Guía de práctica clínica

Cistitis no complicada en la niña

Guía Multidisciplinar de Práctica Clínica Avalada Científicamente por la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

Zambon

Zambon

Zambon, S.A.
C/ Maresme, 5
Pol. Industrial Can Bernades Subirà
08130 – Sta. Perpetua de Mogoda (Barcelona)

Impreso por: iGRAFIC
Depósito Legal: B-49.804-2008

Reservados todos los derechos.
Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, copiada o transmitida de cualquier forma, ni por cualquier medio electrónico, mecánico, fotocopias o de otro tipo, sin el permiso por escrito de los propietarios del Copyright.

Guía de práctica clínica

Cistitis no complicada en la niña

Guía Multidisciplinar de Práctica Clínica
Avalada Científicamente por la
Sociedad Española de Infectología Pediátrica

Índice

1 Introducción 5
1.1 Justificación 5
1.2 Objetivos de la guía 5
1.3 Usuarios diana 5
1.4 Pacientes diana 5

2 Metodología 7
2.1 Equipo de desarrollo de la guía (EDG) 7
2.2 Documentalista 7
2.3 Declaración de conflicto de interés 7
2.4 Revisión de la literatura 7
2.5 Desarrollo del contenido 8
2.6 Niveles de evidencia y grado de las recomendaciones 8
2.7 Procedimiento de difusión y actualización de la guía 8

3 Infecciones no complicadas del tractourinario bajo en la niña 11
3.1 Definiciones. Generalidades. Tipos de Cistitis. 11
3.2 Epidemiología 11
3.3 Etiología 12
3.4 Patogenía de la ITUs 12
3.5 Clínica 14

4 Criterios diagnósticos 15
4.1 Diagnóstico de la cistitis 15
4.2. Árbol de toma de decisiones 17
4.3 Criterios de derivación a atención especializada 18

5 Tratamiento 19
5.1 Introducción 19
5.2 Cual es la realidad de nuestro entorno en cuanto a resistencias bacterianas 19
5.3 Recomendaciones terapéuticas 21
5.4 Cual es la realidad de nuestro entorno en cuanto a fármacos, presentaciones y coste e indicaciones y pautas posológicas aceptadas 22

6 Recomendación final en el tratamiento de la Cistitis no complicada en la niña 23
6.1. Recomendaciones finales 23

7 Educación sanitaria 25
7.1 Pautas a seguir por la niña 25
7.2 Instrucciones para la recogida de orina 25

8 Bibliografía 27

1. Introducción

1.1 Justificación

Las infecciones del tracto urinario (ITU) en pediatría constituyen después de las respiratorias y las gastrointestinales el tercer grupo de infecciones más frecuentes en la edad infantil (1).

Es una infección que afecta con mayor frecuencia a las niñas (2) y puede ir asociada a alteraciones o malformaciones en el tracto urinario (3). Así mismo, en un reciente estudio se refiere una tasa de recidiva para esta infección de un 7,8% en niñas de hasta 7 años (4).

A diferencia de lo que ocurre en la mujer adulta, las ITU en pediatría tiene un riesgo mayor de producir complicaciones (5), y por esta razón es muy importante una correcta estrategia terapéutica y tener un buen conocimiento sobre las causas que pueden favorecerlas, así como los microorganismos aislados con más frecuencia y sus patrones de resistencia.

En los estudios efectuados en adultos se ha comprobado que existe variabilidad en la tasa de resistencia a los antibióticos entre las distintas comunidades autónomas españolas (6) y no se prevé que hayan grandes diferencias en el ámbito pediátrico (7,8). En consecuencia, para realizar un tratamiento antibiótico correcto, este debe estar basado en el conocimiento de las bacterias que más frecuentemente causan la cistitis y su susceptibilidad a los antibióticos más utilizados en la comunidad para su tratamiento con estas informaciones se podrá recomendar el tratamiento empírico más adecuado.

De ello surge la conveniencia de crear un documento que facilite el abordaje de las cistitis en la niña.

1.2 Objetivos de la guía

Tabla 1: Objetivos de la guía de práctica clínica (GPC) de infecciones no complicadas del tracto urinario bajo en la niña

1	Unificar criterios, a nivel nacional, en las recomendaciones terapéuticas de las infecciones urinarias no complicadas de las vías bajas (cistitis) en la niña.
2	Disponer de una guía de tratamiento empírico de las cistitis en las niñas, avalada por distintas sociedades médicas.
3	Contribuir a reducir la variabilidad de la práctica clínica en una patología tan extendida y con afectación de un gran número de pacientes de diversas edades.
4	Proporcionar elementos de concienciación para que los tratamientos se realicen de la forma más adecuada posible por parte de los profesionales.
5	Contribuir al uso adecuado y seguro de los antibióticos, y consecuentemente al uso eficiente de los mismos, evitando tratamientos incorrectos y la aparición de resistencias innecesarias.
6	Establecer claramente los criterios de derivación de las pacientes con potenciales complicaciones.
7	Dar continuidad a la GPC de la cistitis no complicada en la mujer cuyo límite inferior de edad para su aplicación es niñas de 14 si tienen actividad sexual o 16 años en casos de que no la tengan.

1.3 Usuarios diana

Todo profesional médico que diagnostique o trate cistitis de la niña: pediatras, médicos de familia, cirujanos pediátricos, urólogos, ginecólogos y especialistas en enfermedades infecciosas.

1.4 Pacientes diana

1.4.1 Criterios de inclusión

El paciente diana es toda niña afecta de cistitis, definida como aquella infección urinaria que ocurre

en personas que tienen un tracto urinario normal, sin alteraciones anatómicas, sin historia reciente de instrumentación (cateterización, uretrocistoscopia) y cuyos síntomas se presentan confinados en la uretra y la vejiga. Las pacientes diana presentan una edad comprendida entre los 2 y los 14 años si es sexualmente activa o los 16 años si no lo es. Se han tenido en cuenta estos límites de edad ya que en edades inferiores a 2 años es a menudo difícil diferenciar una cistitis de una pielonefritis y para edades superiores ya se dispone de la GPC de la cistitis no complicada en la mujer.

Esta GPC tiene como paciente objetivo la niña entre 2 años y 14 años si es sexualmente activa o 16 años ni no lo es, con cistitis que presenta un tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas y que presenta una sintomatología confinada en la vejiga.

1.4.2 Criterios de exclusión

Se excluyen como población diana de esta GPC a aquellas niñas cuya situación clínica supone un riesgo importante de complicación o hace más difícil su tratamiento debido a la presencia de alguna de las siguientes circunstancias:

_ Catéter urinario permanente
_ Obstrucción urinaria
_ Vejiga neurógena
_ Reflujo vesicoureteral
_ Anomalía anatómica del tracto genito-urinario
_ Manipulación urológica reciente
_ Insuficiencia renal
_ Inmunodepresión
_ Litiasis renal
_ Antecedentes de infección por microorganismos multiresistentes
_ Trasplante
_ Neoplasias avanzadas

2. Metodología

2.1 Equipo de desarrollo de la guía (EDG)

- Dr. Joan Costa i Pages. Jefe de Servicio de Farmacología Clínica. *Hospital Universitario Germans Trias i Pujol*. Badalona. Profesor titular de farmacología. Universidad Autónoma de Barcelona.
- Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo-de-Liria. Unidad de Enfermedades infecciosas e Inmunología Clínica. Jefe de Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona). Profesor titular de Pediatría, Universidad Autónoma de Barcelona.
- Dr. Victor M. García Nieto. Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria de Santa Cruz de Tenerife.

Los miembros del EDG provienen de diferentes ámbitos médicos relacionados con la patología objeto de esta Guía como son farmacología clínica, enfermedades infecciosas pediátricas y nefrología pediátrica y pertenecen a diferentes sociedades científicas involucradas en la asistencia pediátrica. Así mismo han contemplado minimizar el posible impacto que las propuestas diagnósticas o terapéuticas pudieran causar en la niña, y para ello también han tenido en cuenta valoraciones o consideraciones de otros colectivos sanitarios involucrados como enfermería. Todo ello permite aportar una visión multidisciplinar a esta Guía.

2.2 Documentalista

Ascensió Zubiri Fernández
Biblioteca Hospital del Mar/IMAS. Barcelona

2.3 Declaración de conflicto de interés

Esta guía de práctica clínica ha contado con la financiación externa de Laboratorios Zambon. Los patrocinadores no han influido en su elaboración. Todos los participantes en la elaboración de esta GPC han declarado la ausencia de conflictos de intereses.

2.4 Revisión de la literatura

2.4.1 Fuentes consultadas

Para la realización de la búsqueda bibliográfica se contó con la colaboración de una documentalista independiente, quien realizó una búsqueda sistemática en diversas fuentes, según una estrategia diseñada previamente para la realización de la revisión sistemática. En una primera etapa las búsquedas fueron restringidas a revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica. Los criterios de inclusión fueron niñas con cistitis no complicada, y los términos de búsqueda utilizados fueron “urinary tract infections”, “lower urinary tract infections” y “practice guidelines”, seleccionados del diccionario de terminología MeSH.

