

Tratamiento antibiótico recomendado en episodios de infección urinaria

C. Ochoa Sangrador^a, M. Brezmes Raposo^b y Grupo Investigador del Proyecto

^aCoordinador. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

^bServicio de Neonatología. Hospital La Fe. Valencia. España.

Se presenta una revisión de la evidencia científica disponible sobre el tratamiento antibiótico de la infección urinaria en la infancia. La información procedente de ensayos clínicos resulta poco útil en la toma de decisiones, porque muchos de ellos valoran antibióticos frente a los que existe un alto nivel de resistencia en nuestro país. Aunque algunos estudios permiten etiquetar ciertos antibióticos como suficientemente eficaces, no facilitan el establecimiento de jerarquías claras en la elección terapéutica. Sin embargo, sí que disponemos de información, procedente de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, sobre la eficacia de distintas vías o pautas de administración y sobre la duración del tratamiento, a pesar de que esta información resulta de dudosa aplicación clínica a determinados grupos de pacientes. Si excluimos las cistitis del niño mayor, la diferenciación entre infecciones urinarias de vías altas o bajas resulta poco operativa, por lo que preferimos diferenciarlas como de alto o bajo riesgo, en función de la edad del paciente y la presencia de fiebre y/o repercusión general. Finalmente, la elección de antibiótico dependerá en gran medida de las resistencias a antimicrobianos que tienen los uropatógenos en nuestro país.

Palabras clave:

Infección del tracto urinario. Niño. Medicina basada en la evidencia. Conferencia de Consenso. Tratamiento. Antibióticos.

RECOMMENDED ANTIBIOTIC THERAPY IN EPISODES OF URINARY TRACT INFECTION

The present article reviews the scientific evidence available on antibiotic treatment of urinary tract infection in childhood. The information from clinical trials is of little use in decision making, because many of these studies

evaluate antibiotics with a high level of resistance in Spain. Although some studies allow certain antibiotics to be identified as sufficiently effective, they do not permit clear hierarchies in the choice of therapy to be established. Nevertheless, data are available from clinical trials and systematic reviews on the efficacy of different routes of administration or regimens and on treatment duration, although this information is of doubtful clinical application in some patient groups. If cystitis in older boys is excluded, the distinction between upper and lower urinary tract infection is of little use. Consequently, differentiating between high- and low-risk infections according to the patient's age and the presence of fever and/or general repercussions is preferable. Finally, the choice of antibiotic will largely depend on the antimicrobial resistances of urinary pathogens in Spain.

Key words:

Urinary tract infections. Child. Evidence-based medicine. Consensus development conference. Treatment. Antibiotics.

INTRODUCCIÓN

Es un hecho reconocido que la instauración de un tratamiento precoz resulta fundamental en el pronóstico de los niños con infección del tracto urinario (ITU). Por ello, considerando el retraso que implican los estudios microbiológicos, es frecuente tener que recurrir inicialmente a un tratamiento empírico. La elección de antibiótico, vía y pauta de administración va a depender de múltiples factores, entre los que tienen especial importancia la situación clínica del paciente, las preferencias locales o individuales y el patrón regional de resistencia de los uropatógenos. La existencia en España de amplias resistencias a antimicrobianos¹, clásicamente empleados en

Financiado parcialmente por una beca de la Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León (año 2006).

Correspondencia: Dr. C. Ochoa Sangrador.

Unidad de Investigación. Hospital Virgen de la Concha.
Avda. Requejo, 35. 49029 Zamora. España.
Correo electrónico: cochoas@meditex.es

Recibido en mayo de 2007.

Aceptado para su publicación en junio de 2007.

ensayos clínicos, limitará la aplicabilidad de muchos de los estudios de eficacia disponibles.

Habitualmente se opta por diferenciar el tratamiento de las ITU en función de que éstas afecten o no al parénquima renal. Sin embargo, la información clínica y las exploraciones complementarias empleadas en la práctica clínica no permiten diferenciar con seguridad las ITU de vías altas y bajas². Los estudios realizados³⁻¹⁵ son de pequeño tamaño muestral y presentan importantes limitaciones metodológicas. Tanto la presencia de síntomas o signos (p. ej., fiebre), como las pruebas de laboratorio (proteína C reactiva [PCR], beta-2-microglobulina, N-acetil-beta-glucosaminidasa, procalcitonina, interleucinas), carecen de la suficiente sensibilidad y especificidad como para sustentar la toma de decisiones en ellas, de forma exclusiva; la procalcitonina, el parámetro con mayor rendimiento diagnóstico, puede ofrecer información válida, pero todavía existen dudas en lo que se refiere a la utilidad clínica real de la misma (esta información se analiza con más detalle en el documento sobre indicaciones de ingreso hospitalario).

La realización de una gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico marcado con tecnecio 99 (DMSA) es el procedimiento de referencia para el diagnóstico de pielonefritis, pero su empleo sistemático no es viable ni está justificado. Por ello, en la práctica, se opta por diferenciar las ITU como de alto o bajo riesgo, en función de la edad (neonatos y lactantes pequeños) y de la existencia o no de fiebre y/o afectación general. Con esta estrategia, la mayoría de las pielonefritis serán incluidas, a expensas de tratar, como tales, muchas ITU que no lo son. Así, tanto la elección de antibiótico como la vía de administración y duración, van a estar supeditadas al grado de riesgo estimado.

BASES PARA LA TOMA DE DECISIONES

Disponemos de numerosos ensayos clínicos que han evaluado la eficacia clínica y microbiológica de distintas pautas terapéuticas. Sin embargo, muchos de esos estudios son antiguos o realizados en regiones con patrones de resistencia diferentes a los nuestros. En el informe técnico de la American Academy of Pediatrics publicado en 1999¹⁶, se realizó una síntesis de los trabajos que habían estudiado la eficacia de distintas pautas de antibioterapia oral, en ITU mayoritariamente de bajo riesgo. Bloomfield et al¹⁷ publicaron en 2005 una revisión sistemática de ensayos clínicos que han comparado diferentes pautas de tratamiento de las pielonefritis agudas en la infancia. Otra revisión sistemática¹⁸ previa había evaluado las pautas de administración de aminoglucósidos en ITU¹⁹⁻²² y otras infecciones pediátricas, contrastando la eficacia de dosis únicas diarias con la de dosis múltiples.

Con respecto a la vía de administración del tratamiento antibiótico, diversos trabajos han analizado si en las ITU de alto riesgo (pielonefritis e ITU febriles) la vía in-

travenosa ofrece ventajas sobre la oral. Esta cuestión ha sido analizada en varios ensayos clínicos, algunos de ellos incluidos en la revisión Bloomfield et al¹⁷ y en dos estudios de costes^{23,24}. Finalmente, la duración del tratamiento antibiótico (pautas cortas frente a largas) también ha sido objeto de estudio en diversos ensayos clínicos, en su mayoría incluidos en varias revisiones sistemáticas²⁵⁻²⁸.

Como se ha comentado anteriormente, toda esta información debe quedar supeditada a los patrones de resistencia de los uropatógenos en España. Disponemos de varios trabajos realizados en territorio nacional, que presentan el perfil etiológico y de resistencia en distintas series pediátricas, así como amplia información sobre el patrón de resistencia general de los uropatógenos en estudios nacionales, que recogen en algún caso amplias series multicéntricas¹. A diferencia de la ITU del adulto, en la infancia es habitual la realización de urocultivo. Por ello, parece asumible la representatividad de los datos de resistencia publicados. Los resultados de los trabajos aludidos han sido analizados en un documento específico, por lo que en esta revisión sólo se comentarán de forma resumida.

Eficacia de distintas pautas terapéuticas

En la tabla 1 se presentan los resultados agrupados de los trabajos que comparan distintas pautas de tratamiento antibiótico oral en ITU de bajo riesgo, incluidos en el informe técnico de Downs¹⁶. Podemos observar como existe una tendencia a mayor eficacia en las pautas de mayor duración y en las que emplean cotrimoxazol con respecto a amoxicilina. No obstante, si observamos los años en los que se realizaron y los antibióticos que se emplearon (con altas resistencias en España de *Escherichia coli*), se entiende que la aplicabilidad de los resultados de estos estudios se vea muy comprometida.

En cuanto al tratamiento de las pielonefritis o ITU de alto riesgo, en la tabla 2 se presentan los principales resultados de la revisión de Bloomfield et al¹⁷. No se encontraron diferencias significativas entre las pautas comparadas, tanto para medidas de efecto inmediatas (es muy poco frecuente el fracaso clínico-bacteriológico con las pautas comparadas) como para las diferidas (el riesgo de daño renal crónico apenas varía con el tratamiento elegido). El tratamiento inicialmente oral no es menos eficaz que el intravenoso, mientras que las pautas intravenosas de corta duración parecen ser igual de seguras que las largas.

