

## Artículo original

## Bacteriuria asintomática: ¿debe tratarse con antibióticos?

Dres. Miguel Liern \* y Stella M. Dieguez\*

### RESUMEN

La bacteriuria asintomática no tratada podría considerarse como una forma de profilaxis natural.

**Objetivo.** Estimar la incidencia de infección urinaria en niños con bacteriuria asintomática.

**Población, material y métodos.** Evaluamos 54 pacientes mayores de 2 años, sin patologías nefrourológicas previas, que presentaron uno o más episodios de bacteriuria asintomática.

Mediante un estudio analítico observacional, retrospectivo, analizamos la incidencia acumulada de infección urinaria, los gérmenes tipificados, el tiempo promedio de aparición de la infección urinaria y su asociación con el uso de antibióticos.

Se constituyeron dos grupos: Grupo A (con tratamiento antibiótico), 35 pacientes y grupo B (sin tratamiento), 19 pacientes.

Duración del protocolo: 24 meses.

**Resultados.** Grupo A: la incidencia acumulada de infección urinaria fue de 26/35 pacientes (74%) en un tiempo promedio de 2 meses y 24 días desde el tratamiento antibacteriano, de acuerdo con lo determinado a partir de la prueba ordinal logarítmica (Log-Rank) 10,9 ( $p < 0,05$ ); riesgo relativo 2,82, IC 95% (1,29-6,14); riesgo atribuible a la exposición 64%, IC 95% (0,22-0,83) y número necesario para dañar, 2 pacientes.

Un total de 18/26 pacientes cultivaron gérmenes en las infecciones urinarias distintos a los identificados en las bacteriurias asintomáticas.

Grupo B: Incidencia acumulada: 5/19 pacientes (26%) en un tiempo promedio de 5 meses y 12 días desde la detección de la bacteriuria asintomática y 4 de estos niños con gérmenes distintos en las infecciones urinarias.

**Conclusiones.** El uso de antibióticos en pacientes con bacteriuria asintomática predispuso a la aparición de infecciones urinarias con nuevas cepas bacterianas.

**Palabras clave:** bacteriuria asintomática, infección urinaria, antibióticos.

### SUMMARY

Asymptomatic bacteriuria without antibiotic treatment may be considered a kind of natural prophylaxis.

**Objective.** To estimate the incidence of urinary infection in children over two years of age with asymptomatic bacterium.

**Population, materials and methods.** Through an observational, analytical and retrospective study we evaluated 54 patients over two years of age, without previous nephrourologic disorders who had presented one or more episodes of asymptomatic bacteriuria in the two last years and the cumulative incidence of urinary infection, typified pathogens,

the mean time to the development of urinary infection and its association with antibiotic use were analyzed.

Patients were divided in two groups: Group A (with antibiotic treatment) 35 patients, and group B (without antibiotic treatment) 19 patients.

Study period: 24 months.

**Results.** Group A: cumulative incidence of urinary infection was 26/35 patients (74%) with an average time of two months and twenty four days since the antibacterial treatment, according to the log-rank test 10.9 ( $p < 0.05$ ); a relative risk 2.82, CI 95% (1.29-6.14); risk attributed to exposure 64%, CI 95% (0, 22-0-83) and the required number to damage, 2 patients;  $X^2$  test: 11.58 ( $p < 0.05$ ) 18/26 cases pathogens different from those identified in asymptomatic bacteriuria in urinary infections were isolated.

Group B: cumulative incidence of urinary infection was of 5/19 patients (26%) with an average time of 5 months and 12 days since the detection of asymptomatic bacteriuria and in 4 of these children the bacteriae of the UI were different from the asymptomatic bacteriuria.

**Conclusion.** Antibiotic use in asymptomatic bacteriuria predisposed to the development of urinary infections with new bacterial strains.

**Key words:** asymptomatic bacteriuria, urinary infection, antibiotics.

### INTRODUCCIÓN

La bacteriuria asintomática está presente entre el 1% a 3% de la población pediátrica.<sup>1</sup> Las bacterias aisladas tienden a ser de baja patogenicidad y son fácilmente eliminadas por los antibióticos; sin embargo, su tratamiento puede condicionar un alto nivel de recurrencia y recolonización por cepas más virulentas que, al eliminar a la flora protectora, incrementarían la oportunidad de adherencias bacterianas como evento preliminar al desarrollo de la infección urinaria (IU).<sup>2,3</sup>

Probablemente la acción colonizadora de las bacterias no altere el uroepitelio y el daño tisular renal se relacione más con el infiltrado leucocitario y su capacidad para producir enzimas tóxicas que con la simple presencia de gérmenes.<sup>1</sup>

Trabajos descriptivos previos sobre co-

\* Servicio de Nefrología.  
Hospital Gral. de Niños  
"Dr. Ricardo Gutiérrez".

