

## Infecciones adquiridas de las vías urinarias en niños con reflujo vesicoureteral que reciben tratamiento antibiótico profiláctico

Chi-Hui Cheng, MD<sup>a,b</sup>; Ming-Horng Tsai, MD<sup>c</sup>; Yhu-Chering Huang, MD, PhD<sup>d,e</sup>; Lin-Hui Su, MS<sup>e,f</sup>; Yong-Kwei Tsau, MD<sup>g</sup>; Chi-Jen Lin, MD<sup>a</sup>; Cheng-Hsun Chiu, MD, PhD<sup>d,e</sup>; y Tzou-Yien Lin, MD<sup>d,e</sup>

**OBJETIVO:** Examinar la resistencia antimicrobiana de las bacterias en las infecciones recurrentes de las vías urinarias en niños que recibieron profilaxis antibiótica a causa de un reflujo vesicoureteral primario.

**MÉTODOS:** Revisamos retrospectivamente los datos de los niños con reflujo vesicoureteral demostrado en 2 hospitales durante un período de seguimiento de 5 años. Los pacientes estaban recibiendo profilaxis con cotrimoxazol, cefalexina o cefaclor, o con una secuencia distinta de antibióticos (monoterapia alternante). Se registraron los datos demográficos, el grado de reflujo vesicoureteral, los antibióticos profilácticos prescritos y los resultados del antibiograma de la primera infección de las vías urinarias y de las infecciones urinarias intercurrentes.

**RESULTADOS:** Trescientos veinticuatro pacientes recibieron profilaxis antibiótica (109 con cotrimoxazol, 100 con cefalexina, 44 con cefaclor y 71 con monoterapia alternante) en uno de los hospitales, y 96 niños recibieron profilaxis con cotrimoxazol en el otro hospital. Las infecciones urinarias intercurrentes se produjeron en pacientes de ambos hospitales (20,4% y 25%, respectivamente). La infección por *Escherichia coli* fue significativamente menos habitual en los niños que recibían profilaxis antibiótica, comparado con sus episodios iniciales de infección de las vías urinarias, en ambos hospitales. Los niños que recibieron profilaxis con cefalosporina tuvieron más probabilidades de presentar un organismo productor de  $\beta$ -lactamasa de espectro ampliado en las infecciones

urinarias intercurrentes, comparado con los niños con profilaxis con cotrimoxazol. Al desarrollarse infecciones urinarias recurrentes en los niños con profilaxis con cefalosporina disminuyó la sensibilidad antimicrobiana a casi todos los antibióticos. El grado de disminución de la sensibilidad también fue intenso en la profilaxis con una secuencia de distintos antibióticos. Sin embargo, la sensibilidad antimicrobiana mostró la mínima disminución en los grupos de profilaxis con cotrimoxazol.

**CONCLUSIONES:** Los niños que recibieron profilaxis con cefalosporina tienen más probabilidades de mostrar bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro ampliado o patógenos urinarios resistentes a numerosos fármacos, aparte del *E. coli*, en las infecciones urinarias intercurrentes; por lo que estos antibióticos no son adecuados para su empleo profiláctico en pacientes con reflujo vesicoureteral. El cotrimoxazol sigue siendo el agente profiláctico preferido para el reflujo vesicoureteral.

El reflujo vesicoureteral (RVU), la más frecuente de las anomalías urológicas, tiene una tasa de prevalencia del 1% al 2% en los niños y suele tratarse inicialmente con una profilaxis antibiótica, a la espera de su resolución espontánea. El RVU puede aumentar el riesgo de repetidas pielonefritis<sup>1,2</sup>. La American Academy of Pediatrics recomienda realizar la cistouretrografía miccional o la cistografía isotópica en cuanto sea posible en los niños pequeños con infecciones febriles de las vías urinarias (IVU) y que los niños con RVU demostrable deben recibir profilaxis antimicrobiana<sup>1</sup>.

