

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**RESISTENCIA BACTERIANA EN INFECCIONES DEL
TRACTO URINARIO ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD**

JOSÉ LUIS ALVARADO SOSA

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna**

Enero de 2015



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: José Luis Alvarado Sosa

Carné Universitario No.: 100021434

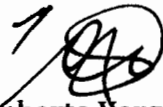
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el trabajo de tesis **"Resistencia bacteriana en infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad"**

Que fue asesorado: Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro


Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2015.

Guatemala, 10 de septiembre de 2014


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado




Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/lamo

Guatemala, 23 de junio de 2014

Dr. Henry Briones Alvarado
Docente Responsable
Maestría de Medicina Interna
Departamento de Medicina Interna
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Briones:

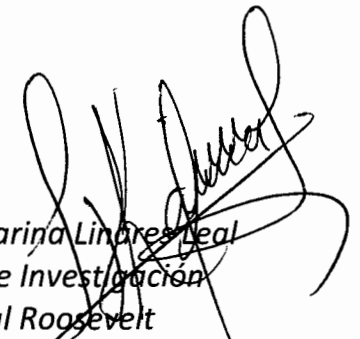
Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISORA del trabajo de tesis titulado:

"RESISTENCIA BACTERIANA EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD"

Realizado por **José Luis Alvarado Sosa**, de la Maestría de Medicina Interna, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted.

Atentamente,


Dra. Vivian Karina Lindores Leal
Docente de Investigación
Hospital Roosevelt
REVISORA



Guatemala, 23 de junio de 2014

Dr. Henry Briones
Docente Responsable
Maestría de Medicina Interna
Departamento de Medicina Interna
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Briones:

Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

**“RESISTENCIA BACTERIANA EN INFECCIONES DEL TRACTO
URINARIO ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD”**

Realizado por **José Luis Alvarado Sosa** de la Maestría de Medicina Interna, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro
Jefe de Departamento
Departamento de Medicina Interna
Hospital Roosevelt
ASESOR

INDICE DE CONTENIDOS

	PÀGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	4
III. OBJETIVOS	51
IV. MATERIALES Y METODOS	52
V. RESULTADOS	57
VI. DISCUSION Y ANALISIS	62
VI.I CONCLUSIONES	64
VI.II RECOMENDACIONES	65
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	66

RESISTENCIA BACTERIANA EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO DE ORIGEN COMUNITARIO

Dr. José Luis Alvarado Sosa, Residente de Medicina Interna, Hospital Roosevelt.
Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro, Jefe de Departamento de Medicina Interna, Hospital Roosevelt

Resumen

Las infecciones urinarias representan una de las principales causas de morbilidad. Recientemente ha surgido preocupación por la creciente tasa de resistencia en los patógenos causantes, y el origen comunitario de la infección ya no garantiza susceptibilidad antibiótica.

Objetivo: Determinar la tasa de los diferentes patrones de resistencia en infecciones de vías urinarias comunitarias, junto a los principales factores de riesgo asociados.

Metodología: Estudio descriptivo prospectivo donde se incluyó a todos los pacientes que consultaron a la Emergencia de Medicina Interna con síndrome clínico de ITU y en quienes se demostró la etiología infecciosa mediante urocultivo. Se documentaron las comorbilidades y el consumo previo de antibióticos y se buscó la significancia estadística de esto sobre el desarrollo de resistencia.

Resultados: Se incluyeron 100 sujetos a estudio, 90% de las infecciones se debieron a *E coli* y *K pneumoniae*, se documentó resistencia en 68% de los casos, 41% resistentes a quinolonas, 27% ESBL(+) y 17% a cefalosporinas de 3ra generación. Se encontró que la DM era la comorbilidad más común (46%) y representó un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a cefalosporinas ($p=0.031$) y cepas ESBL(+) ($p=0.045$). El consumo previo de aminopenicilinas, cefalosporinas y quinolonas condicionó para el desarrollo de diferentes resistencias.

Conclusiones: Se encontró relación significativa entre la DM y el desarrollo de resistencia bacteriana, al igual que el consumo previo de quinolonas, cefalosporinas y aminopenicilinas. El 62% de las cepas mostró alguna resistencia. Hay elevada tasa de resistencia a quinolonas, cefalosporinas y cepas ESBL(+).