Correspondencia:  
Dr. Miguel Liern  
jliern@yahoo.com

Aclaración de intereses:  
Ninguno para declarar.

hortes informaron una frecuencia de asociación entre bacteriuria asintomática e IU del 60% al 80% en la población pediátrica tratada con antibióticos;<sup>1,2</sup> alternativamente, la conducta expectante no intervencionista ha demostrado un crecimiento normal del riñón sin aparición de cicatrices,<sup>4</sup> lo que origina un consenso creciente referido a evitar la realización de urocultivos rutinarios a pacientes asintomáticos, debido al riesgo de someterlos a tratamientos innecesarios que podrían alterar el equilibrio ecológico bacteriano.<sup>5</sup>

El presente trabajo se fundamenta en la búsqueda de una optimización de recursos a través del uso racional de antibióticos para evitar el desarrollo de cepas bacterianas multirresistentes en infecciones urinarias o en otras patologías infecciosas. El objetivo fue estimar la incidencia de infección urinaria en niños con bacteriuria asintomática.

## POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Evaluamos en forma retrospectiva a una cohorte de 54 pacientes (19 mujeres, media de edad 5 años, r: 2 años-12 años) que habían presentado uno o más episodios de bacteriuria asintomática en el transcurso de 2 años.

Se incluyeron pacientes mayores de 2 años con control esfinteriano, sin uropatías, normotensos de acuerdo con los percentilos para edad y sexo, eutróficos, con creatininemias en rangos normales de acuerdo con la edad y sexo, sin proteinuria ni hematuria persistente, control ecográfico renal normal, estudio parasitológico negativo y hábito catártico no constipante.

Todos con consentimiento informado aprobado para ser incluidos.

Se definió como bacteriuria asintomática a la presencia de un mismo germen con recuento  $> 10^5$  col/ml en dos urocultivos o más recolectados al acecho en niños con sedimento urinario normal y asintomáticos (ausencia de dolor miccional, sin cambios en el color y olor de la orina recién emitida ni aparición de incontinencia o disfunción vesical).

Se definió como IU a un urocultivo positivo por 1 solo germen tipificado, con recuento  $> 10^5$  col/ml, sedimento urinario patológico (leucocitos  $> 10$  x campo, piuria, hematías  $> 5$  por campo, etc.) y cuadro clínico compatible (síndrome febril, cambios en el color y olor de la orina, disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, incontinencia miccional, etc.).<sup>6</sup>

Los controles registrados se obtuvieron sobre historias clínicas nefrológicas (hospitalarias y privadas) de pacientes derivados por pediatras en todos los casos, para su estudio.

Los intervalos de tiempo usados en el análisis

fueron arbitrarios pero se seleccionaron de modo que el número de observaciones censadas en cada niño fuera de 6 con intervalos de 2 meses a través de los 2 años que duró el estudio y correspondieron al tiempo transcurrido desde abril de 2003 a abril de 2005.

El control fue clínico y con urocultivos de acuerdo con el protocolo establecido.

Los pacientes se separaron en dos grupos no aparejados:

Grupo A: 35 pacientes con tratamiento antibiótico, 31 de ellos tratados por la presencia de un urocultivo positivo (20 ante el primer episodio de bacteriuria asintomática, 11 niños ante el segundo episodio) y los 4 restantes, por otras patologías infecciosas.

Grupo B: 19 pacientes derivados con diagnóstico de bacteriuria asintomática y sin tratamiento antibiótico consecuente.

Mediante un estudio analítico observacional de corte longitudinal y retrospectivo se analizó en la población total:

1. La tipificación del germen presente en la BA y en la IU relacionada.
2. El tiempo promedio de aparición de la IU desde la detección de la bacteriuria asintomática.
3. La incidencia acumulada de IU y debido a que los pacientes ingresaron al estudio en fechas diferentes utilizamos la prueba ordinal logarítmica (log-rank) para comparar las distribuciones de supervivencia real.
4. El riesgo relativo (RR)  $> 1$ , como evento desfavorable del tratamiento.
5. Número necesario para dañar (NND), para medir el riesgo potencial de daño causado por los antimicrobianos.
6. El riesgo atribuible a la exposición (RAE), para discriminar el porcentaje de aparición del evento adverso (IU) por el uso del antibiótico.
7. La prueba  $X^2$ , para evaluar si la cohorte total se comportaba como dos poblaciones distintas y se estableció como nivel de significación estadística  $p < 0,05$ .