La combinación de trimetoprima con sulfametoxazol (cotrimoxazol) es uno de los 2 agentes antimicrobianos recomendados para la profilaxis de la IVU<sup>1,3,4</sup>. Sin embargo, cada vez es mayor la preocupación por la resistencia antibiótica de los patógenos urinarios tras el empleo de cotrimoxazol como agente profiláctico<sup>5,6</sup>. Ensayos realizados en Japón y Turquía demostraron que el tratamiento con dosis bajas de cefalosporinas podría disminuir el riesgo de IVU recurrente en los niños<sup>7,8</sup>. Estos resultados indican que las cefalosporinas pueden constituir una alternativa al tratamiento profiláctico. Muchos nefrólogos y urólogos pediátricos de Japón<sup>7</sup> y otros lugares, incluyendo Taiwán, han favorecido la profilaxis antibiótica con cefalosporinas por el RVU.

<sup>a</sup>Division of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, <sup>b</sup>Department of Pediatrics, and <sup>c</sup>Division of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Chang Gung Children's Hospital, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwán; <sup>d</sup>Graduate Institute of Clinical Medical Sciences, College of Medicine, and <sup>e</sup>College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwán; <sup>f</sup>Department of Clinical Pathology, Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwán; <sup>g</sup>Division of Pediatric Nephrology, Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital, Taipéi, Taiwán.

Los Dres. Cheng y Tsai contribuyeron por igual en este estudio.

Correspondencia: Yong-Kwei Tsau, MD, Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital, No. 7, Chung-Shan South Road, Taipéi 100, Taiwán.

Correo electrónico: tsauyk@ntu.edu.tw

Teóricamente, es de esperar que los agentes antimicrobianos satisfactorios para el tratamiento (amoxicilina, cefalexina y cefuroxima) induzcan resistencia en los bacilos gramnegativos, por sus características farmacocinéticas de absorción en el tracto gastrointestinal tras la administración oral<sup>3</sup>. Los organismos coliformes resistentes seleccionados en el tracto gastrointestinal tras la profilaxis antibiótica oral pueden causar infecciones resistentes, aunque las pruebas clínicas publicadas que confirmen esta hipótesis son escasas. Además, no sabemos que otros estudios pediátricos hayan demostrado las ventajas, o los riesgos relativos (RR), de desarrollar resistencia antibiótica con determinados antibióticos profilácticos. Por ello, investigamos los patógenos urinarios y la sensibilidad antimicrobiana asociada en los niños tratados en 2 hospitales por IVU contraída en la comunidad mientras recibían profilaxis por un VUR con distintos antibióticos.

## MÉTODOS

Este estudio retrospectivo fue realizado en 2 hospitales terciarios, el Chang Gung Children's Hospital (CGCH) y el National Taiwan University Hospital (NTUH), situados en el norte de Taiwán. Revisamos las historias clínicas entre 2001 y 2006 de todos los pacientes de hasta 15 años de edad sometidos en 2001-2002 a cistouretrografía miccional con un diagnóstico confirmado de RVU primario (según la clasificación del International Reflux Study Committee)<sup>4</sup> en cualquiera de los hospitales. Nos centramos en los niños que desarrollaron IVU intercurrente durante el período de profilaxis. Todos los pacientes diagnosticados de IVU intercurrente ingresaron con fiebre y urinocultivo positivo ( $> 10^5$  colonias por ml en muestras del chorro medio urinario o cualquier cantidad de bacterias en las muestras obtenidas mediante punciación suprapubiana). También se incluyó a algunos pacientes con IVU afebril y bacteriuria confirmada mediante punciación suprapubiana. Excluimos a los aislados si los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico ambulatorio (aparte del tratamiento profiláctico) o si los aislados se obtuvieron inmediatamente después de un ciclo de tratamiento de cualquier infección bacteriana.

La sensibilidad antibiótica se determinó aplicando técnicas estándar<sup>10</sup>. Los resultados intermedios se consideraron resistentes porque no se hubiera optado por estos antibióticos. Algunos organismos no se estudiaron de forma rutinaria frente a determinados antibióticos. En los enterococos, los resultados se registraron como resistentes a las cefalosporinas; en las Pseudomonas se consideró la resistencia a la cefazolina, la cefuroxima y la ceftriaxona. Se estudiaron sistemáticamente los organismos productores de  $\beta$ -lactamasa de espectro ampliado (BLAE), confirmándose los resultados según el método propuesto por el Clinical and Laboratory Standards Institute<sup>11</sup>.