El ensayo clínico con mayor rigor metodológico, el de Hoberman et al²⁴, ha tenido una gran repercusión en el tratamiento de las ITU de alto riesgo, al mostrar que cefixima oral era tan eficaz como cefotaxima intravenosa. Sólo al considerar el subgrupo de casos con reflujo de alto grado se encontró un mayor riesgo de daño renal con el tratamiento oral (8/24 casos frente a 1/22; riesgo relativo [RR]: 7,33; intervalo de confianza [IC] 95%: 1,00-

TABLA 1. Eficacia (curación clínico-microbiológica) de distintos antibióticos en ITU, agrupados por duración

Comparaciones	N	n	Edad	Porcentaje de curación (IC 95%) Media ponderada	Comentarios	Años
Pautas de 1 dosis o 1 día						
Amoxicilina ⁶³⁻⁶⁵	3	72	2-18 años	84 (74,9-92,1)	ITU bajo riesgo	1981-1984
Trimetoprim-sulfametoxazol ⁶⁶⁻⁶⁹	4	158	2 meses-16 años	88 (82,2-94,5)	ITU bajo riesgo	1978-1989
Pautas de 3-4 días						
Amoxicilina ⁷⁰	1	24		54 (34,1-73,9)	Casos con PCR negativa	1979
Trimetoprim-sulfametoxazol ^{67,71}	2	99	3 meses-16 años	94 (89,2-98,6)	ITU bajo riesgo	1981-1988
Pautas de 7 días						
Amoxicilina-ácido clavulánico ⁷²	1	26	0-12 años	80 (64,6-95,4)	ITU bajo riesgo	1984
Trimetoprim-sulfametoxazol ⁶⁶⁻⁶⁹	4	175	3 meses-16 años	96 (93,2-98,9)	ITU bajo riesgo	1978-1989
Pautas de 10 días						
Amoxicilina ^{63,64,70,73-77}	8	211	1 mes-18 años	76 (70,4-81,9)	ITU bajo riesgo	1976-1984
Trimetoprim-sulfametoxazol ^{71,74,75,77-81}	8	231	1 mes-18 años	93 (89,9-96,4)	ITU bajo riesgo	1977-1988

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ITU: infección del tracto urinario; N: número de estudios; n: número de pacientes; PCR: proteína C reactiva. Datos modificados de Downs¹⁶.

TABLA 2. Principales resultados de la revisión sistemática de Bloomfield et al¹⁷ y pautas antibióticas en pielonefritis^{a,b}

Comparaciones	N	n	Edad	Medida	Efecto	Comentarios
ATB oral (14 días) frente a i.v. (3 días) + oral (11 días)^c						
Tiempo hasta resolución de la fiebre (h) ^{24,29}	2	693	1 mes-6 años	Dmp (IC 95%)	1,54 (-1,67; 4,76)	SA±; EN-; IT±; SC+
Daño en parénquima renal a los 6 meses ²⁴	1	272	1 mes-2 años	RR (IC 95%)	1,45 (0,69; 3,03)	SA+; EN-; IT+; SC+
Proporción de parénquima renal dañado 6 meses ²⁴	1	272	1 mes-2 años	Dmp (IC 95%)	-0,70 (-1,74; 0,34)	SA±; EN-; IT±; SC+
ATB IV pauta corta (3-4 días) frente a larga (7-14 días) duración^d						
Bacteriuria persistente tras tratamiento ^{23,82,83}	3	251	1 mes-16 años	RR (IC 95%)	3,09 (0,13; 74,55)	SA±; EN-; IT±; SC+
ITU recurrente en 6 meses ^{23,82-84}	4	445	1 mes-16 años	RR (IC 95%)	1,15 (0,52; 2,51)	SA±; EN-; IT±; SC+
Daño renal persistente a los 3-6 meses ⁸²⁻⁸⁴	3	315	1 mes-16 años	RR (IC 95%)	0,99 (0,72; 1,37)	SA±; EN-; IT±; SC+
ATB 1 dosis parenteral + oral frente a sólo oral^e						
Bacteriuria persistente a las 48 h ⁸⁵	1	69	6 meses-12 años	RR (IC 95%)	0,77 (0,19; 3,20)	SA+; EN-; IT-; SC+
Fracaso de tratamiento a las 48 h ⁸⁵	1	69	6 meses-12 años	RR (IC 95%)	0,82 (0,24; 2,81)	SA+; EN-; IT-; SC+
Cefalosporina 3 g³ frente a amoxicilina-ácido clavulánico^f						
Bacteriuria persistente a las 48 h ^{86,87}	2	56	1-14 años	RR (IC 95%)	5,50 (0,30; 101,28)	SA±; EN-; IT-; SC+
Fiebre durante 48 h ⁸⁶	1	20	2-14 años	RR (IC 95%)	5,00 (0,27; 92,63)	SA±; EN-; IT-; SC+
Efectos adversos gastrointestinales ^{86,87}	2	57	1-14 años	RR (IC 95%)	0,66 (0,03; 13,52)	SA±; EN-; IT-; SC+
Dosis única parenteral frente a 7-10 días ATB oral^g						
Bacteriuria persistente 1-2 días tras tratamiento ^{88,89}	2	35	2 semanas-14 años	RR (IC 95%)	1,73 (0,18; 16,30)	SA±; EN-; IT±; SC+
Recurrencia de ITU o reinfección en 6 semanas ^{88,89}	2	35	2 semanas-14 años	RR (IC 95%)	0,24 (0,03; 1,97)	SA±; EN-; IT±; SC+

^aLa mayoría de los trabajos excluyen pacientes clínicamente inestables, recurrentes, con uropatías, función renal anormal, alergias a antibióticos probados, otras infecciones o con microorganismos resistentes.

^bNo se presenta la comparación de dosis única diaria frente a dosis múltiples de aminoglucósidos^{19,20,22}, que no muestran diferencias significativas y está específicamente estudiada en otra revisión previa¹⁸ que incluye un trabajo más²¹.

^cComparación cefixima²⁴ o amoxicilina-ácido clavulánico²⁹ oral frente a cefotaxima i.v. (seguido de antibiótico oral).

^dCompara ceftriaxona y/o aminoglucósido i.v. pauta corta o larga + completar con antibiótico oral.

^eCompara ceftriaxona i.v. 1 dosis + cotrimoxazol 10 d frente a sólo cotrimoxazol.

^fCompara cefotaxima i.v. 14 d frente a amoxicilina-ácido clavulánico 4 días i.v. y 10 d oral⁸⁶ o cefetamet pivoxil oral frente a amoxicilina-ácido clavulánico oral 7-10 días⁸⁷.

^gComparación cefotaxima⁸⁹ o gentamicina⁸⁸ dosis única i.v. frente a 7-10 d antibiótico oral (la mayoría cotrimoxazol o amoxicilina).

ATB: antibiótico; Dmp: diferencia de medias ponderada; EN: enmascaramiento; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IT: intención de tratar; i.v.: intravenoso; N: número de estudios; n: número de pacientes; RR: riesgo relativo; SA: secuencia de aleatorización; SC: seguimiento completo; +: correcto; -: incorrecto; ±: dudoso o heterogéneo.

54,01; número de pacientes que será necesario tratar [NNT]: 3; IC 95% 2-12). También el tratamiento inicial con amoxicilina-ácido clavulánico oral ha mostrado una eficacia similar a la ceftriaxona intravenosa, aunque en un es-

tudio de menor calidad²⁹. Otros estudios no incluidos en la revisión de Bloomfield, que han comparado cefalosporinas de tercera generación orales y parenterales, han mostrado resultados comparables³⁰.

Además de la eficacia del tratamiento oral, también se ha valorado su rentabilidad, y se ha estimado que su uso como tratamiento inicial²⁴, o bien como tratamiento de continuación tras unos días de antibioterapia parenteral²³, reduce de forma importante los costes asistenciales de las pielonefritis, sin perder efectividad.

La utilización de dosis única diaria de aminoglucósidos o dosis fraccionadas ha sido analizada por Contopoulos-Ioannidis et al¹⁸. El análisis de los trabajos sobre ITU pediátrica¹⁹⁻²² mostró que no existían diferencias en cuanto a eficacia clínico-microbiológica (RR: 1,43; IC 95 %: 0,24-8,43; 1/261 casos con dosis única frente a 0/256 casos con dosis fraccionada). Tampoco había diferencias en cuanto a nefrotoxicidad primaria, nefrotoxicidad secundaria u ototoxicidad. El análisis que incluyó otras infecciones pediátricas mostró que la nefrotoxicidad secundaria (excreción urinaria de proteínas o fosfolípidos) era menor con la dosis única diaria (4,4% frente a 15,9%), pero no había diferencias en otros resultados. Otros estudios no incluidos en la revisión han mostrado similares resultados³¹. Por otro lado, las dosis únicas diarias pueden facilitar el tratamiento ambulatorio asistido de algunos pacientes³².