Se empleó el programa estadístico EPIDAT.3.0.

## RESULTADOS

Grupo A: la incidencia acumulada de infección urinaria fue de 26 / 35 pacientes (74%) en un tiempo promedio de 2 meses y 24 días desde el tratamiento antibacteriano; específicamente, contra la bacteriuria asintomática: 22 pacientes (14 a partir de la primera bacteriuria asintomática tratada, 8 niños a partir de la segunda bacteriuria asintomática tratada) y contra otra causa infecciosa coincidente: 4 pacientes (1 bronquitis, 1 otitis media aguda y 2

amigdalitis pultáceas) (Figuras 1 y 2).

La prueba ordinal logarítmica ( $X^2: 10,9, p < 0,05$ ) mostró diferencias significativas en la distribución de las IU para los pacientes del grupo A contra los pacientes del grupo B. (Tabla 1) (RR 2,82, IC 95% 1,29-6,14; RAE 64%, IC 95% 0,22-0,83) y NND, 2 pacientes).

La prueba  $X^2$  (grupo A contra el grupo B) fue estadísticamente significativa: 11,58 ( $p < 0,05$ ).

En este grupo, 18/26 casos cultivaron gérmenes en las infecciones urinarias distintos a los identificados en las bacteriurias asintomáticas (Tabla 2, Figura 3).

Grupo B: la incidencia acumulada de infección urinaria fue de 5/19 pacientes (26%) en un tiempo promedio de 5 meses y 12 días desde la detección de la bacteriuria asintomática y en 4 de estos niños los gérmenes de las infecciones urinarias fueron distintos a los de las bacteriurias asintomáticas (Tabla 2, Figura 3).

Los 5 pacientes que desarrollaron IU fueron 2 mujeres (5 años y 6 años) y 3 varones (3 años, 4 años y 6 años).

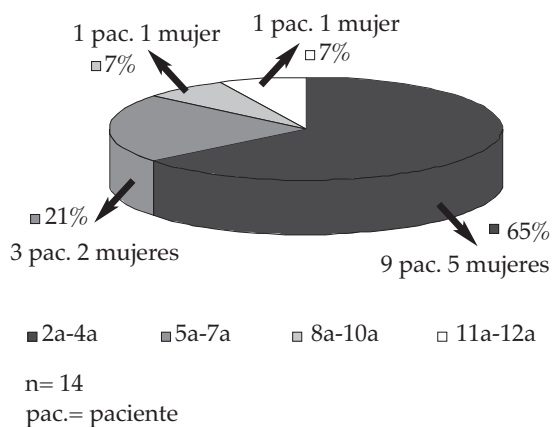
## DISCUSIÓN

Algunas observaciones clínicas sostienen la aparente naturaleza benigna de la bacteriuria asintomática y su resolución espontánea sin causar cicatrices renales, alterar el filtrado glomerular o interferir con el crecimiento renal, por lo cual el transporte y la permanencia de bacterias en la orina no necesariamente predicen el desarrollo de IU.<sup>7</sup>

La presencia de cepas bacterianas en la vía urinaria no siempre daña el uroepitelio e incluso podrían prevenir la invasión de otros gérmenes, al funcionar como una forma de profilaxis natural.<sup>10</sup> En esta situación, especialmente, es beneficioso eliminar o atenuar ciertas condiciones que predisponen a la estasis urinaria (constipación, disfunción vesical, oxiuriasis) y estimulan el desarrollo bacteriano.<sup>8,9</sup>

