

INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE Y SITUACIONES ESPECIALES

Juan Bautista Chávez (1), Ivette Guillén (2), Lissys Castillo (3),
Próspera Semprún (4), Lisbeth Aurenty (5), Juan Félix García (5).

Consenso de Infecciones Urinarias.
Octubre 2010

RESUMEN

En el estudio de la infección urinaria inicial y recurrente es fundamental el descarte de malformaciones nefrourológicas. Sin embargo, nuevos paradigmas señalan que deben tomarse en cuenta, en especial en las recurrencias, diversos factores de riesgo, tales como, la virulencia bacteriana, patrones de resistencia a antibióticos, alteraciones metabólicas, trastornos de la eliminación, el papel de la inmunidad innata y la respuesta inflamatoria; todo ello puede conllevar a situaciones particulares como bacteriuria asintomática e infecciones urinarias recurrentes. Estos casos ameritan conductas y tratamientos individualizados a cada situación especial.

Palabras clave: Infección urinaria, bacteriuria asintomática, infección urinaria recurrente, disfunción vesical, resistencia bacteriana.

ABSTRACT

In patients with initial and recurrent urinary tract infection it is essential to exclude nephrourologic malformations. However, new paradigms consider especially recurrences, several risk factors such as bacterial virulence, antibiotic resistance patterns, metabolic disorders, elimination disorders and the role of innate immunity and inflammatory response; all of these factors can lead to situations such as asymptomatic bacteriuria and recurrent urinary tract infections. These cases deserve individualized treatment in each unique situation.

Key words: Urinary tract infection, asymptomatic bacteriuria, recurrent urinary tract infection, bladder dysfunction, bacterial resistance.

BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

La Bacteriuria Asintomática (BA) se define como la colonización del tracto urinario por un germen en número significativo, en dos muestras consecutivas y, en ausencia total de síntomas. (1). Algunos autores prefieren llamarla bacteriuria encubierta ya que, al detectarla e interrogar al paciente se puede encontrar asociación de síntomas banales relacionados con la esfera genitourinaria, tales como enuresis nocturna (30%) y urgencia miccional (39%), considerando que estos síntomas son poco relevantes para el paciente y que no representan motivo de consulta (2). Microbiológicamente se observa crecimiento de más de 100.000 ufc/ml de un mismo germen en niños sanos (sin dolor, cambios de color y olor en la orina) (3).

La BA está presente entre 1%-3% de la población pediátrica. La prevalencia varía según la edad y sexo, siendo más frecuente en varones durante el periodo neonatal, al igual que en las infecciones sintomáticas. Durante la infancia es más frecuente en niñas (1,4%-2,5%). La prevalencia aumenta en pacientes diabéticos tipo 1 (4).

El microorganismo que se aísla con mayor frecuencia es la *Escherichia coli* (*E. coli*). Otros organismos aislados con menor frecuencia son: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. Aeruginosa*), *Enterococcus* spp y *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) (5,6).

Las bacterias aisladas en los pacientes con BA son las mismas que producen infección urinaria sintomática y pielo-

nefritis, pero con baja patogenia y fácil eliminación por antibióticos. Entre los mecanismos involucrados en la etiopatogenia están: el TLR4, proteína codificada por el gen TLR4, el cual detecta lipopolisacáridos en bacterias Gram negativas, y es importante para la activación del sistema inmunitario. Se ha observado niveles significativamente menores de TLR4 en pacientes con BA, siendo esto relacionado con la débil respuesta de la mucosa (7). El biofilm es un glucocalix adherido a la superficie de las bacterias resistentes que protege a la bacteria contra la acción de los antibióticos y mecanismos propios de defensa del huésped, frecuentemente relacionado con mayor virulencia de la bacteria luego del uso de antibióticos (8,9). La presencia de flora saprofita como el *Lactobacillus*, flora habitual urogenital, tiene la capacidad de competir con gérmenes uropatógenos evitando la adhesión al urotelio. La presencia de gérmenes de baja patogenia en los pacientes con BA, evita la colonización del tracto genitourinario por organismos más dañinos, a través de competencia de nutrientes y receptor, produciendo un efecto protector inmunológico (6), por lo cual, el hecho de no tratar la BA podría considerarse equivalente a una profilaxis natural (9).