En consonancia con los resultados de la anterior revisión, en un estudio realizado en España con lactantes de 1 a 20 meses con pielonefritis, tratados con dosis única diaria de gentamicina, no se encontraron diferencias en cuanto a eficacia clínico-bacteriológica o toxicidad, en relación con los controles históricos previamente tratados con tres dosis diarias³³.

A continuación, resumimos los resultados de otros estudios no incluidos en revisiones sistemáticas:

- Se ha comparado la eficacia de distintas cefalosporinas de tercera generación oral (ceftibuteno, cefixima) con la de cotrimoxazol en ITU febriles³⁴, complicadas o recurrentes³⁵, mostrando similar y alta eficacia clínica. Otras cefalosporinas de tercera generación oral se han valorado también como tratamiento de ITU en lactantes, y han mostrado una alta eficacia³⁶.

- Se ha comparado cefixima oral con amoxicilina-ácido clavulánico en ITU sugerentes de pielonefritis³⁷. En este estudio, todas las cepas eran sensibles a cefixima, por un 69% a amoxicilina-ácido clavulánico. Sólo se analizó la eficacia clínica de los casos con cepas sensibles a ambos antibióticos, sin encontrarse diferencias.

- La eficacia de amoxicilina-ácido clavulánico se ha comparado con la de otros tratamientos clásicos (cotrimoxazol, cefaclor, nitrofurantoína)³⁸, y ha mostrado una eficacia alta, con pequeñas diferencias que no eran significativas. En España es un tratamiento frecuentemente empleado por su cobertura microbiológica, eficacia y seguridad^{39,40}.

- Se ha comparado la eficacia de ceftriaxona (una dosis diaria) y cefotaxima (3-4 dosis), solas o en combinación

con otros antibióticos (aminoglucósidos o ampicilina) en ITU graves, mostrando ambas una alta eficacia⁴¹. Por su comodidad de administración, ceftriaxona es frecuentemente utilizada en España, como tratamiento inicial en lactantes con ITU febril⁴². Otras cefalosporinas parenterales que se han comparado en pielonefritis pediátricas han sido cefepime (4ª generación) y ceftazidima (3ª generación), ambas con una alta eficacia⁴³.

- Fosfomicina ha sido objeto de estudio en muy pocos trabajos pediátricos⁴⁴⁻⁴⁸, mostrando una eficacia similar a aminoglucósidos en ITU de vías bajas^{45,47} y a ácido pipemídico en ITU recurrentes⁴⁶.

- Diversos estudios han valorado la eficacia y seguridad de cotrimoxazol⁴⁹⁻⁵¹, cotrifamol⁵¹, pivampicilina⁵², aminoglucósidos⁵³⁻⁵⁵, ampicilina⁵⁶, amoxicilina⁵⁷, cefuroxima⁵⁷ y cefalexina⁵⁸, aunque los resultados de la mayoría de estos estudios tienen escaso interés clínico actualmente.

- La información sobre la eficacia y seguridad de las fluoroquinolonas en la infancia es muy escasa. Se han descrito algunas series de casos de ITU por microorganismos multiresistentes tratados con ciprofloxacino, con una buena respuesta y sin efectos adversos reseñables⁵⁹.

Sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos en España

Como hemos comentado, la sensibilidad en España de los principales uropatógenos va a condicionar la elección empírica de tratamiento. En un documento específico se presenta información detallada sobre el perfil etiológico de la ITU pediátrica y la sensibilidad de los principales patógenos urinarios.

No obstante, para orientar la toma de decisiones en la selección empírica de antibiótico presentamos aquí un resumen de la información más importante:

- *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 determinará habitualmente la elección terapéutica empírica.

- El predominio de *E. coli* se ve reducido en algunas circunstancias, en las que otros microorganismos incrementan su presencia. La exposición previa a antibióticos, el antecedente de hospitalización y la existencia de anomalías urinarias incrementan la probabilidad de que otros microorganismos, como *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp. o *Pseudomonas aeruginosa*, sean los agentes responsables de ITU. Debemos considerar asimismo, especialmente en el niño pequeño, *Enterococcus faecalis*. Otros microorganismos 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 examen microscópico de la orina puede ayudar a seleccionar un determi-

nado tratamiento. Esta exploración complementaria, habitualmente no disponible, debería considerarse en pacientes con ITU de alto riesgo.

– *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 alta actividad frente a *E. coli* se encuentran las cefalosporinas de segunda y tercera generación, fosfomicina, aminoglucósidos y amoxicilina-ácido clavulánico. No obstante, esta última combinación presenta en algunas áreas porcentajes de resistencia crecientes. Igualmente, 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.

– Los datos disponibles sobre fluoroquinolonas, de series de aislamientos de población general y alguna pediátrica, sugieren que se ha producido un importante aumento de la resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas. No obstante, a pesar de que se está extendiendo el uso de estos antimicrobianos en la infancia, por el momento ha quedado limitado al tratamiento de ITU complicadas, dirigido por cultivo y antibiograma.

– *P. mirabilis* ofrece un perfil de sensibilidad similar al de *E. coli*, excepto para fosfomicina, que tiene una menor sensibilidad. *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. *Pseudomonas aeruginosa* mantiene una buena sensibilidad a carbapenémicos (imipenem y meropenem), piperacilina-tazobactam, ceftazidima, tobramicina y amikacina, mientras que ha descendido algo para ciprofloxacino y gentamicina.

– 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, *E. faecalis*. Asimismo tenemos que valorar que los antecedentes de antibioterapia, hospitalización o anomalías urinarias incrementan el riesgo de que el agente etiológico sea resistente a los antibióticos de uso habitual.

– Por último, teniendo en cuenta que ningún antibiótico garantiza una cobertura al 100% de todos los posibles microorganismos, en casos de ITU de alto riesgo podemos necesitar asociaciones de antibióticos. Para cubrir un posible enterococo tendremos que incluir en la asociación ampicilina. Por otra parte, si queremos cu-

brir *P. aeruginosa* conviene que asociemos antibióticos específicos, ya que combinaciones clásicas, que incluyan gentamicina, pueden resultar insuficientes. Finalmente, resulta excepcional en la infancia tener que recurrir a carbapenémicos para cubrir posibles microorganismos multirresistentes (tales como cepas de *Klebsiella* con betalactamasas de espectro ampliado, *Acinetobacter* o *Pseudomonas*).

Duración del tratamiento

Siempre se ha considerado que las ITU en la infancia debían tratarse con antibióticos durante más de 7 días, por el mayor riesgo de nefropatía subyacente o daño renal, y las dificultades diagnósticas y terapéuticas propias de la edad pediátrica. Sin embargo, en un intento de simplificar la carga asistencial de las ITU, se ha comparado en múltiples trabajos la eficacia y seguridad de las pautas de duración estándar con pautas más cortas o en dosis única. Estos estudios se han realizado fundamentalmente en ITU de bajo riesgo, sobre todo con tratamientos por vía oral y en su mayoría con antibióticos en la actualidad cuestionados en el ámbito español por presentar altos porcentajes de resistencia.

En la tabla 3 se presentan los principales resultados de tres revisiones sistemáticas que han analizado los estudios sobre duración del tratamiento en la edad pediátrica. Las principales diferencias existentes entre estas revisiones se deben a variaciones en los criterios de selección de estudios²⁵⁻²⁸, fundamentalmente la inclusión o no de trabajos con pautas de antibioterapia en dosis única. Las pautas largas son más eficaces que las cortas, si entre éstas se incluyen tratamientos con dosis única (diferencias absolutas entre el 5 y el 14%; NNT entre el 7 y el 18). Sin embargo, cuando estas pautas se excluyen, comparando duraciones entre 3 y 4 días con otras más prolongadas, las diferencias desaparecen. Por otra parte, en la revisión de Tran et al²⁸, que incluía tratamientos con dosis únicas, las diferencias entre pautas largas y cortas eran mayores con amoxicilina (diferencias estadísticamente significativas) que con cotrimoxazol.