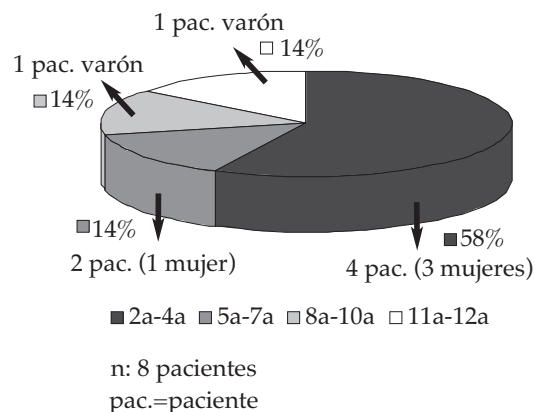
Los pacientes con bacteriuria asintomática que reciben tratamiento antimicrobiano suelen presentar posteriormente recolonización con un germen diferente y de mayor virulencia que el original.<sup>4-11</sup> Es probable que el empleo indiscriminado de antibióticos elimine a la flora protectora e incremente las posibilidades de adherencias bacterianas, como paso previo a la IU.<sup>4</sup> Parece incluso controvertido justificar la acción terapéutica, aun en niños con malformaciones nefrourinarias, vejiga neurogénica<sup>12</sup> o reflujo vesicoureteral,<sup>13</sup> porque tampoco en estos casos está claro que la bacteriuria, sin otros síntomas, genere efectos adversos. No se ha informado en estos pacientes mayor incidencia de cicatrices. En bacteriuria asintomática sin tratamiento y con reflujo vesicoureteral no se apreciaron alteraciones sobre el desarrollo de la función renal<sup>14</sup> e incluso en estos casos la quimioprofilaxis erradicaría a la flora habitual y originaría un desequilibrio ecológico que, al favorecer la virulencia de las nuevas cepas infectantes, sobrepasaría los mecanismos de defensa locales, adhiriéndose mediante sus estructuras filamentosas (pili o fimbrias) a la superficie celular para ascender en el tracto urinario.

FIGURA 1. Infección urinaria en pacientes con primer episodio de bacteriuria asintomática tratada con antibióticos



El mayor porcentaje de los pacientes afectados con ITU correspondió a la franja entre 2 años a 7 años (86%); en este segmento las mujeres fueron más afectadas (64%).

FIGURA 2. Infección urinaria en pacientes con segundo episodio de bacteriuria asintomática tratada con antibióticos



En este segundo grupo, también de 2 a 7 años se registró el mayor número de niños con infección urinaria (72%) y nuevamente las mujeres fueron más afectadas (67%).

La presencia de estas adhesinas se asocia claramente a pielonefritis no obstructiva<sup>15,16</sup> y los eventos patológicos en estos pacientes se centran principalmente en el infiltrado linfocitario y su capacidad para producir radicales libres citotóxicos.<sup>17</sup>

Por otra parte, el desarrollo postratamiento de un patógeno más virulento se relacionaría con la formación del "biofilm" (glucocálix adherido a la superficie del uroepitelio en las bacterias resistentes) protegiéndose de esta manera contra la acción de antibióticos, anticuerpos, fagocitos, etc.<sup>18,19</sup>

En el grupo A, el intervalo de tiempo entre el tratamiento de la bacteriuria asintomática y el desarrollo de IU fue menor. Además, debido a la terapéutica antibacteriana, prácticamente 1 de cada 2 niños de la población total desarrolló IU, por lo que consideramos que el empleo de antibióticos fue un factor de riesgo atribuible, de tal magnitud que condicionó la aparición de dos poblaciones de evolución clínicamente diferente.

En el grupo tratado, la mayor incidencia terapéutica se observó en los menores de 4 años y, principalmente en las mujeres. Creemos que esta conducta médica podría deberse a dificultades en evaluar la presencia de síntomas clínicos acompañantes que discriminen entre bacteriuria asintomática e IU. Sería importante realizar en el futuro estudios inherentes a esta situación debido al supuesto beneficio que aportaría su corrección.

Cabe mencionar también que 4/20 de estos pacientes recibieron antibióticos contra cuadros

infecciosos coincidentes con la bacteriuria asintomática (2 amigdalitis, 1 otitis media aguda, 1 bronquitis), lo que agregan otra razón a favor del uso prudente de antimicrobianos.

Finalmente, en la mayoría de los niños sin tratamiento se esterilizaron sus urocultivos posteriores sin consecuencias clínicas detectables. Entonces, si los pacientes con bacteriuria asintomática no tratada tienen menos riesgo de desarrollar IU, probablemente el cambio de la virulencia del germen sea un requisito para una evolución infectológica desfavorable, si se considera, por un lado, la baja asociación entre un mismo germen presente en la bacteriuria asintomática y en la IU posterior y, por otra parte, la resolución habitualmente espontánea de la primera.<sup>20</sup>

La limitación primaria de este estudio fue su estructura retrospectiva; no obstante, la recolección de datos fue completa. Para reducir los riesgos de sesgos de selección, en todos los casos los mismos especialistas realizaron el seguimiento y tomaron como criterio básico de inclusión a la presencia del urocultivo positivo, con exclusión de los pacientes con patologías nefrourológicas previas.