Se registró la información médica de los pacientes, consistente en datos demográficos, RVU, resultados del urinocultivo, sensibilidad antibiótica de las IVU en el primer episodio y en infección intercurrente y los antibióticos profilácticos prescritos y la duración de su empleo. La política de la profilaxis antibiótica del RVU sólo difirió entre los 2 hospitales en el empleo de antibióticos. En el CGCH, la elección de los antibióticos, la duración del tratamiento antibiótico profiláctico y los cambios de antibiótico dependieron de las decisiones de distintos médicos, por lo que se agruparon los aislados según los regímenes antibióticos prescritos. En el NTUH, el cotrimoxazol fue el único agente antimicrobiano utilizado como profilaxis en el RVU, y el análisis de los datos se centró sólo en este antibiótico. Los comités de Ética aprobaron este estudio, para el que no fue necesario obtener el consentimiento informado.

Se utilizó un análisis de  $\chi^2$  o un *test* exacto de Fisher para evaluar las diferencias de las tasas de recurrencia entre los grupos y los cambios de la frecuencia de la resistencia bacteriana entre los grupos y los cambios de la frecuencia de la resistencia bacteriana en cada régimen. Se analizaron los cambios de las infecciones por *Escherichia coli* o por organismos productores de BLAE tanto en como entre los grupos, calculándose el RR y los

intervalos de confianza (IC) del 95%. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

Revisamos retrospectivamente las historias clínicas del hospital CGCH de 418 niños con RVU documentado que fueron tratados entre enero de 2001 y diciembre de 2002; 94 fueron excluidos por la pérdida de monitorización del seguimiento o por someterse a una intervención quirúrgica inmediatamente después de establecido el diagnóstico. En conjunto, 324 pacientes recibieron tratamiento antibiótico profiláctico durante  $\geq 3$  meses antes de la intervención quirúrgica o  $\geq 6$  meses sin intervención quirúrgica, y fueron incluidos. Los cambios en el tratamiento antibiótico profiláctico fueron atribuibles principalmente a los episodios de IVU intercurrentes, la disminución de los grados del reflujo en las cistouretrografías miccionales de seguimiento o los efectos secundarios adversos del antibiótico profiláctico inicial. Ciento nueve pacientes recibieron cotrimoxazol, 100 cefalexina, 44 cefaclor y 71 recibieron 2 o 3 tipos de antibióticos profilácticos de forma secuencial (monoterapia alternante). Durante el mismo período se seleccionó a 96 niños con los mismos criterios de entre 129 pacientes que recibieron profilaxis con cotrimoxazol en el NTUH, analizándose los datos de los 2 grupos.

En los niños del CGCH, la edad de inicio de la profilaxis antibiótica osciló entre 1 mes y 11 años (mediana: 8 meses; media: 18,8 meses). La media del período de seguimiento con la profilaxis antibiótica fue de  $19,5 \pm 13,2$  meses para cotrimoxazol,  $24,1 \pm 16,1$  meses para cefalexina,  $19,7 \pm 11,9$  meses para cefaclor,  $40,1 \pm 17,7$  meses para la monoterapia alternante y  $25,5 \pm 16,4$  meses para todos los pacientes. En los pacientes del NTUH, la edad de inicio de la profilaxis antibiótica osciló entre 0 y 56 meses (mediana: 5 meses; media: 10,9 meses). La media del período de seguimiento con profilaxis con cotrimoxazol fue de  $24,1 \pm 16,8$  meses.

La tabla 1 muestra los datos demográficos y la información clínica de cada una de las poblaciones del estudio. No se observó diferencia estadística en las tasas de recurrencia entre los 2 hospitales. Sin embargo, la tasa de recurrencia pareció ser mayor en los niños con profilaxis con cotrimoxazol en el CGCH ( $P = 0,007$ ), comparado con otros grupos de pacientes del CGCH. En el CGCH, 66 niños (20,4%) sufrieron 93 episodios de IVU recurrente. En el NTUH, 24 niños (25%) sufrieron 29 episodios de IVU recurrente.