Con la búsqueda en la base de datos MEDLINE por el término “urinary tract infections” se recuperaron 39729 citas, y por “practice guidelines” se recuperaron 60319 citas. De la combinación de ambos términos mediante el operador boleano “and” se obtuvieron 330 citas. De las cuales 80 se ceñían específicamente a niños o adolescentes entre los 2 y 18 años.

Se seleccionaron los recursos de Internet específicos o conocidos de búsqueda de guías de práctica clínica:

- *Nacional Guideline Clearinghouse*
- *CMA Infobase*
- *Nelh Guidelines Finder*
- *GAC Guidelines*
- *Guía Salud*
- *Fisterra*
- *New Zealand Guidelines*
- *Scottish Clinical Guidelines*

Se realizó una búsqueda de guías de práctica clínica publicadas por sociedades científicas e instituciones, además de acceder a bases de datos de uso restringido (MD Consult) y fuentes de datos secundarias (TRIP). Se utilizó también la base de datos de revisiones sistemáticas de la Cochrane.

Se hizo una revisión manual de las publicaciones seleccionadas y se consultaron dirigidamente las citas bibliográficas del apartado de bibliografía que parecieron relevantes entre las referenciadas en las publicaciones revisadas. La selección de artículos y materiales a incluir fue realizada por dos personas de manera independiente, y se estudiaron y valoraron las referencias relevantes de los diferentes documentos que se fueron obteniendo durante el desarrollo de esta GPC.

Tabla 2: Fuentes consultadas más destacadas

AHQR Agency for Health Research and Quality	www.ahrq.gov
Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE)	www.agreecollaboration.org
Base de datos Cochrane de revisions sistemáticas	www.cochrane.org
CMA Infobase	www.cma.ca
Directorio de guías clínicas en español – FISTERRA	www.fisterra.com
GuiaSalud	www.guiasalud.es
Guidelines Advisory Committe-(GAC) Guidelines	gacguidelines.ca
Instituto Nacional de Estadística (España)	www.ine.es
MD Consult	www.show.scot.nhs.uk/index/aspx
Medline – PubMed	www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
National Guideline Clearinghouse	www.guidelines.gov
NeLH Guidelines Finder	www.library.nhs.uk
New Zealand Guidelines Group	www.nzgg.org.nz
PRODIGY Knowledge – NHS Clinical Knowledge Summaries	cls.library.nhs.uk
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	www.sign.ac.uk
TRIP Database	www.tripdatabase.com
Otras	Consultar bibliografía

Así mismo, se procedió a recuperar, en una segunda fase, aquellos artículos y documentos relevantes para el desarrollo de los diferentes apartados de esta GPC.

2.5 Desarrollo del contenido

Cada uno de los miembros del EDG participó en el diseño de la estructura de ésta así como en el desarrollo del contenido. Se realizaron reuniones entre los miembros del EDG, en las cuales se discutieron los puntos clave y se consensuaron los planteamientos presentados en la Guía.

2.6 Niveles de evidencia y grado de las recomendaciones

Revisando la documentación existente en España, se detectó una gran diferencia a la hora de evaluar y clasificar la evidencia, encontrándose múltiples formas de interpretar los grados de evidencia: en el Servicio Vasco de Salud - Osakidetza se utiliza la clasificación SIGN, en el *Institut Català de la Salut* la clasificación de la *Agency of Healthcare Research and Quality (AHQR)*, en otros la clasificación del *Centre for Evidence-Based Medicine* de Oxford, etc.
Aunque se está trabajando para desarrollar un sistema homogéneo para la gradación de la evidencia (el sistema GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group*) éste no está validado al cierre de esta GPC, por lo que finalmente se decidió utilizar la clasificación de la AHQR, utilizada por la Asociación Europea de Urología para el desarrollo de su guía *The management of urinary and male genital tract infections*.
Esta clasificación se resume en las tablas 3 y 4.

2.7 Procedimiento de difusión y actualización de la guía

Con el fin de alcanzar el máximo grado de cumplimiento de los objetivos de esta GPC, así como contribuir a alcanzar las mayores cotas de calidad en la práctica asistencial en torno a las infecciones no complicadas del tracto urinario bajo en la niña, la difusión de esta Guía se efectuará a través de las Webs de las Sociedades Científicas que la avalen. Se enviarán la misma a Guía Salud para su posible inclusión en el Sistema Nacional de Salud.

Esta GPC sobre infecciones no complicadas del tracto urinario bajo en la niña, editada en 2008, será

revisada en el año 2010 o con anterioridad, si existiera nueva evidencia científica disponible. Cualquier modificación durante este periodo de tiempo quedará reflejada en el formato electrónico consultable en las páginas Web de las sociedades médicas que avalen esta guía.

Tabla 3: Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible

Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado aleatorio
IIa	La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede al menos de un estudio casi experimental, bien diseñar
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Tabla 4: Grados de recomendación

A	Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación
B	Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso
X	Existe evidencia de riesgo para esta intervención

3. Infecciones no complicadas del tracto urinario bajo en la niña

3.1 Definiciones. Generalidades.Tipos de Cistitis.

La cistitis se define como la inflamación de la vejiga urinaria secundaria a cualquier causa. Es relativamente frecuente y afecta a ambos sexos y en todas las edades.

Tabla 5: Definiciones

	Clínica	Microbiología
Cistitis Aguda	Síntomas característicos de inflamación de las vías urinarias bajas: disuria, dolor a la micción, polaquiuria, urgencia miccional, dolor suprapúbico, en ausencia de fiebre o con febrícula, y dolor lumbar.	Bacteriuria significativa: aislamiento bacteriano igual o superior a 10^5 UFC/ml en orina obtenida de micción limpia (mitad de la micción)

Las cistitis pueden dividirse, básicamente, en formas agudas y crónicas. Las agudas son más frecuentes, especialmente en la infancia y, sobre todo, las de origen bacteriano.

Así mismo, además de éstas, podemos encontrarnos con otros tipos de cistitis. Cuando un componente hemorrágico está presente, se denomina **cistitis hemorrágica.** Por el contrario, en los casos en los que se acumula una cantidad grande de exudado supurativo de la mucosa, se denomina **cistitis supurativa**. Cuando existen áreas grandes de ulceración de la mucosa acompañando a la cistitis, se aplica el término de **cistitis ulcerativa**.

La **cistitis química** se produce en ausencia de microorganismos. En pediatría, la causa más frecuente de esta variedad está producida por la ciclofosfamida (9,10).

Otra variedad, en la que no se involucran agentes infecciosos, es la **cistitis por radiación** (11). Puede producirse en el tratamiento de tumores pélvicos como el carcinoma rectal.

La **cistitis intersticial** ocurre, preferentemente, en mujeres de mediana edad aunque, también, se han descrito casos en niños (12,13). Cursa con urgencia miccional crónica, polaquiuria y dolor durante la micción, en ausencia de infección bacteriana. Se acompaña de leucocituria estéril. Se han descrito casos de cistitis intersticial en niños con enfermedad granulomatosa crónica (14) y con lupus eritematoso diseminado (puede asociarse a hidronefrosis) (15).

La **cistitis eosinofílica** es otra forma rara de cistitis que puede afectar tanto a niños (16,17) como a adultos. Son factores predisponentes los antecedentes de asma, alergia y de gastroenteritis eosinofílica. La biopsia vesical muestra una pancistitis y existe una presencia de eosinófilos entre las células inflamatorias. Algunos autores consideran a la cistitis eosinofílica como una forma moderada de cistitis intersticial.

3.2 Epidemiología

La incidencia de ITU es mas elevada en el primer año de la vida para todos los niños (1%), pero decrece substancialmente en los varones después del periodo de lactante. Se ha estimado que la prevalencia de ITU en niños febriles con menos de 24 meses de edad es del 7%. Asimismo, se ha calculado que la prevalencia de ITU (febril y afebril) en una población de edad inferior a los 19 años con síntomas referidos al tracto urinario es del orden del 7,8% (18).

En un estudio realizado en población sueca, Hellström et al. comunicaron una tasa de incidencia acumulada de ITU, a la edad de 7 años (n= 3553 niños), de 8.4% en niñas y de 1,7% en niños (19). Esa frecuencia observada supone más de dos veces la descrita por Winberg en los años 60, que se estimó en 2,8% en niñas y en 0,7% en niños (20). No obstante, esas cifras contrastan con la descrita en niños afectos de hipercalciuria idiopática en los que es mucho mas elevada, entre 13 y 48,9% (21,22).

En la mayoría de los trabajos relativos a la incidencia de ITU en la infancia no se separa, habitualmente, la localización de la infección. No obstante, esa información puede recogerse en un trabajo citado más arriba y firmado por Hellström et al. (19). Así, en niñas, la frecuencia de pielonefritis fue de 2,7%, la de cistitis de 3,4%, la de ITU de localización no especificada de 1,7% y la de bacteriuria asintomática de 0,6%. En cambio, en los varones, la frecuencia de pielonefritis fue de 1% frente al 0,3% de los casos de cistitis (19).
La tasa de recurrencias en niñas es alta. El 30% tiene una nueva infección en el siguiente año y el 50% en los siguientes cinco años. La tasa de recurrencia en varones es más baja, del orden de 15 a 20%. Después del año de edad, los varones tienen pocas recurrencias y las infecciones de repetición son inusuales (20).