Palabras clave: Infecciones del tracto urinario, resistencia bacteriana

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU's) representan una de las causas de consulta médica más comunes en el mundo, siendo especialmente frecuentes en los pacientes de sexo femenino. Las bacterias son por mucho la causa etiológica más común, y la gran mayoría se asocian a la presencia de enterobacterias. La *E coli* es la causa más frecuente, seguida por la *k pneumoniae*. El tratamiento de estas infecciones incluye obligadamente el uso de antibióticos, y de esta forma el tema de la resistencia bacteriana es siempre una cuestión a considerar. Tradicionalmente se han utilizado el trimetoprim-sulfametoxazol y la nitrofurantoína, más recientemente se promovió el uso de quinolonas y cefalosporinas; sin embargo, evidencia actual indica que la resistencia a los diferentes grupos antibióticos va en aumento para estas bacterias, haciendo de las ITU's recurrentes un tema cada vez más importante. Adicionalmente, se sabe que los pacientes diabéticos tienen riesgo aumentado de sufrir éstas infecciones, e inclusive se consideran en un contexto aparte pues por el simple hecho de ser diabéticos ya se les considera infecciones complicadas.

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un problema de trascendencia mundial, que preocupa a las autoridades sanitarias de diversos países. En Chile, por ejemplo, en el año de 1999, se reguló el consumo de antibióticos a su venta únicamente con receta médica, lo cual, si bien es cierto no ha tenido un impacto como el esperado, si ha visto disminuir la venta de antibióticos en relación al consumo por cada 100 mil habitantes en los últimos 12 años^{1,2}.

La razón para todo esto es que se considera que el mal uso de los fármacos antimicrobianos ha permitido y acelerado el apareamiento de resistencia en los distintos patógenos, lo cual dificulta la elección del tratamiento, a la vez que tiene injerencia directa en resultados adversos en este tipo de padecimientos y aumenta el costo que para el estado representa el tratar a estos pacientes.

Sin embargo, para poder poner en práctica estas medidas, es también muy importante que el médico quien prescribe estos medicamentos conozca los patógenos a los cuales se enfrenta, a modo de iniciar, empírica pero razonadamente, un tratamiento que tenga altas posibilidades de ser eficaz.

En Guatemala se han hecho pocos estudios al respecto. En 1994, la Dra. Nora Cardona publicó su tesis de graduación que comparaba la clínica con los métodos de laboratorio para el diagnóstico de infección urinaria, y entre los datos recolectados menciona que de un total de 100 pacientes a quienes se les diagnosticó ITU, únicamente el 34% tuvo urocultivo positivo, y de estos, *E coli* fue el patógeno más prevalente (47%) seguido de *proteus* (11,8%) y *k pneumoniae* y *Acinetobacter sp* (2.9% y 2.9%), y, a pesar de que no se menciona el antibiograma, cabe mencionar este dato pues se conoce que estos microorganismos están en la capacidad de producir diversos mecanismos de resistencia, especialmente debe recordarse que la *E coli* es capaz de producir betalactamasas y, por ende, el tratamiento con betalactámicos no siempre será eficaz³. Adicionalmente, en el año de 1998, el Dr. Carlos Vásquez, también al momento de publicar su tesis de graduación, estudiaba los hallazgos más frecuentes respectivos a la sensibilidad antimicrobiana en urocultivos de pacientes pediátricos del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, encontrando a *E coli*, *klebsiella sp* y *salmonella sp* como los más frecuentemente aislados, encontrando en las primeras dos resistencia importante a las quinolonas (mayor al 90%) y de la misma forma, resistencia mayor al 80% a las quinolonas para las especies de salmonella, encontrando para los tres microorganismos sensibilidades mayores para fármacos del grupo de los aminoglicósidos y para ampicilina combinada con sulbactam⁴.