La tabla 2 enumera los patógenos urinarios antes del inicio de la profilaxis antibiótica en los 2 hospitales. El organismo más frecuente fue *E. coli*. La tabla 3 muestra los patógenos urinarios de las IVU recurrentes en los pacientes que recibían profilaxis antibiótica. *E. coli* también fue el patógeno más habitual y fue responsable de más de la mitad de las ITU recurrentes. Los pacientes que recibían antibióticos profilácticos tuvieron más probabilidades de portar un patógeno distinto a *E. coli* en las IVU recurrentes, comparados con sus episodios iniciales de IVU, en ambos hospitales (CGCH: RR: 3,0; IC 95%: 2,1-4,3;  $P < 0,0001$ ; NTUH: RR: 2,3; IC 95%: 1,4-3,8;  $P = 0,003$ ). El aumento del riesgo de IVU recurrente con patógenos urinarios distintos a *E. coli* no fue distinto en los 2 hospitales. Sin embargo, los organismos productores de

TABLA 1. Aspectos demográficos y clínicos de los niños con RVU que reciben profilaxis antibiótica

	NTUH, cotrimoxazol (n = 96)	CGCH				Monoterapia alternante <sup>a</sup> (n = 71)
		Total (n = 324)	Cotrimoxazol (n = 109)	Cefalexina (n = 100)	Cefaclor (n = 44)	
Duración de la profilaxis antibiótica, n						
3-6 meses	15	96	39	39	18	0
6-12 meses	16	71	23	24	9	15
1-2 años	23	59	12	13	8	26
2-4 años	27	67	21	14	7	25
4-6 años	15	23	9	8	2	4
> 6 años	0	8	5	2	0	1
Duración total del tratamiento profiláctico (meses)	2.317	8.202	2.135	2.457	867	2.743
Sexo, n						
Niño	61	187	60	61	26	40
Niña	35	137	49	39	18	31
Grado de RVU, n						
> III	37	97	28	21	17	31
≤ III <sup>b</sup>	59	227	81	79	27	40
Episodios de IVU recurrente, n	29	93	37	22	12	22
Tasa de recurrencia, casos por 100 meses de tratamiento	1,25	1,13	1,73 <sup>c</sup>	0,90	1,38	0,80

CGCH: Chang Gung Children's Hospital; IVU: infecciones febres de las vías urinarias; NTUH: National Taiwan University Hospital; RVU: reflujo vesicoureteral.

<sup>a</sup>Indica los que recibieron una secuencia distinta de antibióticos.

<sup>b</sup>El RVU de grado elevado (grado > III) se definió como grado IV o V en uno o ambos costados.

<sup>c</sup>p = 0,007.

BLAE fueron ligeramente más habituales en los niños en el CGCH que en los del NTUH (15 frente a 3%; P = 0,1).

En el CGCH, los niños que recibían cefalexina o cefaclor tuvieron más probabilidades de portar organismos productores de BLAE y patógenos distintos a *E. coli*,

comparado con los niños que recibieron cotrimoxazol (cefalexina: RR: 9,8; IC 95%: 1,3-73,3; P = 0,005; cefaclor: RR: 2,9; IC 95%: 1,6-5,3; P < 0,0001). Este efecto de la cefalosporina sobre los organismos productores de BLAE y los patógenos distintos a *E. coli* siguió presente y dominante en los niños con monoterapia alternante que recibieron una secuencia de distintos antibióticos, como cotrimoxazol, cefalexina y cefaclor (P = 0,06 para cefalexina y P = 0,01 para cefaclor, comparado con cotrimoxazol). Al comparar los regímenes profilácticos con cefalosporina con la profilaxis con cotrimoxazol en el NTUH sólo se observó una mayor tasa de infecciones bacterianas productoras de BLAE (P = 0,016). Al comparar la profilaxis con cotrimoxazol en los 2 hospitales, los niños del NTUH tuvieron más probabilidades de mostrar patógenos urinarios distintos a *E. coli* (P = 0,022) pero no organismos productores de BLAE en las IVU recurrentes.