El método de elección para el diagnóstico de BA es el urocultivo. Para su vigilancia se recomienda tomar dos muestras consecutivas de orina en las cuales se aísla el mismo organismo, ya que sólo una muestra positiva puede ser debida a mala interpretación o contaminación. Las pruebas simples de orina no tienen la sensibilidad y especificidad suficiente y no sustituyen al urocultivo. Los pacientes no siempre tienen piuria; los niveles totales de leucocitos en orina son variables, el paciente puede presentar leucocitos en orina por años y estar asintomático (10,11).

La BA presenta una evolución natural benigna y de resolución espontánea. Los niños pueden persistir por años sin

- (1) Nefrólogo Pediatra. Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga. Barquisimeto. Estado Lara.
- (2) Nefrólogo Pediatra. Hospital del IVSS Tulio Carnevali Salvatierra. Mérida. Estado Mérida.
- (3) Nefrólogo Pediatra. Hospital General del IVSS Dr. Miguel Pérez Carreño. Caracas.
- (4) Nefrólogo Pediatra. Hospital Universitario de Maracaibo. Estado Zulia.
- (5) Infectólogo Pediatra. Hospital de Niños JM de Los Ríos. Caracas.

evidencia de secuelas dañinas, cicatrices renales, alteración de la filtración glomerular o del crecimiento renal. Debido a esto es controversial justificar la acción terapéutica, aun en niños con malformaciones nefrourológicas, vejiga neurogénica o reflujo vesicoureteral; incluso la quimioprofilaxis erradicaría a la flora habitual y originaría un desequilibrio que favorece la virulencia de nuevas cepas. Se recomienda una conducta expectante, no intervencionista. Sólo debe ser tratada en situaciones especiales como pacientes inmunocomprometidos con neutropenia por problemas hematológicos, postrasplante renal, pacientes que serán intervenidos quirúrgicamente del área urogenital y HIV positivos con bajo recuento de CD4, entre otros.

Se debe evitar la realización de urocultivos rutinarios a pacientes asintomáticos, debido al riesgo de ser expuestos a terapia antimicrobiana innecesaria y alteración del equilibrio bacteriano (12).

INFECCIÓN URINARIA RECURRENTE EN NIÑOS SIN MALFORMACIONES NEFROUROLÓGICAS

La Infección Urinaria Recurrente (IUR) puede ser categorizada como bacteriuria no resuelta, persistencia bacteriana o reinfección, las cuales deben diferenciarse de la BA (13).

- Bacteriuria no resuelta: implica el hallazgo de una bacteria previamente detectada, luego de un tratamiento inadecuado.
- Persistencia bacteriana: implica un tratamiento adecuado, pero con persistencia del microorganismo infectante dentro de un nido de infección. El urocultivo evidencia el mismo patógeno.
- Reinfección: señala una infección urinaria con una bacteria diferente, incluyendo diferentes serotipos y clones de una misma especie.

La tasa de recurrencia en pacientes con pielonefritis oscila entre 25 y 50%. El 18% de los niños infectados por primera vez, antes del año de edad, presenta recurrencias y, en muchos casos ocurre dentro del primer año de la infección inicial (14).

La patogénesis de las IUR puede involucrar los tres clásicos componentes de cualquier infección: huésped, patógeno y medio ambiente.

Factores Bacterianos

- Fimbrias: la caracterización de las fimbrias ha permitido clasificar diferentes cepas de *E. coli*. Las cepas que carecen del gen que codifica la proteína gen papG (adhesina esencial) son incapaces de adherirse, traduciendo clínicamente en BA (13).
- Mecanismo de cierre: las cepas con fimbrias tipo 1 interactúan con los receptores del huésped, invadiéndolo y replicándose en el uroepitelio. Adoptan una morfología filamentosa y forman comunidades bacterianas intracelulares (IBCs –siglas en inglés-) llamados reservorios

quiescentes intracelulares (QIRS –siglas en inglés-), localizados en los endosomas (Lamp1), lo que les permite protegerse tanto de los antibióticos intracelulares como de la vigilancia inmunitaria del huésped (15).