3.3 Etiología

Escherichia coli es el patógeno que causa la mayoría de las cistitis agudas en la infancia. En la tabla 6 podemos observar las bacterias más habituales causantes de ITU en nuestro medio (6,23,24,25,26). Otros patógenos ocasionales, en orden decreciente de incidencia, son *Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Enterococus* sp. *Enterobacter* sp, *Staphylococcus saprophyticus, Pseudomonas aeruginosa y Citrobacter* sp

La identificación en el laboratorio de *Staphylococcus saprophyticus* es importante porque estos estafilococos coagulasa-negativos son verdaderos patógenos urinarios (27). Entre adolescentes con disuria y leucocituria pero con un urocultivo estándar negativo, condición conocida como síndrome uretral agudo, los agentes etiológicos pueden ser *Chlamydia trachomatis* (28) y *Ureaplasma urealyticum* (29).

Tabla 6: Especies bacterianas aisladas con mayor frecuencia % en infecciones del tracto urinario no complicadas en España

Especie o género	Andreu (6) 2006 (a)	Ochoa (23) 1995-2001	Hernandez (24) 1995-2000	Martinez (25) 1995-1999	Diaz Diaz (26) 1992-1993
Gram -					
Escherichia Coli	69,7	68	76	57	70
Proteus mirabilis	15,9	6,2	9	--	--
Klebsiella pneumoniae	5,8	--	4	--	--
Enterobacter spp.	--	3	3	--	2
Pseudomona aeu.	1,7	4,2	3	8	2
Gram +					
Enterococcus spp.	5,9	--	--	11	7,3
Staphilococcus saprophyticus	2,5	--	--	--	--
Proteus spp.	--	--	--	--	15,6

(a) Subanálisis de la muestra de niñas 2-16 años. Resultados no publicados. Estudio Global publicado en 2008

3.4 Patogenía de la ITUs

El aparato urinario normal es estéril. Las bacterias uropatógenas proceden de la flora fecal y del área perineal. En la mayoría de los casos de ITU, los gérmenes de la flora intestinal de la niña penetran en el tracto urinario a través de la uretra. Los factores de virulencia bacteriana y la susceptibilidad del huésped, deciden lo que ocurre posteriormente. Si los microorganismos superan a los mecanismos de defensa vesicales, entonces, pueden lograr colonizar el sistema pielocalicial y el intersticio renales.

Cada vez se acepta más que existe una predisposición individual y genética a padecer infecciones urinarias. Estos niños predispuestos se defenderían de forma deficiente de las bacterias gramnegativas, especialmente de *Escherichia coli*. Según esa capacidad defensiva y la virulencia bacteriana se manifestará uno entre los tres posibles espectros de la relación huésped-bacteria, pielonefritis, cististis o bacteriuria asintomática.

3.4.1. Los mecanismos de defensa vesicales

La orina es un excelente medio para el crecimiento bacteriano. Cuando las bacterias alcanzan la vejiga, se multiplican fácilmente a menos que sean eliminadas por los mecanismos de defensa corporales. La vejiga normal es resistente a la infección. Esta resistencia es proporcionada por, al menos, dos mecanismos, la eliminación de las bacterias vesicales mediante el vaciado vesical y su destrucción por las células epiteliales y los leucocitos (30). Las bacterias son "lavadas" de la vejiga urinaria mediante micciones repetidas. En animales de experimentación, más del 99,9% de las bacterias introducidas son eliminadas mediante la micción (31). Aunque la mayoría de las bacterias son aclaradas por el proceso de vaciado, algunas de ellas pueden permanecer en la "película" de orina que queda pegada al epitelio vesical. Estos microorganismos son eliminados por la actividad antibacteriana de la pared vesical. La naturaleza de esta actividad no es bien conocida. Sin embargo, se sabe que en niños normales, las bacterias adheridas a las células uroteliales son eliminadas al cabo de 15 minutos (32). Seguramente, se debe a la acción protectora de la proteína de Tamm-Horsfall (33,34) y al efecto bactericida de los antibióticos naturales, catelicidina (35) y ß-defensina-1 (36).

Los trastornos de la función vesical que favorecen un vaciado incompleto de la vejiga con orina residual resultante, favorecen la instauración de las infecciones urinarias, generalmente, de repetición. El vaciado incompleto de la vejiga favorece el éstasis de orina y un incremento de la concentración de bacterias. Este vaciado incompleto puede estar producido por una obstrucción del flujo urinario vesical que puede ser originado por diversas condiciones, tales como vejiga neurógena, estenosis uretral, divertículos vesicales y disinergia detrusoesfinteriana. Así, alrededor de la mitad de las niñas con bacteriuria asintomática tienen más de 5 ml. de orina residual (37). Éstas, presentan una tasa de recurrencia del 75% durante un año, comparado con el 17% propio de aquellas cuyo residuo está situado entre 0 y 5 ml. Además, se ha descrito que más de la mitad de los niños con cistitis aguda tienen orina residual tanto en el momento de la infección como seis meses después (38). Esto sugiere que la incapacidad para vaciar la vejiga es un defecto propio de estos niños y no es secundario a las toxinas bacterianas.

3.4.2. Los factores bacterianos

A finales de los años 50 se documentó, por primera vez, la vía más frecuente en la producción de las ITU en ausencia de reflujo u obstrucción, la vía ascendente. Para producir una ITU, las bacterias necesitan adherirse a los tejidos correspondientes. Se ha comprobado que la capacidad de adhesión de *E. coli* a las células de la vejiga es muy superior a la de *Streptococcus pyogenes*, y a la inversa con respecto a las células de la boca (39).

En 1978, Svanborg Edén y Hansson publicaron que los pili o fimbrias de *Escherichia coli* eran los posibles mediadores necesarios para adherirse a las células epiteliales del tracto urinario (40). A principios de los 80, empezó a desarrollarse el concepto de que las bacterias se adherían a las células del urotelio porque éstas eran portadoras de unos receptores específicos que, además, estaban presentes en los hematíes. Así, se comprobó que según el tipo de cepa de *E. coli*, se podía producir una hemaglutinación que era sensible a manosa (MSHA) o que no se afectaba por la misma (MRHA) (41). Las cepas con hemaglutinación del tipo MRHA estaban más presentes en las pielonefritis (77%) que en las cistitis (35%) y las bacteriurias asintomáticas (18%). La representación más importante de las cepas con hemaglutinación del tipo MSHA se establecía en las cistitis (34%) y era casi inapreciable en las pielonefritis (5%) (41).

La similitud entre los hematíes y las células del urotelio se afianzó al descubrir un proteína común (caracteriza el grupo sanguíneo P) a la que se adherían las fimbrias denominadas, por ello, fimbrias-P. Pues bien, la presencia de cepas de *Escherichia coli* con fimbrias P era mucho más importante en los casos de pielonefritis (91%) que en los de cistitis (19%) o de bacteriuria sintomática (14%) (42).

Todas estas experiencias demostraron que la magnitud de la infección o la colonización del urotelio depende, además de los factores de susceptibilidad del huésped, de la capacidad infectiva (virulencia) de las cepas implicadas.

Un paso adelante se dio cuando se demostró que las fimbrias P codificadas por un grupo de 11 genes (pap gene cluster) son portadoras de una adhesina específica que se conecta a sus receptores específicos del urotelio *[Gal(_1-4)Gal-specific PapG adhesin]* y es esencial en la patogenia de la infección renal humana (43). Se demostró que la cepa DS17 causante de pielonefritis expresa la fimbrias P. En cambio, una cepa mutante, DS17-8, que expresa las fimbrias P aunque con una delección en el gen PapG, era incapaz de adherirse al tejido renal (43).

La cepa de *E. coli* 83972 fue aislada, originalmente, a

partir de la orina de una niña que había sido portadora de una bacteriuria asintomática durante tres años. Recientemente, se ha caracterizado que esa cepa presenta mutaciones en el *foc gene cluster* que codifica las fimbrias F1C por lo que no son expresadas y las bacterias no pueden adherirse al urotelio (44).
Recientemente se ha descrito un mecanismo plausible para explicar las ITU de repetición, especialmente, las cistitis. El *E. coli* uropatógeno invade y se replica en el urotelio de la vejiga y puede formar nichos bacterianos intracelulares (IBCs), también llamados reservorios quiescentes intracelulares (QIRs) (45,46). Estos reservorios se localizan en los endosomas (Lamp1) del epitelio de la vejiga urinaria. Estas bacterias adoptan una morfología filamentosa y forman un reservorio en el que se protegen tanto de los antibióticos intracelulares como de la vigilancia inmunitaria del huésped. Se han detectado IBCs en el 18% de los pacientes con cistitis y bacterias filamentosas en el 41% de las muestras estudiadas. Los pacientes asintomáticos y las bacterias Gram-positivas no mostraron bacterias filamentosas ni IBCs (46).