La revisión sistemática de Michael et al^{26,27}, la que emplea criterios de selección más estrictos, sugiere que las pautas de 3 y 4 días pueden ser igualmente eficaces que las de más de 7 días en el tratamiento de las ITU de vías bajas. Sin embargo, la generalización de estos resultados debe ser mediatizada por las muestras de pacientes que han sido incluidas en los estudios analizados. Todos los estudios excluyen pacientes catalogados clínicamente como pielonefritis o que tuvieran anomalías urinarias, en los que es previsible un mayor riesgo de recurrencias con pautas cortas⁶⁰. Asimismo, un estudio con gran contribución a la revisión sistemática incluye casos de bacteriuria asintomática⁶¹, y todos los trabajos, pacientes con ITU recurrentes; ambos factores han podido influir, incrementando el riesgo de fracaso bacteriológico. Por tanto, toda-

TABLA 3. Principales resultados de las revisiones sistemáticas que han valorado la duración de tratamiento en infecciones del tracto urinario (casi todas de vías bajas) en la infancia

Revisión sistemática (pauta larga-corta) Comparación	N	n	Pauta larga	Pauta corta	Medida	Efecto	NNT	(IC 95%)
Tran²⁸: (≥ 5 d frente a dosis única o < 3 días)^a			% medio	% medio	RARp	(IC 95%)		
Fallo de tratamiento ^{61,63-66,70,71,88,90-103}								
Todos los estudios	22	1.279	11,5	21,2	6,38	(1,88 a 10,89)	16	(9 a 54)
Mismo ATB	17	832	11,9	22,6	7,92	(2,09 a 13,8)	13	(7 a 47)
Amoxicilina	5	193	12,3	26,7	13,00	(4,0 a 24,0)	8	(4 a 25)
Cotrimoxazol	6	310	11,4	20,6	6,24	(-3,74 a 16,2)	ns	
Keren²⁵: (7-14 días frente a dosis única o 1-3 días)^b			% crudo	% crudo	RRRp	(IC 95%)		
Fallo de tratamiento								
Larga frente a corta (todas las ITU) ^{61,63,64,66,68,69,88,90-92,95,98}	12	706	9	16	48%	(18 a 67)	14	(8 a 61)
Larga frente a corta (sólo ITU bajas) ^{61,63,64,66,88,90-92,95,98}	10	574	11	16	42%	(8 a 64)	18	(9 a 203)
Larga frente a dosis única o 1 día ^{63,64,66,68,69,88,90}	7	293	11	25	61%	(28 a 79)	7	(5 a 15)
Larga frente a 3 días ^{61,91,92,95,98}	5	413	9	12	26%	(-42 a 62)	ns	
Reinfección								
Larga frente a corta (todas las ITU) ^{61,64,67,88,91,95}	6	632	10	8	-28%	(-156 a 36)	ns	
Larga frente a corta (sólo ITU bajas) ^{61,64,88,91,95}	5	414	14	10	-39%	(-211 a 38)	ns	
Larga frente a dosis única o 1 día ^{64,88}	2	94	25	8	-165%	(-681 a 10)	ns	
Larga frente a 3 días ^{61,67,91,95}	4	538	7	8	9%	(-110 a 61)	ns	
Michael^{26,27}: (7-14 días frente a 2-4 días)^c			% crudo	% crudo	RRRp	(IC 95%)		
Bacteriuria tras el tratamiento ^{61,71,91,93,96,98,102}	8	423	14	15	-6%	(-76 a 36)	ns	
Recurrencia a los 10 días-15 meses ^{61,67,70,71,91,93,94,96,98,102}	12	599	24	23	1%	(-23 a 33)	ns	
Recurrencia microorganismo resistente ^{61,91,93}	3	46	33	11	61%	(-29 a 88)	ns	

^aIncluyen 22 estudios realizados entre 1978 y 1994, publicados en inglés (no incluye dos considerados^{68,69} por Keren et al), buscados en Medline, en población pediátrica (15 días a 18 años), en los que se utilizara algún procedimiento de clasificación como ITU de vías bajas. La calidad metodológica es media (sólo en uno hay enmascaramiento, en 12 análisis por intención de tratar). En 9 estudios se utilizó dosis única (amoxicilina en 4, cotrimoxazol en 3, aminoglucósidos en 2) y en 13, pautas cortas (cotrimoxazol en 5, amoxicilina en 2, amoxicilina-ácido clavulánico en 1, cefalosporinas de primera o segunda generación oral en 3, otros en 2), en comparación con el mismo antibiótico en pauta larga (salvo los tratados con aminoglucósidos).

^bIncluyen 13 estudios realizados entre 1978 y 1991, buscados en Medline y publicados en inglés, en su mayoría sobre tratamiento de ITU de vías bajas. La calidad metodológica es media (sólo uno controlado con placebo y a doble ciego y sólo tres realizan análisis por intención de tratar); no obstante, la calidad metodológica no estaba asociada a los resultados. En 11 trabajos se emplearon dosis únicas con cotrimoxazol (4), amoxicilina (4), aminoglucósidos (2) o cefotaxima (1). Los tratamientos de tres días consistían habitualmente en cotrimoxazol, ampicilina, sulfisoxazol o cefalexina.

^cIncluyen 10 estudios (12 muestras) publicados entre 1979 y 1994, buscados en Medline, Embase y Cochrane Library, sin limitaciones de idioma, que compararan el mismo antibiótico con distinta duración en ITU de vías bajas, en niños de entre 3 meses y 18 años. Sólo en un estudio se realizó enmascaramiento y en dos, adecuada secuencia de aleatorización; el porcentaje de pérdidas fue elevado en tres estudios y en ninguno se efectuó análisis por intención de tratar. En cinco estudios se empleó cotrimoxazol; en dos, nitrofurantoína; y en uno, amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima.

ATB: antibiótico; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; ITU: infecciones del tracto urinario; N: número de estudios; n: número de pacientes; NNT número de pacientes necesario que tratar; ns: no significativo; RARp: reducción absoluta del riesgo ponderada; RRRp: reducción relativa del riesgo ponderada.

vía existen dudas sobre si las pautas cortas son aplicables a lactantes con ITU febriles o a niños con primeras ITU.

Consideraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

La mayoría de antibióticos son eliminados en su forma activa por vía urinaria, y sus concentraciones urinarias son de 100 a 1.000 veces superiores a las plasmáticas⁶². Por tanto, las concentraciones de los antibióticos en orina son, a menudo, más elevadas que las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para los microorganismos pa-

tógenos más comunes, incluso para antibióticos que se muestran inactivos *in vitro*. En cambio, las concentraciones de los antibióticos en el tejido renal son iguales o menores a las plasmáticas para la mayoría de antibióticos, con una excepción importante: los antibióticos aminoglucósidos, que alcanzan concentraciones tisulares renales superiores a las concentraciones plasmáticas, como consecuencia de la reabsorción y la unión a las células del epitelio tubular proximal.

Es importante señalar que las elevadas concentraciones de los antibióticos en orina no implican que tengan una

actividad o efecto antimicrobiano frente a los patógenos que causan la infección localizada en la pared vesical; sólo los antibióticos administrados por vía sistémica pueden alcanzar concentraciones adecuadas en el tejido vesical a través de la circulación sanguínea y, por tanto, actuar sobre las bacterias en esta localización.

En un modelo experimental de ITU por *E. coli* en ratones, se ha comparado el efecto bactericida de cinco antibióticos betalactámicos (mecillinam, amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, cefotaxima y ceftriaxona) administrados en dos dosis diarias durante 3 días, y se ha observado que la actividad bactericida se correlacionaba con el tiempo que el antibiótico mantenía concentraciones por encima de la CIM en suero, orina y tejido renal. La ceftriaxona era el antibiótico más efectivo debido a su elevada semivida de eliminación. A diferencia de los betalactámicos, la actividad bactericida de gentamicina y ciprofloxacino se correlacionaba con el área bajo la curva por encima de la CIM⁶². Este comportamiento tiene relación con los resultados de las pautas de aminoglucósidos con dosis única diaria.

En una revisión de 16 estudios sobre tratamiento de ITU no complicadas con ampicilina o amoxicilina en adultos, se ha estimado que desde el punto de vista farmacocinético, la máxima tasa de curación se obtiene cuando la concentración sérica se mantiene 30 h por encima de la CIM⁶². Según esta aproximación, la pauta de dosificación óptima de amoxicilina, es decir, la menor dosis posible durante un período de tiempo lo más corto posible y con una máxima tasa de curación bacteriológica, sería la de tres dosis diarias (de 500 mg) durante 4 días.

Recomendaciones de las guías de práctica clínica

En la tabla 4 se presentan las recomendaciones de distintas guías de práctica clínica y protocolos. Puede comprobarse la existencia de una importante heterogeneidad, que en algunos aspectos podría estar justificada (preferencias de antibioterapia en función de distintos patrones de resistencia), pero que, en general, refleja la variabilidad existente en el tratamiento de la ITU pediátrica. Merece la pena destacar que, en su mayoría, ofrecen una visión conservadora: no recomiendan pautas de tratamiento cortas o con dosis únicas, asumen el tratamiento parenteral de las pielonefritis o ITU de alto riesgo y establecen pocas jerarquías en la elección de antibióticos.

En lo que respecta a la clasificación de los pacientes, la mayoría ha optado por emplear criterios operativos como la edad, la presencia de fiebre elevada o la necesidad de ingreso, en vez de diferenciar las ITU como pielonefritis o de vías bajas, para lo que sería necesario emplear pruebas diagnósticas habitualmente no disponibles.