La tabla 4 resume la sensibilidad antibiótica de los organismos recuperados de la IVU inicial y las recurrentes en pacientes que recibieron distintos antibióticos profi-

TABLA 2. Patógenos urinarios de las IVU iniciales antes de la profilaxis antibiótica

	n (%)	
	NTUH	CGCH
Total	93	218
<i>Escherichia coli</i>	72 (77,5)	182 (83,5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (10,5)	13 (6)
<i>Proteus mirabilis</i>	4 (4,5)	11 (5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (3)	3 (1,5)
<i>Enterococcus</i> sp	4 (4,5)	2 (1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0)	2 (1)
Otros	0 (0)	5 (2)

CGCH: Chang Gung Children's Hospital; IVU: infecciones febres de las vías urinarias; NTUH: National Taiwan University Hospital.

TABLA 3. Patógenos urinarios de las IVU recurrentes durante la profilaxis antibiótica

	NTUH, cotrimoxazol	n (%)			
		Cotrimoxazol	Cefalexina	Cefaclor	Monoterapia alternante
Total	29	37	22	12	22
<i>Escherichia coli</i>	14 (48)	28 (76)	5 (23)	0 (0)	7 (32)
<i>Klebsiella</i> sp <sup>a</sup>	5 (17)	3 (8)	1 (4,5)	0 (0)	1 (4,5)
<i>Proteus</i> sp <sup>b</sup>	7 (24)	2 (5)	2 (9)	2 (17)	3 (14)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (3,5)	0 (0)	2 (9)	5 (42)	4 (18)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (3,5)	2 (5)	1 (4,5)	0 (0)	1 (4,5)
<i>Morganella morganii</i>	0 (0)	0 (0)	4 (18)	1 (8)	1 (4,5)
Productores de BLAE	1 (3,5)	1 (3)	6 (27)	3 (25)	4 (18)
<i>E. coli</i>	0 (0)	0 (0)	5 (23)	0 (0)	2 (9)
<i>Klebsiella</i> sp <sup>a</sup>	1 (3,5)	0 (0)	0 (0)	3 (25)	1 (4,5)
<i>Enterobacter cloacae</i>	0 (0)	1 (3)	1 (4,5)	0 (0)	1 (4,5)
Otros	0 (0)	1 (3)	1 (4,5)	1 (8)	1 (4,5)

BLAE: β-lactamasa de espectro ampliado; CGCH: Chang Gung Children's Hospital; IVU: infecciones febres de las vías urinarias; NTUH: National Taiwan University Hospital.

<sup>a</sup>Incluyendo *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*.

<sup>b</sup>Incluyendo *Proteus mirabilis* y *Proteus vulgaris*.

TABLA 4. Frecuencia de la resistencia a los antibióticos estudiados

	N.º sensibles/total (%)						
	NTUH		CGCH				
	IVU inicial (n = 93)	IVU tras profilaxis con cotrimoxazol (n = 29)	IVU inicial (n = 218)	IVU tras profilaxis con cotrimoxazol (n = 37)	IVU tras profilaxis con cefalexina (n = 22)	IVU tras profilaxis con cefaclor (n = 12)	IVU durante la monoterapia alternante (n = 22)
Ampicilina	13/93 (14)	2/29 (7)	49/217 (23)	5/36 (14)	2/20 (10)	0/12 (0)	0/19 <sup>a</sup> (0)
Cefazolina	63/93 (68)	16/29 (55)	168/218 (77)	26/37 (70)	3/21 <sup>b</sup> (14)	0/12 <sup>b</sup> (0)	6/21 <sup>b</sup> (29)
Cefuroxima	ND	ND	207/218 (95)	32/37 (86)	5/21 <sup>b</sup> (24)	0/12 <sup>b</sup> (0)	8/21 <sup>b</sup> (38)
Cefmetazona	84/93 (90)	26/29 (90)	ND	ND	ND	ND	ND
Ceftriaxona	ND	ND	212/218 (97)	34/37 (92)	12/21 <sup>b</sup> (57)	5/12 <sup>b</sup> (42)	10/21 <sup>b</sup> (48)
Cefotaxima	88/93 (95)	26/29 (90)	ND	ND	ND	ND	ND
Ceftazidima	89/93 (96)	27/29 (93)	108/112 (96)	28/32 (88)	9/19 <sup>b</sup> (47)	7/11 <sup>c</sup> (64)	10/16 <sup>b</sup> (63)
Gentamicina	85/93 (91)	21/29 <sup>a</sup> (72)	185/217 (85)	26/36 (72)	11/22 <sup>b</sup> (50)	9/12 (75)	11/19 <sup>d</sup> (58)
Amikacina	92/93 (99)	27/29 (93)	216/218 (99)	35/36 (97)	18/21 <sup>b</sup> (86)	10/12 <sup>d</sup> (83)	16/20 <sup>b</sup> (80)
Imipenem	93/93 (100)	29/29 (100)	124/124 (100)	33/33 (100)	18/18 (100)	9/9 (100)	13/14 (93)
Ciprofloxacino	86/93 (92)	24/29 (83)	209/217 (96)	31/36 <sup>b</sup> (86)	17/21 <sup>b</sup> (81)	12/12 (100)	13/19 <sup>b</sup> (68)
Trimetoprim- sulfisoxazol	49/93 (53)	1/29 <sup>b</sup> (3)	98/216 (45)	3/36 <sup>b</sup> (8)	5/18 (28)	1/7 (14)	5/17 (29)