3.4.3. Los factores del huésped

En 1980, Svanborg Edén y Leffler comunicaron que los glucoesfingolípidos de las células epiteliales de la mucosa del tracto urinario (47), son los receptores a los que se adhieren las adhesinas presentes en las fimbrias de *Escherichia coli*. Cuando en condiciones normales, las fimbrias de E. coli se unen a los receptores glucoesfingolipídicos, reclutan el *Toll-like receptor 4 (TLR 4)* para liberar una señalización transmembrana que desencadena la producción de las citocinas IL1, IL-6 y, especialmente, de la IL-8 (48).
Si la señalización que induce TLR4 está anulada, se desarrolla un estado de portador asintomático (49). Estos hallazgos predicen que los pacientes con bacteriuria asintomática, además de unas características particulares bacterianas (44), pueden tener alteraciones en la función de TLR4. Así, se ha observado en niños con bacteriuria asintomática, en relación con sujetos control, una expresión reducida de TLR4 e incrementada de la proteína adaptadora (TRIF) del TLR4 (50).

La citocina IL-8 incrementa la expresión de su receptor en los neutrófilos. Entonces, éstos migran a la barrera epitelial y se desarrolla la leucocituria característica de las ITU. En ratones que no expresan el receptor de la IL-8 (mIL-8Rh KO), los neutrófilos no atraviesan el epitelio y, eventualmente, se acumulan en el tejido subepitelial (51). Además, los ratones KO para el receptor de la citocina IL-8 (CXCR1) tienen una mayor predisposición al desarrollo de pielonefritis y de cicatrices renales debido a la disfunción en la respuesta de los neutrófilos (52). En relación con la IL-8 se ha descrito que en niños propensos a padecer pielonefritis agudas, existe una expresión reducida del receptor de la citocina IL-8 con respecto a los controles (53).

3.4.4. Otros factores predisponentes

La actividad sexual es uno de los más importantes factores de riesgo en el desarrollo de cistitis agudas en mujeres (54). Las adolescentes sexualmente activas tienen aproximadamente 0,5 episodios de cistitis aguda por persona-año (54,55). Las cistitis agudas son mucho menos frecuentes en adolescentes varones y su aparición sugiere, usualmente, la presencia de alguna anomalía renal o de las vías urinarias (55). Sin embargo, un pequeño número de adolescentes varones con experiencia sexual desarrollan cistitis relacionadas con factores de riesgo como una relación no protegida con una compañera infectada o ausencia de la circuncisión (56).

3.5 Clínica

Las niñas con cistitis aguda tienen disuria, polaquiuria, urgencia miccional, dolor abdominal o suprapúbico y/o hematuria. Sin embargo, estos síntomas propios del tracto inferior no siempre indican una infección. Una clínica, en ocasiones, similar puede observarse en la vejiga hiperactiva y en los niños con prelitiasis o hipercalciuria idiopática. La fiebre elevada y los síntomas sistémicos generalmente no forman parte de la presentación clínica de las cistitis agudas. La manifestación clínica de la cistitis hemorrágica oscila desde la hematuria microscópica a la hemorragia vesical intensa con formación de coágulos e, incluso, obstrucción del flujo urinario. Las cistitis por adenovirus se caracterizan por un comienzo agudo de disuria y polaquiuria seguido por hematuria 12 a 24 horas después. Síntomas de infección del tracto respiratorio superior pueden preceder a los síntomas urinarios.

4. Criterios diagnósticos

4.1 Diagnóstico de la cistitis

La sospecha inicial se efectúa por la presencia de sintomatología miccional exclusiva: escozor o dolor miccional, micciones frecuentes y escasas, micciones con sangre.
Siempre se debe efectuar una anamnesis y un examen físico que permitan descartar la existencia de otros signos o síntomas acompañantes que sean sugestivos de un diagnóstico alternativo (tumoración, cuerpo extraño, vulvitis franca, heridas, contusiones o aftas vulvares).

En la historia clínica debe documentarse la magnitud y duración de la fiebre, las características de los síntomas urinarios, la presencia de vómitos, los antecedentes de enfermedades recientes, el uso de antibióticos previos y si se ha inaugurado la actividad sexual en adolescentes.

Con respecto a los antecedentes personales debe encuestarse sobre la existencia de síntomas urinarios previos (incontinencia, polaquiuria, disuria, enuresis), de estreñimiento crónico, de infecciones urinarias previas, de reflujo vesicoureteral y de enfermedades febriles previas no bien documentadas. Es muy importante conoce si existen antecedentes familiares de ITU, malformaciones renales o litiasis. En niñas sexualmente activas, debe averiguarse si se han utilizado agentes espermicidas, ya que alteran la flora vaginal normal.

Diagnóstico de laboratorio
El diagnóstico definitivo sólo se puede establecer mediante un cultivo de orina recogido, procesado e interpretado de forma correcta.

El método habitual de recogida de orina será de la porción media de la micción. En niñas incontinentes, situación excepcional en mayores de 2 años, la muestra para cultivo puede obtenerse, en función de la experiencia del médico, a través de un cateterismo vesical. El cultivo de la orina recogida en una bolsa de plástico adherida al perineo sólo es valorable si resulta negativo, pero cualquier cultivo positivo ha de repetirse con un método fiable en caso de no haberse instaurado tratamiento empírico.

La muestra de orina deberá conservarse refrigerada a una temperatura entre 0 y 4ºC si la siembra del cultivo tuviera que demorarse más de 20 minutos desde su obtención.

Pruebas de ayuda diagnóstica
En espera de los resultados del urocultivo, la orina recolectada en buenas condiciones puede analizarse mediante tiras reactivas (reacciones químicas con cambio de color) y examen microscópico. Una prueba de nitritos positiva indica que hay bacteriuria con elevada especificidad (98%) y moderada sensibilidad (50%). La prueba de la esterasa leucocitaria es bastante específica (80%) y sensible (85%) para la detección de leucocituria. El estudio microscópico de la orina también es útil para buscar leucocitos y bacterias.

El análisis combinado mediante tira reactiva y estudio microscópico permite alcanzar una sensibilidad del 99-100% (leucocituria o nutrituria o bacteriuria) con una especificidad del 70-80%.

Tabla 7. Sensibilidad y especificidad de los componentes del uroanálisis solos y en combinación

Prueba	Sensibilidad % (límites)	Especificidad % (límites)
Esterasa leucocitaria	83 (67-94)	78 (64-92)
Nitritos	53 (15-82)	98 (90-100)
Esterasa leucocitaria o nitritos	93 (90-100)	72 (58-91)
Sedimento: leucocitos	73 (32-100)	81(45-98)
Microscopio: bacterias	81 (16-99)	83 (11-100)
Esterasa leucocitaria o nitritos o leucocitos o bacterias	99,8 (99-100)	70 (60-92)

Diagnóstico definitivo

En las niñas continentes se debe recoger la muestra de la porción media de una micción voluntaria espontánea, tras mantener separados los labios vulvares en las mujeres. En estas condiciones, en las niñas se consideran significativos recuentos superiores a 10^5 ufc/mL. Sin embargo, en las niñas asintomáticas con más de 10^5 es preferible confirmar el resultado con una o dos muestras más, mientras que en las niñas con sintomatología miccional pueden ser valorables recuentos por encima de 10^4 ufc/mL.

En una niña mayor de 2 años incontinente (situación excepcional) se puede considerar la recogida de orina mediante cateterismo vesical. En este caso se determinará como bacteriuria significativa el aislamiento de más de 10^4 ufc/mL en el cultivo. Los recuentos entre 10^3 y 10^4 ufc/mL con éste método de recogida pueden corresponder a una ITU, pero su interpretación quedará condicionada al grado de sospecha diagnóstica, al tiempo transcurrido entre la micción previa y el momento de la cateterización, a la densidad de la orina emitida y a la rigurosidad de la recolección y procesamiento de la muestra. Si el cuadro clínico es compatible, la orina ha permanecido pocos minutos en la vejiga, está muy diluida o se han despreciado los primeros mililitros que salen por el catéter, el cultivo se considera positivo.

Las muestras de orina recogidas en una "bolsa estéril" son inadecuadas para cultivo y no han de utilizarse para establecer el diagnóstico de ITU. La tasa de contaminación de estas muestras en niños no circuncidados y en niñas es tan elevada, que sólo puede aceptarse como válido un resultado de cultivo negativo; con una prevalencia estimada de IU del 5%, el 85% de los cultivos positivos serían en realidad resultados falsos positivos (57,58,59).

En todos los casos de bacteriuria significativa es recomendable hacer un estudio de sensibilidad frente a los antimicrobianos potencialmente útiles para tratar la IU.

Tabla 8. Interpretación de los resultados del urocultivo según el método de recogida de orina utilizado ante una sospecha de cistitis

Método recogida orina	Recuento colonias	Probabilidad de infección
Micción voluntaria niña	>100.000 ufc/mL 10.000-100.000 ufc/mL <10.000 ufc/mL	probable posible improbable
Cateterismo vesical*	>10.000 ufc/ml 1.000-10.000 ufc/ml <1.000 ufc/ml	muy probable posible improbable

* Situación excepcional en niñas de más de 2 años con sospecha clínica de cistitis

Exámenes complementarios. Estudio de la morfología y la función renal en niñas con cistitis de repetición y/o antecedentes de pielonefritis aguda

Tal y como se ha descrito en el Apartado 3 existe un componente genético que favorece la aparición de ITUs por lo que el desarrollo de una cistitis puede desencadenar para el futuro un mayor riesgo de pielonefritis o a la inversa un cuadro de cistitis actual puede venir precedido de una pielonefritis no diagnosticada con anterioridad. De ahí que en aquellas niñas que padecen cistitis de repetición y/o tienen antecedentes de pielonefritis aguda puede ser útil efectuar un examen completo. Puede solicitarse una ecografía renal y pruebas de función renal (osmolalidad, cociente MAU (minoalgúmina)/Cr). Si son normales, no es necesario solicitar otras pruebas de imagen o de función renal.