Debemos advertir que diversas guías realizadas fuera de España recomiendan algunos antibióticos que no son adecuados para su uso empírico en nuestro país, especialmente los aplicables a tratamientos por vía oral (cotri-

moxazol o amoxicilina). Por otra parte, se echa en falta que las guías establezcan jerarquías concretas para la elección de tratamiento, de manera que contáramos con tratamientos de primera elección y alternativos; este hecho puede deberse a la carencia de estudios que cuantifiquen la relación entre el coste y la efectividad de las distintas estrategias.

En conclusión, la información procedente de ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de distintos antimicrobianos resulta poco útil en la toma de decisiones, porque muchos de ellos valoran tratamientos frente a los que existe un alto nivel de resistencia en España. Aunque algunos estudios permiten etiquetar ciertos antibióticos como suficientemente eficaces, no facilitan el establecimiento de jerarquías claras en la elección terapéutica. Sin embargo, sí que disponemos de información, procedente de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, sobre la eficacia de distintas vías o pautas de administración y acerca de la duración del tratamiento, a pesar de que esta información resulta de dudosa aplicación clínica a ciertos grupos de pacientes.

Si excluimos las cistitis del niño mayor, la diferenciación de las ITU, como de vías altas o bajas, resulta poco operativa, y en la práctica se opta por diferenciarlas como de alto o bajo riesgo, en función de la edad del paciente y la presencia de fiebre y/o repercusión general. Ante las dificultades existentes para cuantificar de forma objetiva el nivel de riesgo de un paciente concreto, la utilización de pautas de tratamiento por vía oral o las de corta duración, que se han mostrado equivalentes a las pautas estándar, dependerá de criterios subjetivos. Considerando que esta subjetividad influirá también en la decisión de ingreso hospitalario, es probable que el tratamiento inicial se vea más condicionado por la hospitalización que por la localización teórica de la ITU.

Finalmente, la elección de antibiótico va a depender en gran manera de las resistencias a antimicrobianos que tienen los uropatógenos en España, aunque sin olvidar la eficacia clínica que han mostrado las principales opciones terapéuticas.

PREGUNTAS AL PANEL DE EXPERTOS

1. ¿Debe diferenciarse el tratamiento de la ITU en la infancia en función del nivel de riesgo del paciente? ¿Podemos seleccionar el tipo de tratamiento en función de la clínica del paciente, la edad de éste o la necesidad de hospitalización?

2. ¿Qué antibióticos deben ser considerados como de primera elección y alternativos en la ITU en la infancia? ¿Debe diferenciarse en función del nivel de riesgo?

3. ¿Cuál es la vía de administración de antibióticos (inicial y de continuación) más apropiada? ¿Debe diferenciarse en función del nivel de riesgo?

TABLA 4. Recomendaciones de distintas guías de práctica clínica y protocolos

Guía (año)	Recomendación	Comentario
Royal College of Physicians of London ¹⁰⁴ (1991)	<p>Después de recoger una muestra de orina adecuada, debe iniciarse inmediatamente tratamiento, especialmente en menores de 2 años, con el mejor antibiótico en dosis completa. Puede ser cambiado a las 48 h en función de la respuesta y antibiograma</p> <p>Los antibióticos disponibles por vía oral son cotrimoxazol, trimetoprim, nitrofurantoínas y cefalosporinas orales. Se desaconseja el uso de amoxicilina por el alto nivel de resistencia de los uropatógenos</p> <p>Se recomiendan 5-7 días de antibioterapia, aunque no se conoce la duración óptima de tratamiento. Debe realizarse un nuevo análisis de orina</p>	<p>Sin jerarquización de la evidencia</p> <p>No se especifican los estudios valorados en cada recomendación</p>
Guía Colombiana ¹⁰⁵ (1999)	<p>El tratamiento empírico debe cubrir gérmenes gramnegativos de tipo entérico, sin olvidar enterococos y estafilococos (Buena)</p> <p>Se aconseja ingreso y tratamiento intravenoso cuando exista afectación general, sepsis urinaria, el niño sea menor de 3 meses, y haya deshidratación o intolerancia oral. Si mejora a las 72 h, se puede sustituir por un antibiótico oral</p> <p>Los antibióticos parenterales de elección son las cefalosporinas, solas o asociadas a los aminoglucósidos (casos graves, con evolución inadecuada o sospecha de absceso renal). Como antibióticos orales se recomiendan el cotrimoxazol y las cefalosporinas orales (nivel II-V)</p> <p>En los casos leves, se recomiendan 7 días de tratamiento. En los casos más graves se completará por vía oral hasta 14 días</p>	<p>Citan seis niveles de evidencia estándar (I ECA o MA de calidad; II: ECA o MA con errores; III: experimento no aleatorizado; IV: cohortes o casos y controles; V: cohortes históricas o series; VI: opinión de expertos).</p> <p>Se usan también otros términos (sistemática poco documentada)</p> <p>Se citan las fuentes de algunas recomendaciones</p> <p>Recomendaciones restringidas a menores de 2 años</p>
American Academy of Pediatrics ¹⁰⁶ (1999)	<p>Si se sospecha una ITU en pacientes con aspecto tóxico, deshidratados o que no toleran líquidos, debe iniciarse tratamiento antibiótico parenteral y considerar ingreso (nivel IV). No establecen preferencias de antibióticos.</p> <p>En pacientes con función renal comprometida, el uso de aminoglucósidos requiere controles de función renal y niveles. Si mejoran en 24-48 h, se pasa a antibioterapia oral</p> <p>En pacientes sin afectación general, si un urocultivo confirma una ITU, se inicia antibioterapia parenteral u oral (nivel II). Se recomienda recurrir a cotrimoxazol o cefalosporinas antes que a amoxicilina (menor eficacia y más resistencia); se desaconseja el ácido nalidíxico y la nitrofurantoína (por insuficiente concentración en sangre)</p> <p>Si no hay una respuesta en 48 h o el microorganismo aislado muestra resistencia al tratamiento elegido, hay que reevaluar el tratamiento y repetir urocultivo (nivel II)</p> <p>Deben completarse 7-14 días de antibioterapia oral, incluso en los casos en que el tratamiento fue inicialmente parenteral (nivel I)</p>	<p>Se citan las fuentes de algunas recomendaciones, aunque faltan muchos trabajos incluidos en este documento</p> <p>Se jerarquiza el nivel de la evidencia en 4 niveles (I: fuerte; II: buena; III: débil, y IV: consenso)</p> <p>Se excluye de las recomendaciones a los menores de 2 meses y mayores de 2 años</p>
Pediatric Nephrology Group Indian Academy of Pediatrics ¹⁰⁷ (2001)	<p>Pacientes con ITU complicada o menores de 3 meses deben ser tratados por vía parenteral. Se prefiere la combinación ampicilina-gentamicina o una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona). Puede darse gentamicina en una dosis diaria en mayores de 3-6 meses</p> <p>Si el niño mejora puede darse antibioterapia oral, salvo en menores de 3 meses y casos con hemocultivo positivo</p> <p>Puede darse antibioterapia oral en los mayores de 3 meses con una ITU simple. Se prefiere amoxicilina, cotrimoxazol o una cefalosporina oral. Las quinolonas no deben ser tratamiento de primera línea; su uso ha de guiarse por los estudios de sensibilidad. No se recomiendan el ácido nalidíxico ni la nitrofurantoína, por su baja concentración tisular y sanguínea</p> <p>Repetir urocultivo y hacer ecografía si no mejoran a las 48 h</p> <p>La duración habitual es de 10-14 días en ITU complicada y de 7-10 días en ITU simple. No se recomiendan tratamientos más cortos</p>	<p>Sin jerarquización de la evidencia</p> <p>No se especifican los estudios valorados en cada recomendación</p> <p>ITU complicada: fiebre > 38,5 °C, aspecto tóxico, vómitos persistentes, deshidratación y dolor a la percusión renal</p> <p>ITU simple: fiebre moderada, disuria, frecuencia y urgencia miccional, sin criterios de complicada</p>

(Continúa)

TABLA 4. Recomendaciones de distintas guías de práctica clínica y protocolos (Continuación)