Factores del huésped

En menores de 12 meses de edad la recurrencia puede alcanzar 25%. Se ha reportado que los varones tienen 3 veces más probabilidades de presentarla, con respecto a las hembras (14) y que se registra un pico de recurrencias entre los 2 y 6 años de edad. La raza blanca constituye un factor de riesgo en pacientes sin malformaciones urinarias (13).

Según la Academia Americana de Pediatría (AAP) la circuncisión está asociada a un menos infecciones del trato urinario, pero deja a criterio de los padres realizarla o no (16). Algunos estudios promueven la circuncisión en pacientes con anomalías del tracto urinario como hidronefrosis, reflujo vesico-ureteral e IUR. Estos factores son:

1.- Alteraciones metabólicas

El seguimiento de pacientes con Hipercalciuria (HC) demostró que la disminución de la excreción de calcio estuvo asociada a descenso del número de ITU. Tanto la HC idiopática, como la secundaria a acidosis tubular, factores dietéticos, inmovilización, intoxicación por vitamina D e Hipertiroidismo, entre otros, podría permitir a las bacterias permear los cristales de calcio, lo cual podría protegerlas de ser drenadas y expulsadas durante la micción (17,18).

La Hiperuricosuria, como factor independiente causante de IUR, ha sido poco estudiada; sin embargo, se ha encontrado una incidencia de 25,4% y una coincidencia con HC en 21,1% de las series (19), por lo cual es probable que mecanismos similares a atribuidos a la HC operen en el uroepitelio.

2.- Anomalías funcionales

La disfunción del tracto urinario inferior (20), la constipación, discapacidades en el desarrollo psicomotor con indemnidad del tracto urinario (21), cuerpo extraño en vagina y la inmovilización, facilitan la instalación de alteraciones y/o disfunciones del tracto urinario inferior que pueden desarrollar IUR (22).

3.- Factores inmunológicos

El rol de la inmunidad celular y humoral innata no está claramente definido. Se ha reportado un mayor riesgo de recurrencia para pacientes con quimioterapia, en diabéticos y con HIV, particularmente cuando su cuenta de CD4 cae por debajo de 500/mm³.

4.- Respuesta inflamatoria

La baja expresión de Toll-Like Receptor 4 (TLR4) se ha encontrado en niños con BA (23). Los Receptores de IL-8: CXCR1 y CXCR2, ubicados en la superficie de los neutrófilos son los responsables de activarlos y aumentar su expresión, la baja expresión de estos receptores predispone a desarrollar pielonefritis e IUR (24). La alteración de los genes que codifican la proteína tisular "Heat Shock Protein 72" (HSPA1B) disminuye su producción y aumenta el riesgo de

presentar IUR (25). El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), TGF- β 1, THF- β 1-509T mostró un rol protector en la predisposición de tener IUR (24, 25).

Estrategias para Prevención de Recurrencias

- 1.- Identificación de causas predisponentes y control de los mismos.
- 2.- Micciones frecuentes y en niñas con sobrepeso, separación de piernas al momento de la micción.
- 3.- Prevención de estreñimiento.
- 4.- Promoción de lactancia materna.
- 5.- Profilaxis bacteriana: no está definido el tiempo, pero algunos autores recomiendan, luego de 3 ITU, durante 6 meses.
- 6.- Modificadores de la respuesta inmunológica.

I. Inmunomoduladores: Uro-Vaxom (OM-89):Fracción inmunoactiva de E. Coli.

II. Vacunas: en progreso:

- SalcoUrovac: 6 cepas de E. coli, Proteus mirabilis y P. morgani, E. faecalis y K. pneumoniae (14).
- Vacunas contra Proteus mirabilis.
- Vacuna Intranasal con Lactococcus lactis recombinante.
- Vacuna con Aglutinina tóxica de Proteus: Intranasal.