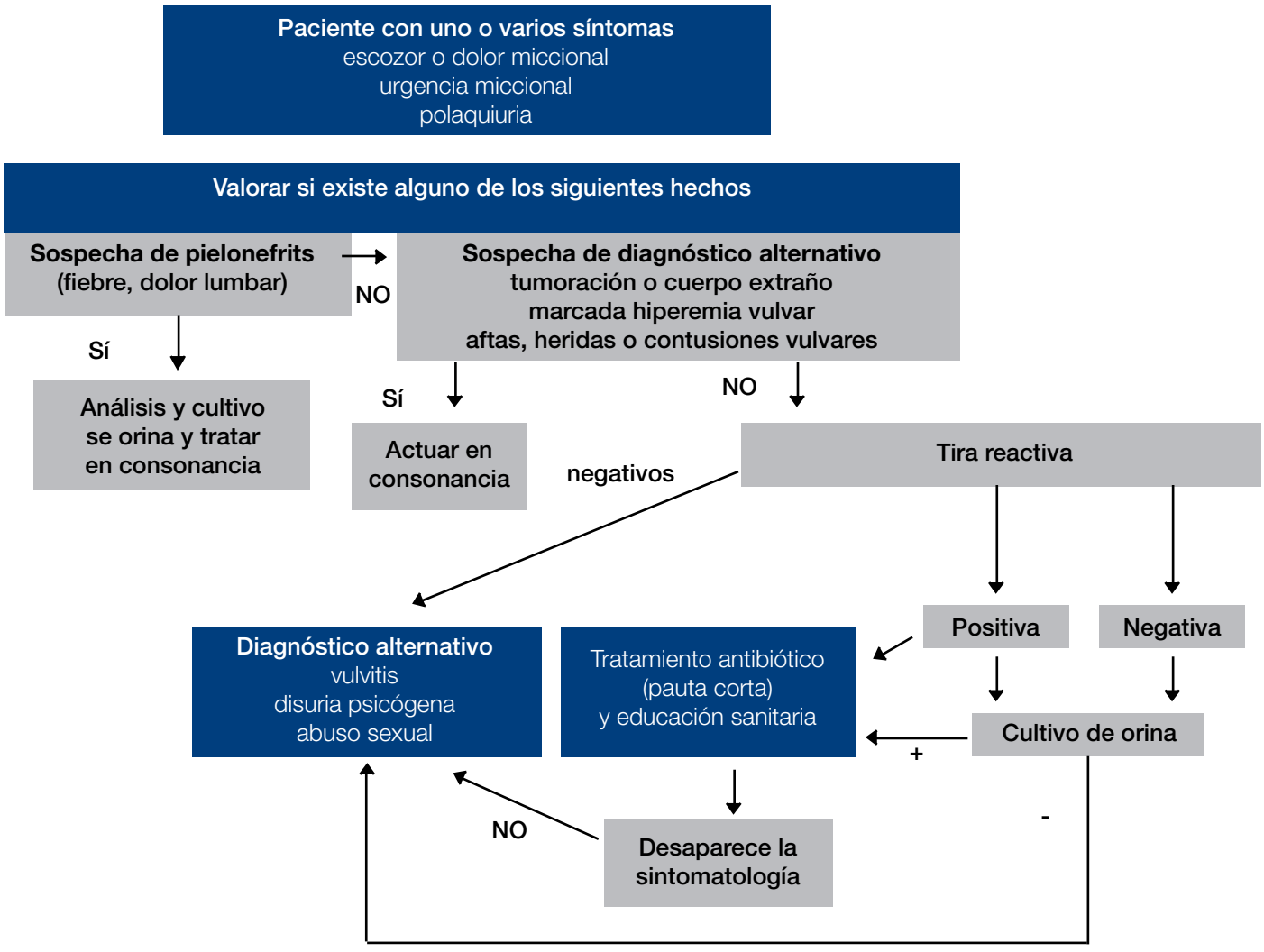
La osmolalidad urinaria máxima obtenida en la prueba de concentración renal con desmopresina es un buen marcador de función glomerular (60,61,62,63) y se ha referenciado como el primer dato funcional que se altera en muchas nefropatías (61). La determinación de microalbúmina (MAU) en forma de cociente calculado con respecto a la creatinina (MAU/Cr) en primera orina del día, es un buen marcador de hiperfiltración glomerular en los casos de pérdida de parénquima renal (64). Sin embargo la sensibilidad de las diferentes pruebas para detectar anomalías mor-

fológicas renales, en relación con la gammagrafía, se ha observado que es muy variable (61).

Si la ecografía o la gammagrafía son patológicas y/o la función renal está alterada, debe solicitarse una cistografía.

Puede ser de utilidad, determinar la calciuria y la citraturia pues, como ya se ha indicado, la frecuencia de ITU en niños con prelitiasis (predisposición genética a formar cálculos renales) es elevada (21,22,65).

4.2. Árbol de toma de decisiones



4.3 Criterios de derivación a atención especializada

La cistitis en una niña en sí misma nunca es tributaria de derivación por parte del pediatra a otro especialista.

Se deberá derivar a aquellas niñas que presenten cistitis bacterianas confirmadas de repetición a pesar de un tratamiento correcto y de aplicar medidas higiénicas y de fisiologismo urinario preventivas (sospecha de “disfunción vesical”). El especialista al que remitir a la paciente dependerá del centro de referencia (nefrólogo pediátrico, infectólogo pediátrico, cirujano pediátrico, urólogo pediátrico).

5. Tratamiento

5.1 Introducción

A pesar de que en la infancia es habitual la realización de estudios microbiológicos ante la sospecha de ITU, el tratamiento inicial es frecuentemente empírico, según la etiología más probable y su perfil teórico de sensibilidad a antimicrobianos.

El patrón de resistencia de las cepas de *E. coli* que causan infecciones urinarias puede variar ampliamente entre regiones geográficas de un mismo país o de países distintos. También debe tenerse en cuenta que los datos procedentes de estudios de sensibilidad antibiótica pueden sobreestimar las resistencias entre patógenos que causan infecciones de vías urinarias bajas y pueden confundir a los clínicos sobre la prevalencia de las resistencias a nivel local.

En la tabla 9 se muestran los antibióticos y las dosis que se utilizan más a menudo en el tratamiento empírico de las cistitis en pediatría. (66,67,68)

5.2 Cual es la realidad de nuestro entorno en cuanto a resistencias bacterianas

La sensibilidad de los principales uropatógenos en España va a condicionar la elección de tratamiento empírico. Eiros Bouza y colaboradores (69) han revisado el perfil etiológico observado en distintas series de pacientes pediátricos con ITU, así como la sensibilidad que los uropatógenos aislados en esas series han presentado a los principales antimicrobianos. En la tabla 10 se resumen los principales hallazgos de las series pediátricas incluidas en el trabajo citado así como en una revisión previamente publicada por el mismo grupo de autores (70).

Tabla 9: Antibióticos orales utilizados en el tratamiento de las infecciones urinarias

Fármaco		Dosis diaria (mg/kg)	Días de tratamiento e intervalo entre dosis
Penicilinas			
Amoxicilina-Ácido clavulánico		40/10 ó 60/8,5 (máximo 500/125 ó 875/125 mg/d)	5 a 7; cada 8 h
Sulfamidas			
Trimetoprim-sulfametoxazol		8/40 (máximo 320/1.600 mg/día)	5 a 7; cada 12 h
Cefalosporinas			
1ª G	Cefadroxilo	30 (máximo 1.000 mg/d)	5 a 7; cada 12 h
	Cefalexina	50-100 (máximo 4 g/día)	5 a 7; cada 6-8 h
2ª G	Cefaclor	20 (máximo 750 mg/d)	5 a7 días; cada 8 h
	Cefuroxima axetilo	15-20 (máximo 5o0 mg/d)	5 días; cada 12 h
3ª G	Cefixima	8 (máximo 400 mg/día)	3 días; cada 24 h
	Ceftibuteno	9 (máximo 400 mg/día)	3 a 5 días; cada 24 h
Otros			
Fosfomicina trometamol		6-12 años: 2 g; > 12 años: 3 g	Dosis única

Tabla 10: Principales hallazgos en las series pediátricas

- *Escherichia coli* sigue siendo el principal agente etiológico de ITU en la infancia (70-90% de los casos), por lo que su patrón de sensibilidad va a determinar habitualmente la elección terapéutica empírica.
- El predominio de *E. coli* se ve reducido en ciertas circunstancias en las que otros microorganismos incrementan su presencia. La exposición previa a antibióticos, el antecedente de hospitalización o la existencia de anomalías urinarias incrementan la probabilidad de que otros microorganismos, como *Proteus mirabilis, Klebsiella spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*, sean los agentes responsables de ITU. Otros microorganismos muy poco frecuentes son: *Enterobacter cloacae, Streptococcus agalactiae, Staphylococcus* spp.,

Serratia marcescens, Morganella morganii, Citrobacter spp. y *Acinetobacter* spp. La información clínica disponible al diagnóstico no permite predecir con seguridad la etiología; tan sólo la tinción y el examen microscópico de la orina pueden ayudar a seleccionar un determinado tratamiento.