Guía (año)	Recomendación	Comentario
Protocolos de la Asociación Española de Pediatría ¹⁰⁸ (2002)	Los pacientes con pielonefritis o ITU febril ingresados requerirán antibioterapia parenteral. Los antibióticos más recomendados son cefotaxima, ceftriaxona, tobramicina, gentamicina y ampicilina (ésta asociada a las anteriores si hay sospecha de sepsis). Se iniciará por vía intravenosa, y se puede completar por vía oral o intramuscular si la situación clínica lo permite En los casos en que no se requiera hospitalización o con estado general bueno puede usarse la vía oral (cefixima, cefibuteno, cefaclor, fosfomicina o amoxicilina-ácido clavulánico). La duración del tratamiento será de 10-14 días En las ITU bajas se emplearán antisépticos urinarios por vía oral durante 5-7 días (cotrimoxazol, trimetoprim, nitrofurantoína o amoxicilina-ácido clavulánico) Si persisten los síntomas a las 48-72 h, repetir el urocultivo	Sin jerarquización de la evidencia No se especifican los estudios valorados en cada recomendación
Guía de la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas ¹⁰⁹ (2004)	Amoxicilina-ácido clavulánico (grado A). Cefixima y ciprofloxacino (≥ 12 años) son alternativas válidas En lactantes de hasta 3 meses o niños con uropatía conocida, asociar gentamicina En niños a partir de 12 años con uropatía conocida e ITU recurrente, ciprofloxacino Si la infección es grave, cefotaxima (asociar ampicilina si se sospecha enterococo; tratamiento antiseudomona si se sospecha <i>Pseudomonas</i>) Si hay alergia a betalactámicos: gentamicina o fosfomicina o cotrimoxazol o ciprofloxacino (≥ 12 años) La duración del tratamiento en pielonefritis o lactantes es de 10 días (grado A). En ITU bajas puede ser de 3-5 días Ajustar el tratamiento según antibiograma Si tras 48 h de tratamiento la evolución no es satisfactoria, valorar la sensibilidad y el antibiograma, repetir el urocultivo, realizar ecografía renal para descartar absceso parenquimatoso (grado B)	Establecen niveles de evidencia de las recomendaciones, aunque no precisan la sistemática de jerarquización: grado A (niveles Ia, Ib: metaanálisis y ensayos clínicos); grado B (niveles IIa, IIb, y III: estudios controlados no aleatorizados, cohortes, caso-control); grado C (nivel IV: descriptivos, opinión de expertos)
Guía Prodigy (NHS) ¹¹⁰ (2006)	Ingresar niños con afectación general, que se deterioran a pesar de un tratamiento adecuado y que no mejoran al tercer día, así como neonatos y menores de 3 meses Iniciar la antibioterapia si hay afectación. Esperar el resultado del cultivo si existen síntomas inespecíficos y sistemáticos de orina normal Se recomiendan como tratamiento de primera línea cotrimoxazol, nitrofurantoína y cefalexina. Si ha tomado cotrimoxazol en los 3 meses previos, usar otras alternativas Ajustar el tratamiento en función del antibiograma, considerar si es resistente a los de primera línea: amoxicilina-ácido clavulánico, otras cefalosporinas o pivmecillinam Se recomiendan 7 días de antibioterapia en los tratados en casa	Se citan las fuentes de algunas recomendaciones, pero no se jerarquiza la evidencia que las sustenta

ECA: ensayo clínico aleatorizado; ITU: infección del tracto urinario; MA: metaanálisis.

4. ¿Cuál es la pauta de administración de antibióticos (número de dosis/día) más apropiada? ¿Debe diferenciarse en función del nivel de riesgo?

5. ¿Cuál es la duración de la antibioterapia más apropiada? ¿Debe diferenciarse en función del nivel de riesgo?

Miembros del Grupo Investigador del Proyecto "Estudio de la Variabilidad e Idoneidad del Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia"

C. Ochoa Sangrador (Hospital Virgen de la Concha, Zamora); C. Pérez Méndez y G. Solís Sánchez (Hospital de

Cabueñes, Gijón, Asturias); J.C. Molina Cabañero y J. Lara Herguedas (Hospital del Niño Jesús, Madrid); F. Conde Redondo, R. Bachiller Luque, J.M.³ Eiros Bouza, V. Matías del Pozo y B. Nogueira González (Hospital Clínico Universitario, Valladolid); M.³C. Uruña Leal, J.M. Andrés de Llano, P. Rostami y J.F. Sáenz Martín (Complejo Asistencial de Palencia); E. Formigo Rodríguez, M. Cueto Baelo y M.³C. González Novoa (Hospital Xeral-Cies, Vigo, Pontevedra); N. Silva Higuero y H. González García (Hospital de Medina del Campo, Valladolid); J. González de Dios (Hospital de Torrevieja, Alicante); M. Brezmes Raposo (Hospital La Fe, Valencia); M.³M. Urán Moreno y J.M. Gea Ros (Hospital Universitario San Juan, Alicante); M.³V. Barajas Sánchez, M.³F. Brezmes Valdivieso y M.³A. Fernández Testa (Hospital Virgen de la Concha, Zamora).

BIBLIOGRAFÍA

- Ochoa Sangrador C, Eiros Bouza JM, Méndez CP, Inglada Galiana L, y Grupo de Estudio de los Tratamientos Antibióticos. Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioter*. 2005;18:124-35.
- Whiting P, Westwood M, Bojke L, Palmer S, Richardson G, Cooper J, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: A systematic review and economic model. *Health Technol Assess*. 2006;10:1-172.
- Biggi A, Dardanelli L, Pomerio G, Cussino P, Noello C, Sernia O, et al. Acute renal cortical scintigraphy in children with a first urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:733-8.
- Buyan N, Bircan ZE, Hasanoglu E, Ozturk E, Bayhan H, Rota S. The importance of ^{99m}Tc DMSA scanning in the localization of childhood urinary tract infections. *Int Urol Nephrol*. 1993;25:11-7.
- Castello Girona F, Vilaplana Canto E, Yeste Fernández D, Roca Bielsa I, Enríquez Cívico G. Gammagrafía con ^{99m}Tc dimercapto-succinico en el estudio de la primera infección urinaria del lactante. *An Esp Pediatr*. 1995;42:118-22.
- Everaert K, Raes A, Hoebeke P, Samijn W, Delanghe J, Vandewiele C, et al. Combined use of urinary alpha1-microglobulin and ^{99m}Tc DMSA scintigraphy in the diagnosis and follow-up of acute pyelonephritis and cystitis in children. *Eur Urol*. 1998;34:486-91.
- Fretzayas A, Moustaki M, Gourgiotis D, Bossios A, Koukoutsakis P, Stavrinadis C. Polymorphonuclear elastase as a diagnostic marker of acute pyelonephritis in children. *Pediatrics*. 2000;105:E28.
- Gervais A, Galetto-Lacour A, Gueron T, Vadas L, Zamora S, Suter S, et al. Usefulness of procalcitonin and C-reactive protein rapid tests for the management of children with urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:507-11.
- Landau D, Turner ME, Brennan J, Majd M. The value of urinalysis in differentiating acute pyelonephritis from lower urinary tract infection in febrile infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:777-81.
- Robles García B, Rodríguez Fernández LM, Suárez Rodríguez MA, Marugán de Miguelsanz JM, Fernández Castaño M, De Fuentes Acebes MC. Comparación de la utilidad de la fiebre y de algunos parámetros analíticos para el diagnóstico de pielonefritis aguda en niños. *Rev Esp Pediatr*. 2005;61:358-63.
- Smolkin V, Koren A, Raz R, Colodner R, Sakran W, Halevy R. Procalcitonin as a marker of acute pyelonephritis in infants and children. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:409-12.
- Bigot S, Leblond P, Foucher C, Hue V, D'Herbomez M, Foulard M. Apport du dosage de la procalcitonine pour le diagnostic de pyelonephrite aiguë de l'enfant. *Arch Pediatr*. 2005;12:1075-80.
- Canning DA. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infections to age 2. *J Urol*. 2005;174:2011.
- Chiou YY, Chiu NT, Chen MJ, Cheng HL. Role of beta 2-microglobulinuria and microalbuminuria in pediatric febrile urinary tract infection. *Acta Paediatr Taiwan*. 2001;42:84-9.
- Krzemien G, Roszkowska-Blaim M, Kostro I, Szmigielska A, Karpinska M, Sieniawska M, et al. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infections to age 2. *Med Sci Monit*. 2004;10:CR593-7.
- Downs SM. Technical report: Urinary tract infections in febrile infants and young children. The Urinary Tract Subcommittee of the American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. *Pediatrics*. 1999;103:e54.
- Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;CD003772.
- Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP. Extended-interval aminoglycoside administration for children: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2004;114:e111-8.
- Carapetis JR, Jaquiere AL, Buttery JP, Starr M, Cranswick NE, Kohn S, et al. Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:240-6.
- Chong CY, Tan AS, Ng W, Tan-Kendrick A, Balakrishnan A, Chao SM. Treatment of urinary tract infection with gentamicin once or three times daily. *Acta Paediatr*. 2003;92:291-6.
- Tapaneya-Olarn C, Tapaneya-Olarn W, Pitayamornwong V, Petchthong T, Tangnaratchakit K. Single daily dose of gentamicin in the treatment of pediatric urinary tract infection. *J Med Assoc Thai*. 1999;82 Suppl 1:S93-7.
- Vigano A, Principi N, Brivio L, Tommasi P, Stasi P, Villa AD. Comparison of 5 milligrams of netilmicin per kilogram of body weight once daily versus 2 milligrams per kilogram twice daily for treatment of gram-negative pyelonephritis in children. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:1499-503.
- Francois P, Bensman A, Begue P, Artaz MA, Coudeville L, Lebrun T, et al. Évaluation de l'efficacité et du coût de deux stratégies thérapeutiques dans les pyelonephrites de l'enfant: Cefixime per os versus ceftriaxone parentérale en relais d'une bithérapie intraveineuse. *Med Mal Infect*. 1997;27:667-73.
- Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. *Pediatrics*. 1999;104:79-86.
- 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.
- Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martín S, Moyer VA. Short compared with standard duration of antibiotic treatment for urinary tract infection: A systematic review of randomised controlled trials. *Arch Dis Child*. 2002;87:118-23.
- Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martín S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD003966.
- 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.
- Montini G, Murer L, Gobber D, Commacchio S, Toffolo A, Dall'Amico R, et al. Oral vs initial intravenous antibiotic treatment of urinary tract infections in children: A multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18 Suppl 4:816a.
- Gok F, Duzova A, Baskin E, Ozen S, Besbas N, Bakkaloglu A. Comparative study of cefixime alone versus intramuscular ceftizoxime followed by cefixime in the treatment of urinary tract infections in children. *J Chemother*. 2001;13:277-80.
- Khan AJ, Kumar K, Evans HE. Single-dose gentamicin therapy of recurrent urinary tract infection in patients with normal urinary tracts. *J Pediatr*. 1987;110:131-5.
- Gauthier M, Chevalier I, Sterescu A, Bergeron S, Brunet S, Taddeo D. Treatment of urinary tract infections among febrile young children with daily intravenous antibiotic therapy at a day treatment center. *Pediatrics*. 2004;114:e469-76.