## CONCLUSIONES

En nuestro grupo, los niños expuestos al uso de antibióticos desarrollaron de modo significativo IU posterior a partir de gérmenes distintos y de mayor virulencia, por lo que consideramos que la presencia de bacteriuria asintomática probablemente confirió una protección natural. ■

TABLA 1. Ilustración de los cálculos para la estadística ordinal logarítmica (log-rank) para comparar distribuciones de supervivencia actuarial entre los pacientes del grupo A y los del grupo B

Mes de detección de IU (meses)	N° pacientes en riesgo		Total	N° de pacientes con IU observadas		Total	N° de pacientes con IU esperados		Total
	Con BA	Con BA		Con BA	Sin BA		Con BA	Sin BA	
2	35	19	54	8	0	8	5,2	2,8	8
3	27	19	46	13	0	13	7,6	5,3	12,9
4	14	19	33	5	1	6	2,5	3,4	5,9
5	9	18	27	0	2	2	0,8	1,1	1,9
6	9	16	25	0	1	1	0,5	0,5	1
7	9	15	24	0	1	1	0,5	0,5	1
				26	5	31	17,1	14,6	30,7

X<sup>2</sup>: 10,9 (p < 0,05). La extensión de 1 decimal explica la mínima diferencia en los totales.

BA: bacteriuria asintomática.

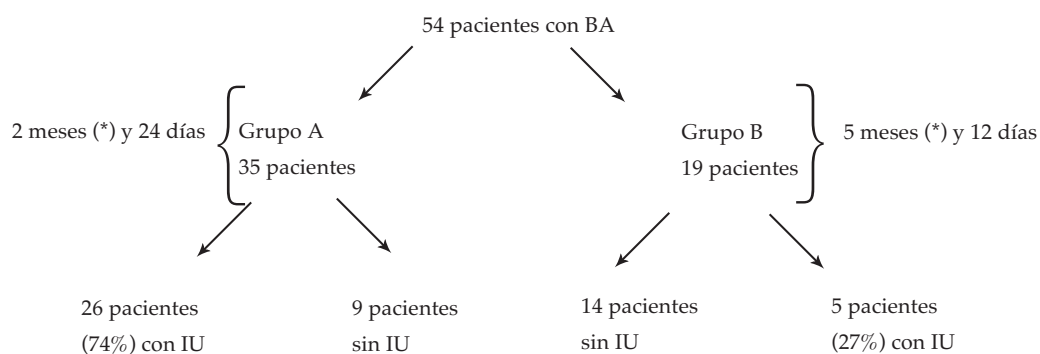
IU: infección urinaria.

TABLA 2. Descripción de los 31 pacientes que presentaron infección urinaria: causas y tipos de antibióticos recibidos

Paciente	Germen BA	Antibiótico recibido	Causa del tratamiento	Germen IU	Tiempo de aparición de IU (meses)
1	<i>E. coli</i>	Amoxicilina	Bronquitis (*)	<i>E. coli</i>	4
2	<i>E. coli</i>	Cefalexina	Urocultivo +	<i>Proteus</i>	3
3	<i>E. coli</i>	Amoxicilina	Amigdalitis (*)	<i>E. coli</i>	3
4	<i>E. coli</i>	Cefalexina	Urocultivo +	<i>Shigella</i>	3
5	<i>E. coli</i>	TMS	Urocultivo +	<i>Proteus</i>	3
6	<i>Proteus</i>	TMS	Urocultivo +	<i>E. coli</i>	2
7	<i>E. coli</i>	Amoxicilina	Amigdalitis (*)	<i>Shigella</i>	2
8	<i>E. coli</i>	Furadantina	Urocultivo +	<i>Enterobacter</i>	4
9	<i>E. coli</i>	Cefalexina	Urocultivo +	<i>E. coli</i>	3
10	<i>E. coli</i>	Cefalexina	Urocultivo +	<i>Proteus</i>	3
11	<i>E. coli</i>	Cefadroxilo	Urocultivo +	<i>Proteus</i>	2
12	<i>Proteus</i>	Ceftriaxona	Urocultivo +	<i>E. coli</i>	2
13	<i>Enterobacter</i>	Cefixima	Urocultivo +	<i>E. coli</i>	2
14	<i>E. coli</i>	TMS	Urocultivo +	<i>Shigella</i>	3
15	Enterococo	Cefixima	Urocultivo +	<i>E. coli</i>	4
16	<i>Proteus</i>	TMS	Urocultivo +	<i>Proteus</i>	3
17	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	TMS	Otitis media aguda (*)	<i>Proteus</i>	4
18	<i>E. coli</i>	Cefixima	Urocultivo +	<i>Enterobacter</i>	4
19	<i>Proteus</i>	Cefalexina	Urocultivo +	<i>Proteus</i>	3
20	<i>Shigella</i>	Furadantina	Urocultivo +	<i>Shigella</i>	2
21	<i>Proteus</i>	TMS	Urocultivo +	<i>E. coli</i>	2
22	<i>E. coli</i>	Cefalexina	Urocultivo +	<i>Enterobacter</i>	3
23	<i>E. coli</i>	Cefalexina	Urocultivo +	<i>E. coli</i>	2
24	<i>Enterobacter</i>	Cefuroxima	Urocultivo +	<i>Proteus</i>	3
25	<i>E. coli</i>	Amoxicilina-	Urocultivo +	<i>E. coli</i>	3
26	<i>Proteus</i>	Clavulanato	Urocultivo +	<i>E. coli</i>	3
27	<i>Proteus</i>	TMS	Urocultivo +	<i>E. coli</i>	5
28	<i>E. coli</i>	No	Urocultivo +	<i>E. coli</i>	6
29	<i>E. coli</i>	No	Urocultivo +	<i>Proteus</i>	5
30	<i>E. coli</i>	No	Urocultivo +	<i>Enterobacter</i>	7
31	<i>E. coli</i>	No	Urocultivo +	<i>Shigella</i>	4