INFECCIÓN URINARIA EN VEJIGA NEUROGÉNICA Y DISFUNCIÓN VESICAL

En el estudio de la ITU es importante identificar la existencia o no de anomalías del tracto urinario bajo, secundarias al daño del sistema nervioso de tipo neurogénicas o desórdenes funcionales del detrusor y del esfínter, tipo no neurogénicas.

Hasta los dos años de edad la micción está controlada en forma refleja por la porción sacra de la médula espinal. A partir de los dos años, los niños sienten el deseo de orinar e iniciar la micción. El control miccional voluntario debería alcanzarse entre los 3 y 4 años, pero 20% de la población infantil padece incontinencia urinaria nocturna sin ningún tipo de manifestación de descontrol miccional diurno (26,27). La evolución natural de los mecanismos de control de la micción depende tanto de una vía neural intacta como de múltiples factores, que incluyen aumento de la capacidad funcional de la vejiga, maduración de la coordinación del esfínter-detrusor y progresivo control voluntario progresivo sobre el complejo vejiga-esfínter (28,29).

Disfunción del tracto urinario no neurogénica: trastorno en el llenado o vaciado de la vejiga que involucra el ciclo de la micción, cuyo origen puede ser miogénico o funcional, no siempre sintomático y sin traducción anatómica (26). Las anomalías funcionales del tracto urinario bajo se clasifican en leves, moderadas y severas:

Leves

- 1.- Incontinencia de la risa: usualmente en niñas, es involuntaria y no predecible. Se dice que es hereditaria y

mediada a nivel central. La risa dispara el reflejo miccional venciendo el mecanismo inhibitorio central.

- 2.- Goteo postmiccional: fuga involuntaria inmediatamente después de la micción. Puede ser producida por presencia de reflujo de orina hacia la vejiga. Generalmente benigna y tiende a desaparecer con la edad. Usualmente vista en niñas que no separan bien las piernas o en niñas obesas (28,30).
- 3.- Enuresis: incontinencia urinaria intermitente durante el sueño nocturno.

Moderadas

- 1.- Vejiga Hiperactiva: resultado de contracciones no inhibidas del detrusor durante la fase del llenado provocando urgencia e incontinencia. Las contracciones resultan de la falta de inhibición cerebral del detrusor durante el llenado vesical. La contracción frecuente de la vejiga la vuelve más susceptible a ITU y desarrollo de RVU.
- 2.- Vejiga Hipoactiva: caracterizada por micciones infrecuentes (menos de tres al día) que se ayudan con esfuerzo abdominal. Puede ser el resultado de micciones obstructivas funcionales de larga data con vejigas hipotónicas de gran tamaño; en la fase de vaciado, la contractilidad del detrusor es pobre con presencia de gran cantidad de orina residual que predispone a ITU frecuentes (28,31).
- 3.- Micción obstructiva funcional (disfunción de la musculatura del piso pélvico): se establece incoordinación entre el esfínter y el detrusor por fallas en la relajación de la uretra y del piso pélvico en el momento de la micción. Esta disfunción puede ser resultado de sobreentrenamiento por parte de los padres para que el niño adquiera continencia urinaria, posiblemente prematura para su edad; todo esto puede condicionar aumento de presión intravesical durante la micción, vaciamiento incompleto, presencia de RVU, hidronefrosis y en algunos casos daño renal.

Severas

- 1.- Síndrome de Hinman: disfunción del piso pélvico con obstrucción funcional.
- 2.- Síndrome de Ochoa o Síndrome Urofacial: condición autosómica recesiva. Puede existir ureterohidronefrosis y RVU, secundarios a incoordinación del esfínter externo al momento de la micción que no permite un buen vaciamiento vesical (28,30,31).

Disfunción Neurogénica

- 1.- Primaria (Congénita): disrafia neuroespinal abierta (mielomeningocele), cerrada (espina bífida) y otras malformaciones anorrectales (cloaca, agenesia sacra).
- 2.- Secundarias: traumatismo de médula espinal, tumores, anormalidades e infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC), hipoxia perinatal, hemorragia intraventricular en prematuros, diplejía espástica, déficit de atención por hiperactividad (DDHP) o des-

orden de déficit de atención (ADD) (31,32).