33. Calvo Rey C, García Díaz B, García García M, García Lacalle C, Nebreda Pérez V, Cilleruelo Pascual M, et al. Gentamicina en dosis única diaria frente a tres dosis diarias en lactantes con pielonefritis aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58:228-31.
34. Dagan R, Einhorn M, Lang R, Pomeranz A, Wolach B, Miron D, et al. Once daily cefixime compared with twice daily trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of urinary tract infection in infants and children. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:198-203.
35. Banfi AGG, Hill-Juarez JM, Kaufman A, E M. Multinational comparative trial of cefibuten and trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of children with complicated or recurrent urinary tract infections. Members of the cefibuten urinary tract infection international study group. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12 Suppl. 6:S 84-S 91.
36. Chibante A, Peixoto E, Lejeune R, Winter K, Kissling M. Clinical efficacy and safety of cefetamet pivoxil in toddlers. *Int J Antimicrob Agents*. 1994;4:203-10.
37. Francois P, Croize J, Bost C, Wollschlager K. Étude comparant le céfixime à l'association amoxicilline-acide clavulanique dans le traitement par voie orale des infections urinaires de l'enfant. *Arch Pediatr*. 1995;2:136-42.
38. Kenda R, Kaplar VM, Jeler D, Kunstelj T, Truden E, Smole A. The treatment of bacterial infection of the urinary tract in infants and small children using Amoksiklav. *Paediatrica Croatica*. 1995;39:155-8.
39. Roca Martínez J, Durán Bellido M, Suris Granell JC, Iglesias Salvador D, Hidalgo Ibáñez MJ, Juncosa Morros T, et al. Amoxicilina mas ácido clavulánico en el tratamiento de las infecciones urinarias en pediatría. *An Esp Pediatr*. 1990;32:53-7.
40. Conde Redondo F, Gómez García S, Álvarez García J, Valvueda Crespo C. La asociación amoxicilina más ácido clavulánico en el tratamiento de la infección urinaria en pediatría. *Pediatrica*. 1989;9:314-8.
41. Begue P, Astruc J, Francois P, Floret D. Évaluation de la ceftriaxone et du céfotaxime dans l'infection bactérienne sévère en pédiatrie: étude multicentrique. *Med Mal Infect*. 1998;28:300-6.
42. Canduela Martínez V, Mongil Ruiz I, Cagigas Daza P, Docio Nieto S. Tratamiento de la infección urinaria en lactantes con ceftriaxona. *Rev Esp Pediatr*. 1995;51:341-3.
43. Schaad UB, Eskola J, Kafetzis D, Fishbach M, Ashkenazi S, Syriopoulou V, et al. Cefepine vs. ceftazidime treatment of pyelonephritis: A European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) Pyelonephritis Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:639-44.
44. Jodal U. The role of fosfomicin trometamol in the management of urinary tract infections in pediatrics. *Infection*. 1992;20 Suppl 4:S317-20.
45. Principi N, Corda R, Bassetti D, Varese LA, Peratoner L. Fosfomicin trometamol versus netilmicin in children's lower urinary tract infections. *Chemotherapy*. 1990;36 Suppl 1:41-5.
46. Careddu P, Borzani M, Scotti L, Varotto F, Garlaschi L, Fontana P. Treatment of lower urinary tract infections in children: Single dose fosfomicin trometamol versus pipemidic acid. *Chemioterapia*. 1987;6:290-4.
47. Varese LA. Trometamol salt of fosfomicin versus netilmicin: Randomized multicenter study in children's lower urinary tract infections. *Eur Urol*. 1987;13 Suppl 1:119-21.
48. Careddu P, Borzani M, Varotto F, Garlaschi L, Fontana P. Trometamol salt of fosfomicin (Monuril). Preliminary pharmacokinetic and clinical experience in the treatment of urinary tract infections in children. *Eur Urol*. 1987;13 Suppl 1:114-8.
49. Bose W, Karama A, Linzenmeier G, Olbing H, Wellmann P. Controlled trial of co-trimoxazole in children with urinary-tract infection. Bacteriological efficacy and haematological toxicity. *Lancet*. 1974;2:614-6.
50. Feldman W, Johnson DM, Newberry P, Weldon A, Naidoo S. Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole with sulfamethoxazole in urinary tract infections of children. *Can Med Assoc J*. 1975;112:19-21.
51. Weber HP, Aberfeld U, Hildenbrand G, Knopfle G. Behandlung von ersten Harnwegsinfekten im Kindesalter mit Cotrimofamol und Cotrimoxazol. *Dtsch Med Wochenschr*. 1982;107:837-41.
52. Helin I, Jodal U. Treatment of childhood pyelonephritis with two daily doses of pivampicillin. *Lakartidningen*. 1978;75:1825-6.
53. Callis L, Lara E, Vila A. Resultados del tratamiento con aztreonam de infecciones urinarias en pediatría. *Rev Esp Microbiol Clin*. 1989;4:93-6.
54. Kafetzis DA, Maltezou HC, Mavrikou M, Sifas C, Paraskakis I, Delis D, et al. Isepamicin versus amikacin for the treatment of acute pyelonephritis in children. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;14:51-5.
55. Rocca Rossetti S. Single-shot vs conventional therapy with amikacin for treatment of uncomplicated urinary tract infections: A multicenter study. *Chemioterapia*. 1986;5:394-9.
56. Moe OJ, Meberg A, Eng J. Ampicillin and pivampicillin in the treatment of urinary tract infection in children. *Scand J Infect Dis*. 1977;9:31-6.
57. Piekkala P, Huovinen P, I V. Comparative study of cefuroxime vs. amoxicillin in the parenteral treatment of children with upper urinary tract infection. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1985;37:1152-9.
58. Russo RM, Gururaj VJ, Laude TA, Rajkumar SV, Allen JE. The comparative efficacy of cephalexin and sulfisoxazole in acute urinary tract infection in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 1977;16:83-4, 9-91.
59. Koyle MA, Barqawi A, Wild J, Passamaneck M, Furness PD, 3rd. Pediatric urinary tract infections: The role of fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:1133-7.
60. Pylkkanen J, Vilska J, Koskimies O. The length of antimicrobial therapy in upper vs. lower urinary tract infection of childhood. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70:885-8.
61. Copenhagen Study Group of Urinary Tract Infections in Children. Short-term treatment of acute urinary tract infection in girls. *Scand J Infect Dis*. 1991;23:213-20.
62. Frimodt-Møller N. Correlation between pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19:546-53.
63. Stahl GE, Topf P, Fleisher GR, Norman ME, Rosenblum HW, Gruskin AB. Single-dose treatment of uncomplicated urinary tract infections in children. *Ann Emerg Med*. 1984;13:705-8.
64. Avner ED, Ingelfinger JR, Herrin JT, Link DA, Marcus E, Tolckoff-Rubin NE, et al. Single-dose amoxicillin therapy of uncomplicated pediatric urinary tract infections. *J Pediatr*. 1983;102:623-7.
65. Shapiro ED, Wald ER. Single-dose amoxicillin treatment of urinary tract infections. *J Pediatr*. 1981;99:989-92.
66. Bailey RR, Abbott GD. Treatment of urinary tract infection with a single dose of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Can Med Assoc J*. 1978;118:551-2.
67. Madrigal G, Odio CM, Mohs E, Guevara J, McCracken GH, Jr. Single dose antibiotic therapy is not as effective as conven-