Por otro lado, en el año 2011 se publicó en la Revista del Colegio de Médicos de Guatemala un estudio retrospectivo que evaluaba la etiología bacteriana de las ITUs diagnosticadas en el período 2005 – 2010, así como los patrones de resistencia encontrados. Se analizaron 69,222 urocultivos, 11,164 fueron positivos, con 12,580 cepas detectadas. *E coli* se encontró en el 50.6% de aislamientos, con resistencia a SXT de 58.3%, 27% eran positivas para ESBL y resistencia para SAM de 34.5% y CIP de 36.7%. *K pneumoniae* se encontró en el 17.2% de los aislamientos, siendo el 49.4% de estas productoras de ESBL, con resistencia a SAM de 44.6% y a SXT de 44%

Por lo anterior, se realizó el presente estudio, para brindar datos recientes sobre los patrones de resistencia a antimicrobianos en ITU's de la comunidad, con el propósito de aportar evidencia científica al personal médico que le permita tomar decisiones que tengan mayor posibilidad de ser las indicadas a la hora de iniciar un tratamiento antibiótico de forma empírica, y así, eventualmente, tener impacto positivo a mediano y largo plazo a

la hora de evitar el apareamiento de cepas resistentes y, obviamente, que también tengan un resultado satisfactorio sobre la salud del paciente.

El presente estudio se llevó a cabo en el área de Emergencia de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, ubicado en la Ciudad de Guatemala. Se incluyeron en él a todos los pacientes a quienes se les diagnosticó infección del tracto urinario mediante la combinación de signo-sintomatología y urocultivo positivo, de origen comunitario. Se excluyeron a los pacientes con alguna anomalía de vías urinarias, bacteriuria asintomática o aquellos en quienes se sospechó infección nosocomial o relacionada a servicios de salud.

Los pacientes fueron todos de 12 años de edad o mayores, considerando que es la edad mínima que se observa en pacientes de Medicina Interna de dicho Hospital, y los datos fueron recolectados en el período comprendido entre enero de 2012 y julio de 2013.

Se evaluaron los resultados de urocultivo, y se registraron los patrones de resistencia de los patógenos aislados.

Se recopilaron datos sobre las principales variables epidemiológicas, comorbilidades asociadas, uso de antibiótico en los tres meses previos, bacterias aisladas y resistencias encontradas, con el propósito de analizar la incidencia de resistencia, la influencia de las principales comorbilidades y la asociación entre el consumo de algún grupo determinado de antibiótico y la presencia de resistencia bacteriana. Se creó una base de datos en el software Microsoft Excel ® y se importó al software SPSS statistics ®, a modo de construir tablas cruzadas para el cálculo de la estadística descriptiva.

Se encontró que el 84% de los pacientes fueron mujeres, la edad promedio fue de 49.56 años, el 46% de los pacientes fueron diabéticos, y se evidenció que ésta enfermedad fue un factor de riesgo estadísticamente significativo para la presencia de cepas con resistencia de tipo ESBL o a cefalosporinas, no a quinolonas.

La sensación de hipertermia o la fiebre, la disuria y la polaquiruria fueron los hallazgos clínicos más comunes.

El 78% de los cultivos fueron positivos para *E coli* y 12% para *k pneumoniae* 27% del total de cultivos eran ESBL (+), 17% tenían resistencia aislada a cefalosporinas, 41% tenían resistencia a quinolonas, 31% a otros antibióticos y 32% no tenían ninguna resistencia.

II. ANTECEDENTES

II.I INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

Las infecciones del tracto urinario son de las más comunes en las sociedades humanas. Estas infecciones se definen como bacteriuria significativa en la presencia de síntomas o signos relacionados a la presencia de estas infecciones, y se asocian con una diversidad de factores predisponentes: edades en extremos de la vida, sexo femenino, manipulaciones previas de las vías urinarias, estados de inmunosupresión, etc⁵.

Respecto a edad y sexo, se tiene que estas son comunes en niños pequeños de ambos sexos, mientras que en adultos presentan una prevalencia mayor en las mujeres que en los hombres. Datos de Estados Unidos muestran que hasta el 25% a 40% de las mujeres de 20 a 40 años de edad han sufrido aunque sea una infección de este tipo mientras que respecto a los hombres se sabe que estos tienen hasta 30 veces menos riesgo de adquirir una infección de este tipo. Adicionalmente, se sabe que la incidencia en hombres de estas infecciones se asemeja a aquella presente en las mujeres sólo cuando estos pasan los 60 años de edad; sin embargo, mientras que el 10% de hombres mayores de 65 años de edad se espera que presenten bacteriuria, el 20% de las mujeres de este grupo de edad lo harán. De esta forma, se cae en cuenta que siempre es mayor la prevalencia en mujeres que en hombres. Esto se debe a las diferencias anatómicas de las vías urinarias entre ambos sexos, que hacen más favorable la infección en mujeres que en hombres^{5, 6}.