- *E. coli* presenta en España un alto porcentaje de resistencia a ampicilina y cotrimoxazol, por lo que estos antibióticos no resultan adecuados como tratamientos empíricos, a pesar de que la resistencia a cotrimoxazol se ha reducido algo en los últimos años. Entre los antibióticos que en España mantienen una elevada actividad frente a E. coli, se encuentran amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas de segunda y tercera generaciones, fosfomicina y aminoglucósidos. No obstante, la combinación amoxicilina-ácido clavulánico presenta en algunas áreas porcentajes de resistencia crecientes. La resistencia a las cefalosporinas de primera generación es muy variable, y ha ascendido en algunas áreas hasta niveles que pueden comprometer su uso empírico.
- *Proteus mirabilis* tiene un perfil de sensibilidad similar al de *E. coli*, aunque en algunas series de urocultivos de población general y pediátrica ha mostrado una menor sensibilidad a fosfomicina. *Klebsiella pneumoniae* presenta resistencia natural a ampicilina, manteniendo una alta sensibilidad a otros antibióticos habitualmente activos frente a ella. La aparición de cepas de *Klebsiella* productoras de betalactamasas de espectro ampliado puede explicar que algunas series, fundamentalmente con casuística hospitalaria, muestren un descenso importante de la sensibilidad a cefalosporinas.
- En la elección de tratamiento empírico debemos considerar que aunque las cefalosporinas de segunda y tercera generación presentan un perfil discretamente mejor que amoxicilina-ácido clavulánico para enterobacterias, sólo amoxicilina-ácido clavulánico permite cubrir un eventual, aunque poco frecuente, *Enterococcus faecalis*, en los casos concretos en que existe un factor predisponente para esta etiología (ej. empleo reciente de cefalosporinas u otro antibiótico que seleccione este patógeno durante un tiempo prolongado). Asimismo, tenemos que evaluar que el antecedente de antibioterapia, hospitalización o anomalías urinarias incrementa el riesgo de que el agente etiológico sea resistente a los antibióticos de uso habitual.

En la Tabla 11 se presentan los datos relativos a la sensibilidad antibiótica de estudios realizados en nuestro país.

Tabla 11: Porcentaje de aislados de *E. Coli* sensibles a distintos antibióticos en muestras pediátricas en España

Antibiótico	Andreu 2004 (71) (a)	Andreu 2004 (71) (b)	Andreu 2006 (6) (c)	Andreu 2006 (6) (d)	Ochoa (23) 1995-2001	Hernández (24) 1995-2000	Martínez (25) 1995-1999	Díaz Díaz (26) 1992-1993
Ampicilina	44,2	41,3	20,5	41,6	36,7	20	49	39,4
Amoxicilina Clavulánico	96,2	90,8	95,2	97,1	93,3	85	---	90,6
Cefalosporina 2ª gener.	---		98,7	94,2	99,3	95	97	99,4
Cefalosporina 3ª gener.	---	95,8	100	94,5	100	99	100	100
Nitrofurantoina	96,9	94,3	96,4	97,6	94,4	90	95	---
TMP-S	70,4	66,1	67,4	69,1	77,3	65	82	61,9
Fosfomicina trometamol	96,9	98	97,5	98,5	100	99	---	---

(a) Porcentaje subgrupo <20 años. (b) Valores globales en la mujer adulta. (c) Porcentaje resultados subgrupo 2-16 años. Datos no publicados. (d) Valores globales en la mujer adulta

5.3 Recomendaciones terapéuticas

Debido a que el tratamiento para una infección sospechada del tracto urinario generalmente se inicia antes de identificar el agente causal, el tratamiento empírico se basa en la situación del niño, los uropatógenos predominantes para el grupo de edad del paciente en consonancia con las sensibilidades en la comunidad, la capacidad de cumplimiento del paciente, su entorno y posibilidad de seguimiento. El tratamiento antibiótico se debe iniciar cuanto antes mejor, después de una adecuada obtención de orina para su cultivo y práctica del oportuno estudio de sensibilidad antibiótica. Los cambios de antibiótico en función de las sensibilidades halladas pueden ser innecesarios si tiene lugar la curación clínica. De acuerdo con la Academia Americana de Pediatría debe reevaluarse el niño en dos días si no ocurre mejoría clínica (72).

En los pacientes con infección urinaria de vías bajas se recomienda un antibiótico de amplio espectro para una cobertura empírica del germen causal (67) El *E. coli* es el agente etiológico más frecuente en niñas con cistitis y sin uropatía previa. En nuestro medio el *E. coli* presenta un alto porcentaje de resistencias a la ampicilina, al trimetoprim-sulfametoxazol y a las cefalosporinas de 1ª generación, mientras que mantiene una alta sensibilidad a las cefalosporinas de segunda y tercera generación, a la amoxicilina-ácido clavulánico y a la fosfomicina. Los agentes de primera línea incluyen en nuestro entorno la amoxicilina-ácido clavulánico, la cefuroxima, la cefixima, así como la fosfomicina trometamol en mayores de 6 años (68).

Los tratamientos en dosis únicas son menos efectivos que los tratamientos más prolongados (73). Las revisiones sistemáticas (73,74,75) de ensayos clínicos comparando pautas cortas y largas de antibióticos han tenido resultados variables, basados en parte en la inclusión de pautas únicas en el análisis. Las pautas cortas (tres a cinco días) de antibiótico pueden ser tan eficaces como las pautas largas (de siete a 14 días), pero esto no se ha probado de una manera clara (72) y sólo se recomiendan en las infecciones urinarias de vías bajas o cistitis (76) Hay autores que recomiendan pautas de 5 a 7 días (I,b) (77,78)

Tabla 12: Tratamiento oral empírico

- En aquellas ITU en que no pueda descartarse una infección de vías altas (pielonefritis) se considera tratamiento de primera elección una cefalosporina de tercera generación oral.
- Se consideran tratamientos alternativos en estas ITU: amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas de segunda o tercera generación oral.
- En las niñas mayores de 2 años con clínica de cistitis serían tratamientos prioritarios amoxicilina-ácido clavulánico y las cefalosporinas de segunda o tercera generación y fosfomicina-trometamol en niñas mayores de 6 años.
- El uso de fluoroquinolonas está totalmente proscrito en las cistitis infantiles

5.4 Cual es la realidad de nuestro entorno en cuanto a fármacos, presentaciones y coste e indicaciones y pautas posológicas aceptadas

Para la selección de la mejor opción terapéutica se deberá considerar de forma periódica la disponibilidad de los antibióticos a utilizar, su posología, su presentación más idónea, su relación beneficio/riesgo y beneficio/coste, y de manera especial cuál es la realidad del ecosistema bacteriano y la presencia o no de resistencias que condicionen las oportunas elecciones para establecer criterios de priorización en las recomendaciones de uso.

En la tabla 13 se explicitan las presentaciones y costes de los fármacos más idóneos para el tratamiento de la cistitis en la edad pediátrica.

Tabla 13. Presentaciones, costes y pautas de los fármacos existentes en España (2008)(80)

Fármaco	Presentación más idónea	Precio (€)	Dosis	Duración Tratamiento	Coste real en función de la edad (€)
Amoxicilina clavulánico	250 mg/62,5 mg Susp. 120 ml 875 mg/125 mg 12 sobres	5,37 5,95	30-60 mg/kg/d (c 8h)	5-7 días	5,37 5,95
Cefaclor	125 mg/5 ml Susp. 100 ml 250 mg/5 ml Susp. 100 ml	4,11 5,93	20 mg/kg/día (c 8h)	5-7 dias	4,11 5,93
Cefadroxilo	250mg/5ml/Susp. 60ml 500mg 12 sobres	4,03 8,66	15mg/kg/12h > 12 años 500 mg/12 h	5-7 días	4,03 8,66
Cefalexina	250mg 24 cap.(*)	3,86	6,25-12,5mg kg/6h	5-7 días	3,86 7,72
Cefixima	100 mg/5 ml Susp. 100 ml 200 mg 12 sobres	10,35 10,23	< 12 a: 8 mg/kg/día > 12 a: 400 mg/día	3 días	10,35 10,23
Ceftibuteno	180 mg/5 ml Susp 30 ml 180 mg/5 ml Susp. 60 ml	10,74 19,51	< 10 a: 9 mg/kg/día > 10 a: 400 mg/día	3-5 días	10,74 19,51
Cefuroxima	125mg/5 ml Susp. 60 ml 250mg/5 ml Susp. 60 ml	7,74 13,44	<5 años 7,5 mg/kg/12h 5-12 años 125 mg/12h >12 años 250 mg/12 h	5 días	7,74 13,44
Fosfomicina trometamol	2 g 1 sobre 3 g 1 sobre	3,76 5,62	6-12 años Dosis única >12 años Dosis única	1 día	3,76 5,62

