1016/J.JPEDI.2009.07.010.
- 20.- Piñera M C, Loyola F, Hernández P. Nefronia en pediatría: dentro del espectro de las infecciones urinarias. *Serie clínica y revisión de la literatura. Rev Chilena Infectol* 2015; 32(5): 564-8. doi: 10.4067/S0716-10182015000600011.
- 21.- Cheng C H, Tsau Y K, Lin T Y. Effective duration of antimicrobial therapy for the treatment of acute lobar nephronia. *Pediatrics*. 2006; 117(1): e84-9. doi: 10.1542/PEDS.2005-0917.
- 22.- Linder B J, Granberg C F. Pediatric renal abscesses: a contemporary review. *J Pediatr Urol*. 2016 Apr 1; 12(2): 99.e1-99.e5. doi: 10.1016/j.jpuro.2015.05.037.
- 23.- Cheng C H, Tsai M H, Su L H, Wang C R, Lo W C, Tsau Y K, et al. Renal abscess in children: a 10-year clinical and radiologic experience in a tertiary medical center. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(11): 1025-7. doi: 10.1097/INF.0B013E31817B617B.
- 24.- Wagenlehner F M E, Weidner W, Naber K G. Optimal management of urosepsis from the urological perspective. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30(5): 390-7. doi: 10.1016/J.IJANTIMICAG.2007.06.027.
- 25.- Mulvey M A, Schilling J D, Hultgren S J. Establishment of a persistent *Escherichia coli* reservoir during the acute phase of a bladder infection. *Infect Immun*. 2001; 69(7): 4572-9. doi: 10.1128/IAI.69.7.4572-4579.2001.
- 26.- Mobley H L T, Belas R, Lockatell V, Chippendale G, Trifillis A L, Johnson D E, et al. Construction of a flagellum-negative mutant of *Proteus mirabilis*: effect on internalization by human renal epithelial cells and virulence in a mouse model of ascending urinary tract infection. *Infect Immun*. 1996; 64(12): 5332-40. doi: 10.1128/IAI.64.12.5332-5340.1996.
- 27.- Frimodt-Moller N. Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2002; 19(6): 546-53. doi: 10.1016/S0924-8579(02)00105-X.
- 28.- Wagenlehner F M E, Naber K G. Antibiotic treatment for urinary tract infections: pharmacokinetic/pharmacodynamic principles. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2004; 2(6): 923-31. doi: 10.1586/14789072.2.6.923.
- 29.- Cohen R. Apport de la pharmacocinétique-pharmacodynamie au traitement des infections bactériennes de l'enfant. *Arch Pediatr*. 2008; 15(Suppl 2): S53-8. doi: 10.1016/S0929-693X(08)74216-7.
- 30.- Launay E, Bingen E, Cohen R. Stratégies thérapeutiques dans les infections urinaires du nourrisson et de l'enfant. *Arch Pediatr*. 2012; 19(Suppl 3): S109-16. doi: 10.1016/S0929-693X(12)71283-6.
- 31.- Ochoa C, Brezmes M. Tratamiento antibiótico recomendado en episodios de infección urinaria. *An Pediatría*. 2007; 67(5): 485-97. doi: 10.1016/s1695-4033(07)70716-6.
- 32.- Bensman A, Uliniski T. Pharmacotherapy of lower urinary tract infections and pyelonephritis in children. *Expert Opin Pharmacother*. 2009; 10(13): 2075-80. doi: 10.1517/14656560903095273.
- 33.- Jayakumar I, Mathaiyan J, Mandal J, Deepanjali S, Sreenivasan S K. Impact of therapeutic drug monitoring on once-daily regimen of amikacin in patients with urinary tract infection: a prospective observational study. *Ther Drug Monit*. 2020; 42(6): 841-7. doi: 10.1097/FTD.0000000000000800.