El tiempo de aparición de la IU se considera desde el tratamiento antibiótico en los primeros 26 pacientes y desde la detección de la BA en los restantes 5 pacientes.

FIGURA 3. Evolución clínica del total de los pacientes estudiados



## Referencias:

BA: Bacteriuria asintomática.

IU: Infección urinaria.

(\*): Tiempo promedio transcurrido entre la detección de la BA y el desarrollo de IU.



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Linsshaw M. Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. *Kidney Int* 1996; 50:312-329.
2. Sverket H. Untreated bacteriuria in asymptomatic girls with renal scarring. *Pediatrics* 1989; 84(6):964-968.
3. Lesaux N. Evaluating the benefits of antimicrobial prophylaxis to prevent urinary tract infections in children: a systematic review. *CMAJ* 2000; 563(5):523-529.
4. Aggarwal VK. Covert bacteriuria: long term follow-up. *Arch Dis Child* 1991; 66:1284-1286.
5. Honkinen O. Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. *BMJ* 1999; 318:370-371.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on quality practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; 103:843-852.
7. Hansson S. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:499-512.
8. Neumann PZ. Constipation and urinary tract infection. *Pediatrics* 1973; 52:241-245.
9. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997; 100:228-232.
10. Andersson P. Persistence of *Escherichia coli* bacteriuria is not determined by bacterial adherence. *Infect Immun* 1991; 59:2915-2921.
11. Hansson S. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: Stability of urinary isolates. *BMJ* 1989; 298:853-855.
12. Schiager T. Nitrofurantoin prophylaxis for bacteriuria and urinary tract infection in children with neurogenic bladder on intermittent catheterization. *J Pediatr* 1998; 132:704-708.
13. Hjalmar W. A short-term study of nitrofurantoin prophylaxis in children managed with clean intermittent catheterization. *Pediatrics* 1994; 93(5):752-755.
14. Garin EH. Primary vesicoureteral reflux: review of concepts. *Pediatr Nephrol* 1998; 12(3):249-256.
15. Smellie JM. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up 10-41 years in 226 adults. *Pediatr Nephrol* 1998; 12(9):727-736.
16. Liern M. Insuficiencia renal aguda causada por pielonefritis aguda. *Rev Hosp Niños Bs As* 1995; 37:637-640.
17. Jantunen H. Predictive factors associated with significant urinary tract abnormalities in infants with pyelonephritis. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:597-601.
18. Andreoli SP. Reactive oxygen molecules, oxidant injury and renal disease. *Pediatr Nephrol* 1991; 5:733-742.
19. Trifillus AL. Binding to and killing of human renal epithelial cells by hemolytic P-fimbriated *Escherichia coli*. *Kidney Int* 1994; 46:1083-1091.
20. Schlager T. Bacteriuria in children with neurogenic bladder treated with intermittent catheterization: natural history. *J Pediatr* 1995; 126(3):490-496.