CGCH: Chang Gung Children's Hospital; IVU: infecciones febres de las vías urinarias; ND: no disponible; NTUH: National Taiwan University Hospital.

<sup>a</sup>Disminución de sensibilidad comparado con los datos iniciales, p < 0,05.

<sup>b</sup>Disminución de sensibilidad comparado con los datos iniciales, p < 0,001.

<sup>c</sup>Disminución de sensibilidad comparado con los datos iniciales, p < 0,005.

<sup>d</sup>Disminución de sensibilidad comparado con los datos iniciales, p < 0,01.

lácticos. Durante el período de estudio, los patrones de la resistencia antibiótica en las IVU contraídas en la comunidad permanecieron sin cambios (datos no ofrecidos). En los niños que recibieron profilaxis con cefalosporina disminuyó la sensibilidad antimicrobiana a las cefalosporinas de cualquier generación, el ciprofloxacino, la gentamicina y la amikacina al desarrollarse una IVU recurrente. El grado de disminución de la sensibilidad fue el mismo incluso con un régimen de monoterapia alternante. Sin embargo, en los niños que recibieron profilaxis con cotrimoxazol en cualquiera de los hospitales, no disminuyó la sensibilidad antibiótica de los patógenos recurrentes a la mayoría de los antibióticos, excepto a cotrimoxazol, gentamicina y ciprofloxacino.

## ANÁLISIS

Nuestro estudio demostró la aparición de patógenos urinarios distintos a *E. coli* y grandes tasas de resistencia a diversos agentes antimicrobianos en las IVU recurrentes tras la recepción de antibióticos profilácticos por los niños. La primera IVU febril complicada en los niños estuvo causada por *E. coli* en ~70% al 90% de los casos<sup>12-15</sup>. Sin embargo, *E. coli* fue significativamente menos frecuente en las IVU recurrentes en los niños que recibieron antibióticos profilácticos en estudios anteriores<sup>5,15</sup>. Nuestro estudio confirmó este hallazgo en los niños que recibieron profilaxis con cotrimoxazol o con cefalosporina. La aparición de patógenos distintos a *E. coli* fue menos evidente en los niños que recibieron profilaxis con cotrimoxazol en el CGCH. Esta discrepancia en la profilaxis con cotrimoxazol podría explicarse por una mayor tasa de resistencia del *E. coli* al cotrimoxazol en la población inicial del CGCH (P = 0,019; datos no ofrecidos). Por lo tanto, en el NTUH, las cefalosporinas, el cotrimoxazol, o ambos, pueden ejercer una mayor presión de selección sobre los organismos coliformes, comparado con el cotrimoxazol en el CGCH. Esto también podría explicar una tasa de recurrencia algo mayor para los niños que recibieron profilaxis con cotrimoxazol en el CGCH. Los patógenos urinarios distintos a *E. coli* se selecciona-

ron en el tracto gastrointestinal mientras los niños recibían la profilaxis antibiótica. Algunos patógenos urinarios podrían haber provenido de los genitales externos, porque la profilaxis antibiótica no fue eficaz para disminuir la colonización bacteriana del prepucio<sup>16</sup>. La prevalencia de lactantes varones no circuncidados en las cohortes de Taiwán es elevada (W.M. Hsu y P.Y. Chang, comunicación personal) y, cuando fracasan los mecanismos que mantienen libres de infección a la vejiga y las vías urinarias altas, se puede desarrollar una IVU recurrente.