(*) Presentación no adecuada para niñas de < 6 años o < 20 kg

6. Recomendación final en el tratamiento de la Cistitis no complicada en la niña

6.1. Recomendaciones finales

Para instaurar un tratamiento empírico correcto es muy importante conocer, entre otros factores, cuáles son los microorganismos implicados y cuáles son y cómo evolucionan en el tiempo los patrones de sensibilidad antimicrobiana de los patógenos más frecuentemente involucrados y entre los criterios de elección de un determinado antibiótico para el tratamiento empírico de la infección urinaria no complicada es importante considerar varios aspectos:

- Que presente una baja prevalencia de resistencias bacterianas (< 20%)
- Que sea de fácil cumplimiento (pauta corta que asegure el mantenimiento de los niveles de antibiótico durante 3 días)
- Que tenga una buena relación coste / beneficio

En ese entorno *Escherichia coli* sigue siendo el principal uropatógeno (70-80%) y pone de manifiesto un aumento paulatino y sostenido de su resistencia a algunos de los antibióticos de mayor uso terapéutico en la comunidad. Las pautas cortas favorecen el cumplimiento y la mayoría de cefalosporinas poseen costes más elevados sobre todo en tratamientos para niñas mayores.

Así, en nuestro medio, se pueden efectuar las siguientes recomendaciones en función de la edad de la niña:

Tabla 14. Recomendaciones terapéuticas

2-6 años	**1ª Opción**
	Amoxicilina – ácido clavulánico
	2ª Opción
	Cefixima o Cefuroxima axetilo
>6 años	**1ª Opción**
	Amoxicilina- ácido clavulánico o Fosfomicina trometamol
	2ª Opción
	Cefixima o Cefuroxima axetilo

7. Educación sanitaria

7.1 Pautas a seguir por la niña

a. Realizar una ingesta diaria mínima de 1,5 litros de líquidos.
b. Aunque no note ganas de orinar, procurar que no esté más de 4 horas sin hacerlo (excepto durante las horas de dormir).
c. En el caso de adolescentes, orinar después de las relaciones sexuales.
d. Cuando se lave el área genital o se seque tras orinar, lavar y secar de delante hacia atrás.
e. Realizar el tratamiento siguiendo las dosis y duración recomendadas por su médico.

7.2 Instrucciones para la recogida de orina

Lavarse las manos.
Lavar los genitales externos y zonas próximas con agua y jabón, secar de delante a atrás con una gasa o paño limpio.
Separar bien los labios mayores con la mano y comience a orinar en el water (de cara a la cisterna de éste) dejando pasar una buena cantidad de orina.
A continuación, orinar un poco en el frasco evitando que el chorro de orina toque la región genital.
Recoger el chorro medio de la primera orina de la mañana.
Emplear un frasco estéril.
Enviar la orina antes de que pase una hora al Servicio de Microbiología.

Ante cualquier duda consultar con el médico

8. Bibliografía

1. Berman RE, Klegman RM, Jonson HB, editors. Nelson textbook of pediatrics 16th ed, Philadelphia (PA): WB Saunders Company, 2000.
2. Raska JR WV, Khan O. Pyelonephritis. Pediatr Review. 2005; 26:364-70.
3. Shortliffe LM. Urinary tract infection in infants and children. In:Walsh P, Retik AB, Vaughn ED, et al editors. Campbell's urology. 8th edition. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p.1846-84.
4. Hellstrom AE, Hanson S, Hansson K, Hjalmas and Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infectrion. Arch. Dis. Child.1991, 66:232-234.
5. Jakobsson SH, Eklof CG, Eriksson LE: Lins B. Tidgren and Winberg J. Developmentof hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. Br. Med. J. 199: 703-706.
6. Andreu A, Planells I Y Grupo Español para el Estudo de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de Escherichia colia a los microbianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. Med Clin (Barc). 2008; 130(13):481-6.
7. Dominguez E, Zarazaga M, Saenz Y, Brinas L, Torres C. Mechanisms of antibiotic resistance in Escherichia coli isolates obteined from healthy children in Spain. Microb Drug Resist. 2002. 8:321-327
8. Garau J, Cercavins M, Rodriguez-Carballeira M, Gomez-Vera JR, Coll I, Vidal D, Llovet T, Ruiz-Bremon A. Emergence and dissemination of quinolone-resistant Escherichia Coli in the community. Antimicrob Agents Chemother. 1999, 43:2736-2741.
9. Redman JF, Kletzel M. Cutaneous vesicostomy with direct intravesical application of formalin: management of severe vesical hemorrhage resulting from high dose cyclophosphamide in boys. J Urol 1994; 151:1048-1050.
10. Cheuk DK, Lee TL, Chiang AK, Ha SY, Lau YL, Chan GC. Risk factors and treatment of hemorrhagic cystitis in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation. Transpl Int 2007; 20:73-81.
11. Day DL, Carpenter BL. Abdominal complications in pediatric bone marrow transplant recipients. Radiographics 1993; 13:1101-1112.
12. Park J. Is interstitial cystitis an underdiagnosed problem in children? A diagnostic and therapeutic dilemma. Urology 2001; 57:30-31.
13. Mattox TF. Interstitial cystitis in adolescents and children: a review. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2004; 17:7-11.
14. Kontras SB, Bodenbender JG, McClave CR, Smith JP. Interstitial cystitis in chronic granulomatous disease. J Urol 1971; 105:575-578.
15. Kurosawa R, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Mori M, Aihara Y, Yokota S. A case report of childhood systemic lupus erythematosus complicated with lupus cystitis. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 2006; 29:154-159.
16. Thomas JC, Ross JH. Eosinophilic cystitis in a child presenting with a bladder mass. J Urol 2004; 171:1654-5.
17. Thompson RH, Dicks D, Kramer SA. Clinical manifestations and functional outcomes in children with eosinophilic cystitis. J Urol 2005; 174:2347-2349.
18. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 2008; 27:302-308.
19. Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälmås K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. Arch Dis Child 1991; 66:232-234.
20. Winberg J, Andersen HJ, Bergström T, Jacobsson B, Larson H, Lincoln K. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. Acta Paediatr Scand 1974; Suppl 252:1-20.
21. García Nieto V, Muros de Fuentes M, Quintero Quintero M, Gómez de la Rosa JL. Estudio de la clínica de presentación de la hipercalciuria idiopática en la infancia. Act Ped 1991; 49:413-416.
22. Cervera A, Corral MJ, Gómez Campdera FJ, De Lecea AM, Luque A, López Gómez JM. Idiopathic hypercalciuria in children. Classification, clinical manifestations and outcome. Acta Paediatr Scand 1987; 76:271-278.
23. Ochoa Sangrador C, Santos Fernández MI, Brezmes Valdivieso MF, Marugán Isabel VM, García Mangas MJ, Carrascal Tejado A. Tendencias en la sensibilidad a antimicrobianos de los uropatógenos en la infancia (1995-2001). Bo Pediatr. 2004;44:3-8.
24. Hernández Aguado I, Lumbreras B, Vioque J. Evaluación de la tira reactiva para el diagnóstico de infección urinaria en niños y adultos. Med Clin. 2001;117:116-7.
25. Martiné Suárez V, Cimadevilla Suárez R. Amil Pérez B, Ordóñez Álvarez FA, Pérez Castro S, Santos Rodríguez F. et al. Patrón de sensibilidad a antimicrobianos en uropatógenos aislados en niños. Rev Esp Quimioterap.2001;14:63-8.
26. Díaz-Díaz E, Solís Sánchez G, Viejo De La Guerra G, Cuervo Valdés JJ, Fernández Menéndez JM, Matesanz Pérez JL. Estudio de la sensibilidad in Vitro de los agentes etiológicos de la infección urinaria del niño. Rev Esp Pediatr. 1993; 49:487-90.
27. Raz R, Colodner R, Kunin CM. Who are you--Staphylococcus saprophyticus? Clin Infect Dis 2005; 40:896-898.