Diagnóstico

Además de la evaluación de los síntomas y exámenes de orina, pueden contemplarse estudios radiológicos del tracto urinario (ecosonograma renal y uretrocistografía miccional) así como estudios urodinámicos (33).

Tratamiento

- Mejorar hábitos intestinales y miccionales. Las niñas deben sentarse cómodamente en el baño, con la ropa interior abajo y apoyando los pies en una superficie sólida para permitir la separación apropiada de los muslos que promueve una micción completa.
- El reflujo a vagina y el goteo postmiccional podrían evitarse si se sienta en el baño mirando hacia el tanque de agua y tratando de expulsar toda la orina antes de levantarse.
- El estudio urodinámico orientará la decisión del uso de anticolinérgicos (33-35).
- Terapia conductual, uso de alarmas y farmacoterapia en casos de enuresis.
- El uso de antibióticos profilácticos es controversial.
- Cateterismo Vesical Intermitente (CVI) está indicado cuando el residuo vesical es elevado y se asocie a IUR (36,37).

RESISTENCIA BACTERIANA EN PATÓGENOS URINARIOS

La administración previa de antibióticos convierte en un asunto difícil el manejo de la ITU. El uso adecuado de estos medicamentos debe tomar en cuenta este antecedente y el médico debe implementar medidas para evitar el uso innecesario de estos productos (38).

El mejor tratamiento frente a una infección incluye el inicio temprano del antimicrobiano incluso cuando no se conozca el agente etiológico, tomando en cuenta los patrones de sensibilidad locales. La presencia de uropatógenos resistentes procedentes de la comunidad representa un verdadero reto para el pediatra, generando confusión en torno a esquemas que tradicionalmente han resultado adecuados.

La resistencia bacteriana se está convirtiendo en un gran problema para el manejo exitoso de la ITU. Frente a la ampicilina y al timetropin-sulfa (TMP-SMX), la *E. coli* presenta una disminución de sensibilidad entre 30-50%, de acuerdo a diferentes reportes. Asimismo se reporta una disminución de 25% de la sensibilidad de este germen frente a cefalosporinas de primera generación y de 3% frente a cefalosporinas de tercera generación. Una bacteria que no responda conduce a la progresión de la enfermedad, cicatrices renales, pielonefritis, así como al incremento de costos (39,40).

Existen diversos factores que contribuyen al desarrollo de resistencia bacteriana, entre ellos: la asistencia a guarderías, hospitalización y contacto con personas colonizadas con

cepas resistentes, pero el factor más importante es la exposición previa a los antimicrobianos (41,42).

La reciente descripción de Enterobacterias con capacidad de producción de β -lactamasas de espectro expandido (ESBLs –siglas en inglés-) viene a complicar la situación del manejo de la ITU, sobre todo en *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, situación que se está encontrando en diferentes países incluido el nuestro. Estas enzimas son capaces de hidrolizar las cefalosporinas de espectro expandido y se encuentran frecuentemente en cepas procedentes de la comunidad. Al mismo tiempo, pueden complicarse con cuadros intraabdominales severos y de difícil manejo, siendo observadas también en pacientes hospitalizados. En estos casos la institución debe acentuar las medidas de control de infección hospitalaria, disminuyendo la transmisión de paciente a paciente.

El Programa Venezolano de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (PROVENRA) reportó para 2007 a la *E. coli* como principal agente causal de IU en todas las edades, géneros y centros que participaron enviando las muestras de orina, procedentes de la comunidad. También se detectaron agentes como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Pantoea agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, entre otros. El programa reporta para *E. coli* sensibilidad de 97% a la amikacina y resistencia de 2,70%; 100% de sensibilidad a carba-penem, cefalosporinas de III y IV G, 78% de sensibilidad a fluoroquinolonas y 21% de resistencia, al igual que entre 80% y 100% de sensibilidad a penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasas, resistencia de 63% a TMP/SMX y sensibilidad baja de 36%.