Estudios previos<sup>4,5,15</sup> sobre pacientes que utilizaron los antibióticos actualmente recomendados, como cotrimoxazol, nitrofurantoína y ácido nalidíxico, observaron mayor resistencia antibiótica en los pacientes que recibieron profilaxis antibiótica. Un estudio reciente<sup>17</sup> indicó también que la profilaxis antibiótica se asoció con un mayor riesgo de infecciones resistentes. En teoría, sean cuales sean los antibióticos profilácticos utilizados, la disminución de la sensibilidad antibiótica sólo se produciría al antibiótico profiláctico concreto al desarrollarse una IVU recurrente. En este estudio, la profilaxis con cotrimoxazol no disminuyó la sensibilidad antibiótica en los niños con profilaxis. No obstante, se observó la aparición de una amplia resistencia antibiótica durante la profilaxis con cefalosporinas. Al utilizar el cotrimoxazol de forma secuencial con las cefalosporinas, la disminución de la sensibilidad antibiótica fue tan evidente como la de los niños que recibieron profilaxis con cefalexina o cefaclor. Los informes anteriores revelaron varios factores de riesgo de aparición de organismos resistentes, incluyendo la exposición anterior a antibióticos<sup>5,18</sup>, el antecedente de IVU<sup>5,19</sup>, el tratamiento intrahospitalario de la IVU<sup>13,15</sup>, y las anomalías subyacentes del tracto genitourinario<sup>14,18</sup>. En este estudio, el antecedente de IVU y exposición antibiótica parece ser el factor predisponente.

La profilaxis con cotrimoxazol sigue siendo ideal, con un aumento mínimo de la resistencia antibiótica en las IVU recurrentes. Por el contrario, la profilaxis con cefalosporinas es relativamente menos adecuada, porque los antibióticos podrían influir sobre la sensibilidad de las cefalosporinas de cualquier generación y el daño colate-

ral podría incluso ampliarse a otros agentes, como los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas. Además, el estudio actual demostró que una gran cantidad de IVU recurrentes estuvo causada por los organismos productores de BLAE al prescribir una cefalosporina. La aparición de organismos productores de BLAE aumenta la dificultad de escoger el tratamiento antibiótico adecuado, porque muchos estudios han demostrado una gran tasa de resistencias cruzadas a las fluoroquinolonas, el cotrimoxazol y la amoxicilina-clavulánico en estos organismos resistentes<sup>20</sup>. Por lo tanto, no se recomienda la profilaxis con cefalosporinas, bien como elección única de profilaxis para el RVU, bien como secuencia de antibióticos.

La observación del desarrollo de resistencia tras el empleo de antibióticos profilácticos en los niños debe estudiarse con mayor detenimiento. Este fenómeno se había observado anteriormente<sup>5,15</sup>. Pueden intervenir varios mecanismos. La presión de selección antibiótica modifica la flora bacteriana del paciente; sólo las bacterias con resistencia intrínseca o que se han hecho resistentes al fármaco prescrito pueden sobrevivir en el tracto gastrointestinal. Como la exposición a los antibióticos es el principal mecanismo de desarrollo de resistencia<sup>21</sup>, los niños que reciben una secuencia de distintos antibióticos para la profilaxis probablemente desarrollarán una amplia resistencia antibiótica. Los estudios anteriores indicaron que la resistencia a cotrimoxazol podría estar asociada con la resistencia a otros agentes no relacionados farmacológicamente, como la ampicilina, la gentamicina y las cefalosporinas de primera generación<sup>18,22</sup>. Esto también podría explicar el hallazgo de la resistencia a gentamicina, ciprofloxacino, o a ambos fármacos, en los pacientes que estaban recibiendo profilaxis con cotrimoxazol.