Respecto a las manipulaciones previas de las vías urinarias, las infecciones relacionadas a este factor son, en su mayoría, aquellas relacionadas a catéteres uretrales, como sondas urinarias, las cuales favorecen en gran medida la colonización y posterior infección del tracto. Adicionalmente, se tienen los procedimientos quirúrgicos, en pacientes de ambos sexos, aunque en este caso la terapia antimicrobiana ha tenido un impacto considerable en evitar la infección cuando se utilizan de manera profiláctica. De esta manera, inclusive existen quienes administran tratamiento profiláctico en cada cambio de sonda, ya que se ha demostrado que existen períodos de bacteremia transitorios con cada cambio de sonda, para lo cual realizan un urocultivo tres a cuatro días previo al cambio del catéter, con una eficacia que aún no ha sido demostrada⁷.

Adicionalmente, los estados de inmunosupresión también juegan un papel importante en la patogénesis de las infecciones de las vías urinarias. El manejo de estos pacientes es

mucho más complicado, ya que las posibilidades etiológicas son mucho más amplias, teniendo en cuenta que en este tipo de sujetos deben tenerse en cuenta microorganismos fúngicos, víricos, así como bacterias diferentes a las típicas, independientemente de si estas infecciones fueron adquiridas en la comunidad o en el nosocomio. Por ejemplo, en pacientes transplantados, se sabe que el principal factor de riesgo para el apareamiento de una infección urinaria es que el órgano transplantado haya sido el riñón, aunque la infección diseminada no es rara y por ello el riesgo está aumentado en cualquier tipo de trasplante^{iv}. En pacientes con trasplante de riñón, hasta el 47% presentarán algún tipo de infección de etiología bacteriana. En estos pacientes cabe siempre considerar la infección por micobacterias. Es por esto que en cualquier paciente inmunosupreso, ya sea por medidas terapéuticas o por procesos patológicos subyacentes, el cultivo de orina y el hemocultivo son herramientas importantes al momento de evaluar la evolución del paciente con el tratamiento empíricamente iniciado al momento de haber diagnosticado la infección^{8,9}.

Por último, una forma muy útil de clasificar las infecciones del trato urinario es aquella basada en la procedencia de la cepa: si es de la comunidad o si es nosocomial. La importancia de esto radica en la elección de la antibioticoterapia, ya que los patógenos asociados y los patrones de resistencia de estos pueden variar. De esta cuenta, es importante conocer estos datos antes de iniciar un tratamiento determinado, y esta aseveración es válida para cualquier tipo de infección. Así, se deben tener en consideración múltiples factores al momento de iniciar un tratamiento antibiótico de forma empírica, siempre teniendo el cuidado de tomar las muestras pertinentes para cultivo.

II.II Etiopatogenia

Muchos microorganismos distintos pueden infectar las vías urinarias, pero los agentes habituales son los bacilos gramnegativos. Los más frecuentes son: *Escherichia coli* (origina el 80% de las infecciones urinarias agudas en personas sin riesgo), *Proteus* y *Klebsiella* (los aislados con más frecuencia en personas con litiasis), *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomona*. Proceden, fundamentalmente, de la flora del colon, que suelen colonizar la zona periuretral y el introito vaginal en la mujer, y la zona prepucial en el hombre (en varones circuncidados, disminuye la colonización, y con ella, el riesgo). Luego ascienden colonizando la vejiga, donde pueden adherirse a la mucosa produciendo o no infección. Algunas cepas pueden llegar al parénquima renal o al prostático. Entre los gérmenes grampositivos: *Satphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*,

Enterococos (indica infección mixta o enfermedad urinaria orgánica), *Staphylococcus aureus* (en su presencia debe descartarse la vía hematológica, si el paciente no es portador de sonda urinaria, y los abscesos renales) y *Candida* (más frecuentes en diabéticos, en pacientes con sonda urinaria, o que han recibido tratamiento antibiótico previamente)¹⁰.