28. Skerk V, Schönwald S, Strapac Z, Beus A, Franceti_ I, Krhen I, Lesko V, Vukovi_ J. Duration of clinical symptoms in female patients with acute urethral syndrome caused by Chlamydia trachomatis treated with azithromycin or doxycycline. J Chemother 2001; 13:176-181.
29. Skerk V, Schönwald S, Strapac Z, Beus A, Franceti_ I, Krhen I, Lesko V, Vukovic J. Duration of clinical symptoms in female patients with acute urethral syndrome caused by Ureaplasma urealyticum treated with azithromycin or doxycycline. J Chemother 2000; 12:533-535.
30. Cox CE, Hinman F. Experiments with induced bacteriuria, vesical emptying and bacterial growth on the mechanisms of bladder defense to infection. J Urol 1961; 86:739-748.
31. Norden CW, Oreen OH, Kass EH. Antibacterial mechanisms of the urinary bladder. J Clin Invest 1968; 47:2689-2700.
32. Schulte-Wissermann H, Mannhardt W, Schwartz J, Zepp F, Bitter-Suennann D. Comparison of fue antibacterial effect of uroepithelial cells from healthy donors and children with asymptomatic bacteriuria. Eur J Pediatr 1985;144:230-233.
33. Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated Escherichia coli and prevents E. coli from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. J Biol Chem 2001; 276:9924-9930.
34. Mo L, Zhu XH, Huang HY, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR. Ablation of the Tamm-Horsfall protein gene increases susceptibility of mice to bladder colonization by type 1-fimbriated Escherichia coli. Am J Physiol Renal Physiol 2004; 286:F795-802.
35. Chromek M, Slamová Z, Bergman P, Kovács L, Podracká L, Ehrén I, Hökfelt T, Gudmundsson GH, Gallo RL, Agerberth B, Brauner A. The antimicrobial peptide cathelicidin protects the urinary tract against invasive bacterial infection. Nat Med 2006; 12:636-641.
36. Valore EV, Park CH, Quayle AJ, Wiles KR, McCray PB Jr, Ganz T. Human beta-defensin-1: an antimicrobial peptide of urogenital tissues. J Clin Invest 1998; 101:1633-1642.
37. Lindberg U, Bjure J, Haugstvedt S, Jodal U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. III. Relation between residual urine volume and recurrence. Acta Paediatr Scand 1975; 64:437-440.
38. Lidefelt KJ, Erasmie U, Bollgren I. Residual urine in children with acute cystitis and in healthy children: assessment by sonography. J Urol 1989; 141:916-917.
39. Ellen RP, Gibbons RJ. Parameters affecting the adherence and tissue tropisms of Streptococcus pyogenes. Infect Immun 1974; 9:85-91.
40. Svanborg Edén C, Hansson HA. Escherichia coli pili as posible mediators of attachment to human urinary tract epithelial cells. Infect Immun 1978; 21:229-237.
41. Hagberg L, Jodal U, Korhonen TK, Lidin-Janson G, Lindberg U, Svanborg Edén C. Adhesion, hemagglutination, and virulence of Escherichia coli causing urinary tract infections. Infect Immun 1981; 31:564-570.
42. Källenius G, Möllby R, Svenson SB, Helin I, Hultberg H, Cedergren B, Winberg J. Occurrence of P-fimbriated Escherichia coli in urinary tract infections. Lancet 1981; 2:1369-1372.
43. Roberts JA, Marklund BI, Ilver D, Haslam D, Kaack MB, Baskin G, Louis M, Möllby R, Winberg J, Normark S. The Gal(alpha 1-4)Gal-specific tip adhesin of Escherichia coli P-fimbriae is needed for pyelonephritis to occur in the normal urinary tract. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:11889-11893.
44. Roos V, Schembri MA, Ulett GC, Klemm P. Asymptomatic bacteriuria Escherichia coli strain 83972 carries mutations in the foc locus and is unable to express F1C fimbriae. Microbiology 2006; 152:1799-1806.
45. Mysorekar IU, Hultgren SJ. Mechanisms of uropathogenic Escherichia coli persistence and eradication from the urinary tract. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103:14170-14175.
46. Rosen DA, Hooton TM, Stamm WE, Humphrey PA, Hultgren SJ. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. PLoS Med 2007; 4:e329.
47. Edén CS, Leffler H. Glycosphingolipids of human urinary tract epithelial cells as posible receptors for adhering Escherichia coli bacteria. Scand J Infect Dis Suppl 1980; Supple 24:144-147.
48. Samuelsson P, Hang L, Wullt B, Irjala H, Svanborg C. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. Infect Immun 2004; 72:3179-3186.
49. Svanborg C, Bergsten G, Fischer H, Godaly G, Gustafsson M, Karpman D, Lundstedt AC, Ragnarsdottir B, Svensson M, Wullt B. Uropathogenic Escherichia coli as a model of host-parasite interaction. Curr Opin Microbiol 2006; 9:33-39.
50. Ragnarsdóttir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. J Infect Dis 2007; 196:475-484.
51. Frendéus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Lundstedt AC, Svanborg C. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. J Exp Med 2000; 192:881-890.
52. Svensson M, Irjala H, Alm P, Holmqvist B, Lundstedt AC, Svanborg C. Natural history of renal scarring in susceptible mIL-8Rh-/- mice. Kidney Int 2005; 67:103-110.

53. Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdottir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. J Infect Dis 2007; 195:1227-1234.
54. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm WE. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 1996; 335:468-474.
55. Johnson JR, Stamm WE. Diagnosis and treatment of acute urinary tract infections. Infect Dis Clin North Am 1987; 1:773-791.
56. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am 1997; 11:551-581.
57. American Academy of Pediatrics: Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treament, and evaluation of the initial urinary trant infection in febrile infants and young children. Pediatrics 1999; 103: 843-852.
58. American Academy of Pediatrics: Committee on Quality Improvement, Chon CH, Lai FC, Shortliffe LM. Pediatric urinary tract infections. Pediatr Clin North Am.2001;48:1441-1459.
59. Hellerstein S. Acute urinary tract infection: evaluation and treatment. Curr Opin Pediatr 2006; 18:134-138.
60. García Nieto VM, Yanes MI, Zamorano MM, González MJ, Aros CP, Garin EH. Renal concentrating capacity as a marker for glomerular filtration rate. Acta Paediatr 2008; 97:96-99.
61. García Nieto V, Luis Yanes MI, Hernández González MJ, Marrero Pérez CL, Montesdeoca Melián A. Sensitivity and specificity of tour procedures for estimating the renal function to detect morphological anomalies in pediatric patients. Pediatr Nephrol 2005;20:C104.
62. García Nieto V, Santos F, Rodríguez Iturbe B. Pruebas funcionales renales. En: García-Nieto V, Santos F, Rodríguez-Iturbe B, eds. Nefrología Pediátrica, 2ª ed. Madrid: Aula Médica 2006; p. 51-62.
63. Ibáñez Alonso A, Luis Yanes MI, Carmona Cedrés N, Antón Hernández L, García Nieto V. Determinación de la función renal al final del periodo de seguimiento en niños diagnosticados de reflujo vesicoureteral. Arch Esp Urol 2008; 61:167-172.
64. Valles P, Cruzado M. Renal functional reserve and microalbuminuria excretion in vesicoureteral reflux after surgery correction. Medicina (B Aires) 1993; 53:507-513.
65. Ochoa Sangrador C, Brezmes Raposo M y Grupo Investigadores del Proyecto. Tratamiento antibiótico recomendado en episodios de infección urinaria. Arch Pediat (Barc) 2007; 67: 485-497.
66. Stojanovi_ VD, Milosevi_ BO, Djapi_ MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. Pediatr Nephrol 2007; 22:1291-1295.
67. Chang SL, Shortliffe LD. Pediatric urinary tract infections. Pediatr Clin N Am; 2006; 53: 379-400.
68. Hernández Merino A, Avilla Hernández JM. Infeción del tracto urinario (ITU) (v.1.1/2007). Guía ABE. Infecciones en pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 20/08/2007; consultado el 30.06.2008]. Disponible en http://infodoctor.org/gipi/
69. Eiros Bouza JM, Ochoa Sangrador C, y Grupo Investigador del Proyecto. Perfil etiológico de las infecciones urinarias y patron desensibilidad de los uropatógenos. Arch Pediatr (Barc) 2007; 67: 461-8.
70. Ochoa Sangrador C, Eiros Bouza JM, Méndez CP, Inglada Galiana L, y Grupo de Estudio de los Tratamientos Antibioticos. Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. Rev Esp Quimioter 2005; 18: 124-35.
71. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, García-Rodriguez JS et al. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005: 23(1): 4-9.
72. Alper BS, Curry SH. Urinary tract infection in children. Am Fam Physician 2005; 72: 2483-8.
73. Keren R, Chan E. A meta-analysis of randomized, controlled trials comparing short- and long-course antibiotic therapy for urinary tract infections in children. Pediatrics 2002; 109: E70.
74. Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. Cochran Database Syst Rev 2004; 4: CD003966.
75. Tran D, Muchant DG, Aronoff SC. Short-course versus conventional length antimicrobial therapy for uncomplicated lower urinary tract infections in children: a meta-analysis of 1279 patients. J Pediatr 2001; 139: 93-9.
76. Ochoa Sangrador C, Màlaga Guerrero S, Panel de Expertos de la Conferencia de Consenso y Grupo Investigador de la Conferencia de Consenso. Recomendaciones de la Conferencia de Consenso "Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia. An Pediatr (Barc) 2007; 67: 17-25.
77. Hellerstein S. Antibiotic treatment for urinary tract infections in pediatric patients. Minerva Ped 2003; 55: 395-406.
78. Agence française de sécurité sanitaire des produïts de santé. Diagnostic et antibiothérpie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrison et de l'enfant. Med Mal Infect 2007; 37: 645-663.

[79.] Catálogo de Medicamentos. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2008.
[80.] Orden SCO/3867/2007 del Ministerio de Sanidad.

Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

Zambon

Ene'09 P3569