Las opciones terapéuticas disponibles para el manejo de las patologías urinarias producidas por estos gérmenes son escasas, amén de la corresponsencia que puede existir con otros antibióticos tales como cefamicinas, quinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas y TMP/SMX. Entre las opciones terapéuticas estarían algunas combinaciones de β -lactámicos+inhibidores suicidas, algunas cefalosporinas y, por último, carba-penems (43,44).

REFERENCIAS

1. Écija J. Bacteriuria asintomática. En: García V, Santos F y Rodríguez B. Nefrología Pediátrica. Madrid: Aula Médica; 2000. p. 217-220.
2. López M, Sayago J, Medina P, Quintana J, Garrido Y, Miranda W et al. Necesidad de Antibióticos en Bacteriuria asintomática en preescolares y escolares. Arch Ven de Puer y Ped. LV Congreso Nacional de Pediatría "Dr. Nelson Orta" 2009;72 Supl 3.
3. García V, Callejón A, Luis Yanes MI. Infección urinaria asociada a reflujo vesicoureteral. Bacteriuria asintomática. Dos temas de permanente actualidad en nefrología pediátrica. [monografía en Internet]. [Disponible en: http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/Expertos_infecciones_urinarias_reflujo_vesicoureteral.pdf. Consultado: 2 de octubre de 2010.
4. Salem MA, Matter RM, Abdelmaksoud AA, El Masry SA. Prevalence of asymptomatic bacteriuria in Egyptian children