- 34.- Bland C M, Pai M P, Lodise T P. Reappraisal of contemporary pharmacokinetic and pharmacodynamic principles for informing aminoglycoside dosing. *Pharmacotherapy*. 2018; 38(12): 1229-38. doi: 10.1002/PHAR.2193.
- 35.- Sorkhi H, Behzadi R, Joghtaei N, Poornasrollah M, Bijani A. Glomerular filtration rate determination by creatinine and cystatin-C in patients with acute pyelonephritis. *Casp J Intern Med*. 2018; 9(3): 290-5. doi: 10.22088/CJIM.9.3.290.
- 36.- Hsiao C Y, Yang H Y, Hsiao M C, Hung P H, Wang M C. Risk factors for development of acute kidney injury in patients with urinary tract infection. *PLoS One*. 2015; 10(7): e0133835. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0133835.
- 37.- Sqalli T H, Hamzaoui H, Guiard E, Noel L H, Fakhouri F. Severe renal failure in acute bacterial pyelonephritis: do not forget corticosteroids. *Saudi J Kidney Dis Transpl [Internet]*. 2010 [cited 2021 Dec 27];21(1):118-22. Available from: <https://www.sjkd.org/text.asp?2010/21/1/118/58785>.
- 38.- Nahar A, Akom M, Hanes D, Briglia A, Drachenberg CB, Weinman EJ. Pyelonephritis and acute renal failure. *Am J Med Sci*. 2004; 328(2): 121-3. doi: 10.1097/0000441-200408000-00009.
- 39.- McWilliam S J, Antoine D J, Smyth R L, Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol*. 2017; 32(11): 2015-25. doi: 10.1007/S00467-016-3533-Z.
- 40.- Mantan M, Jindal P, Kaushik S. Acute kidney injury in children treated with aminoglycosides. *Asian J Pediatr Nephrol*. 2018; 1(1): 21. doi: 10.4103/AJPN.AJPN_16_18.
- 41.- Sweileh W M. A prospective comparative study of gentamicin- and amikacin-induced nephrotoxicity in patients with normal baseline renal function. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009; 23(4): 515-20. doi: 10.1111/J.1472-8206.2009.00702.X.
- 42.- Alinejad S, Yousefichaijan P, Rezagholizamenjany M, Raffie Y, Kahbazi M, Arjmand A. Nephrotoxic effect of gentamicin and amikacin in neonates with infection. *Nephro-Urology Mon* 2018; 10(2): e58580. doi: 10.5812/numonthly.58580.
- 43.- Garinis A C, Kempf A, Tharpe A M, Weitkamp J H, McEvoy C, Steyger P S. Monitoring neonates for ototoxicity. *Int J Audiol*. 2018; 57(sup4): S41-8. doi: 10.1080/14992027.2017.1339130.
- 44.- Abdul-Aziz M H, Alffenaar J W C, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper. *Intensive Care Med*. 2020; 46(6): 1127-53. doi: 10.1007/S00134-020-06050-1.
- 45.- Karpman E, Kurzrock E A. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol*. 2004; 172(2): 448-53. doi: 10.1097/01.JU.0000130653.74548.D6.
- 46.- Serranti D, Montagnani C, Indolfi G, Chiappini E, Galli L, de Martino M. Antibiotic induced liver injury: what about

- children? *J Chemother.* 2013; 25(5): 255-72. doi: 10.1179/1973947813Y.0000000090.
- 47.- Muller A E, Verhaegh E M, Harbarth S, Mouton J W, Huttner A. Nitrofurantoin's efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(6): 355-62. doi: 10.1016/J.CMI.2016.08.003
- 48.- Uhari M, Nuutinen M, Turtinen J. Adverse reactions in children during long-term antimicrobial therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15(5): 404-8. doi: 10.1097/00006454-199605000-00005.
- 49.- Mattoo T K. Are prophylactic antibiotics indicated after a urinary tract infection? *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21(2): 203-6. doi: 10.1097/MOP.0B013E3283257D0F.