- tional regimens for management of acute urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7:316-9.
68. Nolan T, Lubitz L, Oberklaid F. Single dose trimethoprim for urinary tract infection. *Arch Dis Child*. 1989;64:581-6.
 69. Pitt WR, Dyer SA, McNeer JL, Burke JR. Single dose trimethoprim-sulphamethoxazole treatment of symptomatic urinary infection. *Arch Dis Child*. 1982;57:229-31.
 70. Wientzen RL, McCracken GH, Jr, Petruska ML, Swinson SG, Kaijser B, Hanson LA. Localization and therapy of urinary tract infections of childhood. *Pediatrics*. 1979;63:467-74.
 71. Helin I. Short-term treatment of lower urinary tract infections in children with trimethoprim/sulphadiazine. *Infection*. 1981;9:249-51.
 72. Al Roomi LG, Sutton AM, Cockburn F, McAllister TA. Amoxicillin and clavulanic acid in the treatment of urinary infection. *Arch Dis Child*. 1984;59:256-9.
 73. Cohen M. The first urinary tract infection in male children. *Am J Dis Child*. 1976;130:810-13.
 74. Ellerstein NS, Sullivan TD, Baliah T, Neter E. Trimethoprim/sulfamethoxazole and ampicillin in the treatment of acute urinary tract infections in children: A double-blind study. *Pediatrics*. 1977;60:245-7.
 75. Fennell RS, Luengnaruemitchai M, Irvani A, Garin EH, Walker RD, Richard GA. Urinary tract infections in children: Effect of short course antibiotic therapy on recurrence rate in children with previous infections. *Clin Pediatr (Phila)*. 1980;19:121-4.
 76. Khan AJ, Ubriani RS, Bombach E, Agbayani MM, Ratner H, Evans HE. Initial urinary tract infection caused by *Proteus mirabilis* in infancy and childhood. *J Pediatr*. 1978;93:791-3.
 77. Sullivan TD, Ellerstein NS, Neter E. The effects of ampicillin and trimethoprim/sulfamethoxazole on the periurethral flora of children with urinary tract infection. *Infection*. 1980; 8 Suppl 3:S 339-41.
 78. Aarbakke J, Opshaug O, Digranes A, Hoylandskjaer A, Fluge G, Fellner H. Clinical effect and pharmacokinetics of trimethoprim-sulphadiazine in children with urinary tract infections. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;24:267-71.
 79. Hashemi G. Recurrent urinary tract infection. *Indian J Pediatr*. 1985;52:401-3.
 80. Howard JB, Howard JE, Sr. Trimethoprim-sulfamethoxazole vs sulfamethoxazole for acute urinary tract infections in children. *Am J Dis Child*. 1978;132:1085-7.
 81. Rajkumar S, Saxena Y, Rajagopal V, Sierra MF. Trimethoprim in pediatric urinary tract infection. *Child Nephrol Urol*. 1988; 9:77-81.
 82. Levchenko E, Lahy C, Levy J, Ham H, Piepsz A. Treatment of children with acute pyelonephritis: A prospective randomized study. *Pediatr Nephrol*. 2001;16:878-84.
 83. Vilaichone A, Watana D, Chaiwatanarat T. Oral ceftibuten switch therapy for acute pyelonephritis in children. *J Med Assoc Thai*. 2001;84 Suppl 1:S61-7.
 84. Benador D, Neuhaus TJ, Papazyan JP, Willi UV, Engel-Bicik I, Nadal D, et al. Randomised controlled trial of three day versus 10 day intravenous antibiotics in acute pyelonephritis: Effect on renal scarring. *Arch Dis Child*. 2001;84:241-6.
 85. Baker PC, Nelson DS, Schunk JE. The addition of ceftriaxone to oral therapy does not improve outcome in febrile children with urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:135-9.
 86. Fischbach M, Simeoni U, Mengus L, Jehl F, Monteil H, Geisert J, et al. Urinary tract infections with tissue penetration in children: Cefotaxime compared with amoxicillin/clavulanate. *J Antimicrob Chemother*. 1989;24 Suppl B:177-83.
 87. Toporovski J, Steffens L, Noack M, Kranz A, Burdeska A, Kissling M. Effectiveness of cefetamet pivoxil in the treatment of pyelonephritis in children. *J Int Med Res*. 1992;20:87-93.
 88. Grimwood K, Abbott GD, Fergusson DM. Single dose gentamicin treatment of urinary infections in children. *N Z Med J*. 1988;101:539-41.
 89. Repetto HA, MacLoughlin GJ. Single-dose cefotaxime in the treatment of urinary tract infections in children: A randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*. 1984;14 Suppl B:307-10.
 90. Fine JS, Jacobson MS. Single-dose versus conventional therapy of urinary tract infections in female adolescents. *Pediatrics*. 1985;75:916-20.
 91. Gaudreault P, Beland M, Girodias JB, Thivierge RL. Single daily doses of trimethoprim/sulphadiazine for three or 10 days in urinary tract infections. *Acta Paediatr*. 1992;81: 695-7.
 92. Helin I. Three-day therapy with cephalexin for lower urinary tract infections in children. *Scand J Infect Dis*. 1984;16: 305-7.
 93. Johnson CE, Maslow JN, Fattlar DC, Adams KS, Arbeit RD. The role of bacterial adhesins in the outcome of childhood urinary tract infections. *Am J Dis Child*. 1993;147:1090-3.
 94. Jojart G. Comparison of 3-day versus 14-day treatment of lower urinary tract infection in children. *Int Urol Nephrol*. 1991;23:129-34.
 95. Khan AJ, Kumar K, Evans HE. Three-day antimicrobial therapy of urinary tract infection. *J Pediatr*. 1981;99:992-4.
 96. Kornberg AE, Sherin K, Veiga P, Mydlow PK, Collins JJ, Feld LG. Two-day therapy with cefuroxime axetil is effective for urinary tract infections in children. *Am J Nephrol*. 1994;14: 169-72.
 97. Lidelfelt KJ, Bollgren I, Wiman A. Single dose treatment of cystitis in children. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80:648-53.
 98. Lohr JA, Hayden GF, Kesler RW, Gleason CH, Wood JB, Ford RF, et al. Three-day therapy of lower urinary tract infections with nitrofurantoin macrocrystals: A randomized clinical trial. *J Pediatr*. 1981;99:980-3.
 99. McCracken GH, Jr, Ginsburg CM, Namasonthi V, Petruska M. Evaluation of short-term antibiotic therapy in children with uncomplicated urinary tract infections. *Pediatrics*. 1981;67: 796-801.
 100. Wallen L, Zeller WP, Goessler M, Connor E, Yogev R. Single-dose amikacin treatment of first childhood *E. coli* lower urinary tract infections. *J Pediatr*. 1983;103:316-9.
 101. Portilla MG, Rolfe U. Single-dose vs ten-day antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in children. *Am J Dis Child*. 1987;141:392.
 102. Zaki M, Helin I. Nalidixic acid and trimethoprim/sulphamethoxazole as alternatives for short-term treatment of urinary infections. *Ann Trop Paediatr*. 1986;6:205-7.
 103. Tambic T, Oberiter V, Delmis J, Tambic A. Diagnostic value of a P-fimbriation test in determining duration of therapy in children with urinary tract infections. *Clin Ther*. 1992;14: 667-71.
 104. Guidelines for the management of acute urinary tract infection in childhood. Report of a Working Group of the Research Unit, Royal College of Physicians. *J R Coll Physicians Lond*. 1991;25:36-42.
 105. Malo Rodríguez C, Echeverry Raad J, Iragorri S, Gastelbondo R. Infección urinaria (IU) en niños menores de dos años. Sociedad Colombiana de Urología. 1999. Accesible en línea [fecha de consulta: 29-XI-2006]. Disponible en: <http://www.encolombia.com/medicina/pediatria/pedi36201-infeccioniu.htm>.

106. 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;103:843-52.
107. Bagga A, Babu K, Kanitkar M, Srivastava RN. Consensus statement on management of urinary tract infections. *Indian Pediatr*. 2001;38:1106-15.
108. Loris C, Carpena R, Escribano J, Málaga S. Infección urinaria. *Protocolos de la Asociación Española de Pediatría*. Accesible en línea [fecha de consulta: 29-XI-2006]. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/nefro/index.htm>.
109. Carballo Ruano E, Luaces Cubells C, Pou Fernández J, Camacho Díaz JA, Jiménez Llorca A. Guía de práctica clínica de la infección urinaria en Pediatría. Sociedad Española de Urgencias Pediátricas. Barcelona 2004.
110. Urinary tract infection – children – PRODIGY Knowledge Guidance. Accesible en línea [fecha de consulta: 29-XI-2006] Disponible en: http://www.prodigy.nhs.uk/urinary_tract_infection_children.