Este estudio retrospectivo tiene varias limitaciones, como las historias clínicas/informes de 2 hospitales distintos, las diferencias de las prácticas de los médicos, el riesgo de sesgo de selección (incluyendo la disfunción miccional) y las distintas duraciones de la monitorización de seguimiento. Sin embargo, no es probable que estas debilidades sean factores mayores que influyan sobre los datos o produzcan los distintos patrones de resistencia antibiótica. No obstante, la confirmación de los hallazgos de este estudio retrospectivo requiere de investigaciones prospectivas.

## CONCLUSIONES

Este estudio ofrece pruebas en apoyo de la actual recomendación de que el cotrimoxazol es adecuado para la profilaxis y que las cefalosporinas no lo son. Los niños que reciben cefalosporinas de primera o segunda generación como antibióticos profilácticos tienen más probabilidades de infectarse con un organismo productor de BLAE o con un patógeno urinario distinto a *E. coli*. Aunque la prevalencia de resistencia endémica en la flora gramnegativa está aumentando, el cotrimoxazol sigue siendo el agente profiláctico preferido en el RVU.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics*. 1999;103(4):843-52.
2. Wald E. Urinary tract infections in infants and children: a comprehensive overview. *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(1):85-8.
3. Wald ER. Vesicoureteral reflux: the role of antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2006;117(3):919-22.
4. Smellie JM, Gruneberg RN, Leakey A, Atkin WS. Long-term low-dose co-trimoxazole in prophylaxis of childhood urinary tract infection: clinical aspects. *Br Med J*. 1976; 2(6029):203-6.
5. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(10):924-8.
6. Murray BE, Rensimer ER, DuPont HL. Emergence of high-level trimethoprim resistance in fecal *Escherichia coli* during oral administration of trimethoprim or trimethoprim-sulfamethoxazole. *N Engl J Med*. 1982;306(3):130-5.
7. Kaneko K, Ohtomo Y, Shimizu T, Yamashiro Y, Yamataka A, Miyano T. Antibiotic prophylaxis by low-dose cefaclor in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(5):468-70.
8. Belet N, Ilek I, Belet U, Sunter AT, Kucukoduk S. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole, cephadroxil and cefprozil as prophylaxis for recurrent urinary tract infections in children. *J Chemother*. 2004;16(1):77-81.
9. International Reflux Study Committee. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux. *Pediatrics*. 1981;67(3):392-400.
10. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol*. 1966;45(4):493-6.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 13th Informational Supplement. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2003. National Committee for Clinical Laboratory Standards Document M100-S13 (M7).
12. Silva JMP, Santos Diniz JS, Marino VSP, et al. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral re-flux. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(7):981-8.
13. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 2003;88(3):215-8.
14. Ladhan S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Arch Dis Child*. 2003;88(5):444-5.
15. Ashkenazi S, Even-Tov S, Samra Z, Dinari G. Uropathogens of various childhood populations and their antibiotic susceptibility. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10(10):742-6.
16. Cascio S, Colboun E, Puri P. Bacterial colonization of the prepuce in boys with vesicoureteral reflux who receive antibiotic prophylaxis. *J Pediatr*. 2001;139(1):160-2.
17. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*. 2007;298(2):179-86.
18. Allen UD, MacDonald N, Fuite L, Chan F, Stephens D. Risk factors for resistance to "first-line" antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children. *CMAJ*. 1999;160(10):1436-40.
19. Sotto A, De Boever CM, Fabbro-Peray P, Gouby A, Sirot D, Jourdan J. Risk factors for antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: a prospective study. *J Clin Microbiol*. 2001;39(2):438-44.
20. Graffunder EM, Preston KE, Evans AM, Venezia RA. Risk factors associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing organisms at a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(1):139-45.
21. De Man P, Verhoeven BAN, Verbrugh HA, Vos MC, Van den Anker JN. An antibiotic policy to prevent emergence of resistant bacilli. *Lancet*. 2000;355(9208):973-8.
22. Howard AJ, Magee JT, Fitzgerald KA, Dunstan FDJ. Factors associated with antibiotic resistance in coliform organisms from community urinary tract infection in Wales. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(3):305-13.