- and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Egypt Soc Parasitol.* 2009;39(3):951-962.
5. Nicolle L. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(2):367-394.
 6. Arredondo G, Segura E, Calderón E, Mancilla J, Sánchez G, Solórzano F. Consenso Mexicano en Infecciones de vías urinarias en pediatría. *Acta Pediátrica de México.* 2007;28(6):289-293.
 7. Ragnarsdottir 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(3):475-484.
 8. Mabbett A, Ulett G, Watts R, Tree J, Totsika M, Ong CL, et al. Virulence properties of asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli*. *Int J Med Microbiol.* 2009;299(1):53-63.
 9. Lier M, Dieguez S. ¿Bacteriuria asintomática: debe tratarse con antibióticos? *Arch Argent Pediatr* 2006;104(6):506-511.
 10. Carmona J y Alonso F. Bacteriuria asintomática en la consulta de atención primaria. Informe del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. España 2008;32:45-51. Consultado: 10 de noviembre 2010. Disponible en: http://www.msps.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol32_2BactAsintAtenPrimaria.pdf
 11. Monge M, García V, Luis M y Hernández M. Cribado de la enfermedad renal en atención primaria. Utilidad de las tiras reactivas. *BSCP Can Ped.* 2005;29(1):35-39.
 12. Jha B y Singh Y. Prevalence of asymptomatic bacteriuria in school going children in Pokhara valley. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2007;5(1):81-4.
 13. Clark CJ, Kennedy WA 2nd, Shortliffe LD. Urinary tract infection in children: when to worry. *Urol Clin North Am.* 2010;37(2):229-241.
 14. Shim YH, Lee JW, Lee SJ. The risk factors of recurrent urinary tract infection in infants with normal urinary systems. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(2):309-312.
 15. Koljalg S, Truusalu K, Vainumae I, Stsepetova J, Sepp E, Mikelsaar M. Persistence of *Escherichia coli* clones and phenotypic and genotypic antibiotic resistance in recurrent urinary tract infections in childhood. *J Clin Microbiol* 2009;47(1):99-105.
 16. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. *Pediatrics.* 1999;103(4 Pt 1):843-852.
 17. López MM, Castillo LA, Chávez JB, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(5):433-437.
 18. Stojanovic VD, Milosevic BO, Djapić MB, Bubalo JD. Idiopathic hypercalciuria associated with urinary tract infection in children. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(9):1291-1295.
 19. Vezzoli G, Soldati L, Gambaro G. Hypercalciuria revisited: one or many conditions? *Pediatr Nephrol.* 2008;23(4):503-506.
 20. Ballek NK, McKenna PH. Lower urinary tract dysfunction in childhood. *Urol Clin North Am.* 2010;37(2):215-228.
 21. Bunchman TE. Nephrologic issues in children with developmental disabilities. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55(6):1337-1342.
 22. Neulander EZ, Tiktinsky A, Romanowsky I, Kaneti J. Urinary tract infection as a single presenting sign of multiple vaginal foreign bodies: case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23(1):e31-33.
 23. Ragnarsdottir B, Jonsson K, Urbano A, Gronberg-Hernandez J, Lutay N, Tammi M, et al. Toll-like receptor 4 promoter polymorphisms: common TLR4 variants may protect against severe urinary tract infection. *PLoS One.* 2010;5(5):e10734.
 24. Lundstedt A, 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(8):1227-1234.
 25. Zaffanello M, Malerba G, Cataldi L, Antoniazzi F, Franchini M, Monti E, et al. Genetic risk for recurrent urinary tract infections in humans: a systematic review. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:321082.
 26. Rodríguez E. Las disfunciones miccionales en la infancia. *Rev Chil Pediatr.* 2004;75(6):512-519.
 27. Ballek N, McKenna P. Lower urinary tract dysfunction in childhood. *Urol Clin North Am.* 2010;37(2):215-228.
 28. Aleo E, Miguel B, Pérez O. Desarrollo de la continencia urinaria en el niño. [en línea] 2000 [fecha de acceso 7 de septiembre de 2010] URL disponible en: <http://revistas.ucm.es/med/11330414/articulos/CLUR0000110663A.PDF>
 29. Cartwright PC, Snow BW. Vejiga y Uretra. En: Murphy, Sharp, Sigalet, Snyder. *Cirugía Pediátrica*, Ashcraft. 3ª ed. McGrawHill;2002. p.764-774.
 30. De Castaño I. Síndromes clínicos asociados a incontinencia urinaria no neurogénica: diagnóstico y manejo. [consultado 7 Sep 2010] Disponible en: http://www.scp.com.co/precop/precop_files/modulo_9_vin_1/Sindromes_clinicos_Inc_Urin_Neurogenica.pdf
 31. Garat J, Caffaratti J y de la Peña E. Tratamiento de la inestabilidad vesical (vejiga hiperactiva no neurogénica) en niños, con tolerodina. *Actas Urol Esp* 2004. 28(2):122-128 [consultado: 26 de Noviembre 2010]; Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062004000200007&lng=es.
 32. Bauer S. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatr Nephrol* 2008;23(4): 541-551.
 33. Calcaño G, Montilva C, Ordaz I, Ramón A y Gamboa F. Incontinencia urinaria neurogénica: tratamiento médico. [fecha de acceso 7 de septiembre de 2010] URL Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S079804692000000200014&script=sci_arttext.
 34. Escribano Subias J, Fraga Rodríguez G. Tratamiento médico-conservador versus ntervencionista del reflujovesicoureteral primario en el niño. *Arch. Esp. Urol* 2008; 61: 229-235
 35. De Jong T, Chrzan R, Klijn A y Dik P. Treatment of the neurogenic bladder in spina bifida. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(6):889-896.
 36. Verpoorten C, Buyse G. The neurogenic bladder: medical treatment. *Pediatr nephrol.* 2008;23(5):717-725.
 37. MacLellan D. Management of pediatric neurogenic bladder. *Curr Opin Urol.* 2009;19(4):407-411.
 38. Paschke A, Zaoutis T, Conway PH, Xie D, Keren R. Previous antimicrobial exposure is associated with drug-resistant urinary tract infections in children. *Pediatrics.* 2010;125(4):664-672.
 39. Rybak MJ. Resistance to antimicrobial agents: an update. *Pharmacotherapy.* 2004;24(12 Pt 2):203S-215S.
 40. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(3):163-167.
 41. Falagas M, Karageorgopoulos D. Extended- spectrum β -lactamase-producing organisms. *J Hosp Infection.* 2009;73:345-354.
 42. Jacoby GA, Muñoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005;352(4):380-391.
 43. Karageorgopoulos DE, Faladas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 2008;8(12):751-762.
 44. Bin C, Hui W, Renyuan Z, Yongzhong N, Xiuli X, Yuanjue Z, et al. Outcome of cephalosporin treatment of bacteremia due to CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56(4):351-357.