Los factores que favorecen la aparición de las infecciones de orina son la actividad sexual, el embarazo, la existencia de obstrucción urinaria, la disfunción neurógena, el reflujo vesicoureteral y los factores genéticos. Los mecanismos de defensa del huésped son la diuresis con vaciado completo (por su efecto de lavado y arrastre), la osmolaridad y pH de la orina (una alta concentración de urea y ácidos grasos, y un pH bajo, pero con la edad disminuye la acidificación y la urea producida por los riñones), factores de defensa del urotelio (sustancias que impiden la adherencia bacteriana como la mucoproteína de Tamm Horsfall y anticuerpos de tipo IgA) y la integridad funcional y anatómica del tracto urinario (la uretra más corta de las mujeres facilita las ITU, las alteraciones en la motilidad uretral y de la integridad de las válvulas vesiculoureterales facilitan el reflujo urinario en embarazadas y diabéticos).⁸

El tracto urinario masculino normal posee múltiples mecanismos de defensa ante la infección. Los uréteres con epitelio transicional conducen la orina desde los riñones hasta una vejiga elástica, capaz de guardar grandes cantidades de orina a presiones bajas. La uretra masculina está separada del recto por varios centímetros de epitelio escamoso queratinizado; la longitud de la uretra masculina provee una barrera adicional entre la vejiga y el perineo. Debido a estas múltiples defensas, muchos expertos consideran a las infecciones del tracto urinario en el hombre ser, por definición, complicadas. El diagnóstico y tratamiento de las infecciones urinarias en hombres debería ser conducido con esto en mente.⁶

Por otra parte, la uretra en la mujer es más corta, el meato urinario se encuentra próximo a la región perianal, y esto, junto a la colonización de las estructuras genitales, proveen una mayor probabilidad a las mujeres de sufrir este tipo de infecciones, mientras que el embarazo agrega otra serie de factores predisponentes. Esto explica la alta prevalencia en mujeres comparada con la baja prevalencia en hombres^{1,2}.

Casi todas las infecciones urinarias son ascendentes en origen. La mayoría inician en la vejiga; de ahí los patógenos pueden esparcirse en vía ascendente hasta los riñones e inclusive vía hematógena. La pielonefritis puede llevar a cicatrización renal y complicaciones a largo plazo, como hipertensión y falla renal crónica. Se sabe que 10 a 30% de niños con infección urinaria desarrollarán cicatrices a nivel renal, y esto es importante pues muchos de los episodios de infección urinaria en el primer año de vida son pielonefritis¹¹.

La cistitis simple puede progresar a pielonefritis. Predecir en quienes se dará este suceso es difícil, aunque existe evidencia que sugiere la existencia de factores genéticos predisponentes. Las infecciones bacterianas son la causa más común de estas infecciones, con E. coli siendo el patógeno más frecuente, causando 75% a 90% de esta¹¹.

En los niños menores de 5 años existe colonización periuretral por E. coli, enterococos y proteus, cuya presencia en esta área disminuye alrededor de los 5 años de edad, con lo que las infecciones después de esta edad son rara¹¹.

La orina en la uretra proximal, vejiga urinaria y otros sitios proximales del tracto urinario es normalmente estéril y, ya que el vaciamiento completo suele resultar en el lavado de todo el tracto, la colonización de la vejiga urinaria es rara a no ser que los mecanismos de defensa se vean alterados. De la misma cuenta, la alteración de la flora periuretral normal suele también predisponer a la infección¹¹.

La entrada de bacterias a la vejiga urinaria puede resultar de flujo turbulento durante el vaciamiento normal, disfunción del vaciamiento o cateterización. Adicionalmente, las relaciones sexuales o la manipulación genital pueden permitir el ingreso de patógenos. Más raro es el ingreso por diseminación hematógena y esto sucede con mayor frecuencia en los infantes¹¹.

Los patógenos también pueden infectar el tracto urinario de forma directa a través de la vía fecal-perineal-uretral¹¹.

Algunos factores de riesgo conocidos son¹¹:

Genéticos: Se han investigado 14 genes en humanos, se han encontrado 6 fuertemente relacionados a estas infecciones: *HSPA1B*, *CXCR1*, *CXCR2*, *TLR2*, *TLR4*, y *TGFβ1*. Estos pueden tener un rol importante en la progresión de cistitis a pielonefritis.

Anomalías anatómicas, disfunciones en el vaciamiento vesical: como mencionado previamente.

Administración reciente de antibióticos de amplio espectro que tengan capacidad de alterar flora gastrointestinal y/o periuretral.

Constipación: con el recto crónicamente dilatado por heces, lo cual es una importante causa de disfunción del vaciamiento, a la vez que puede asociarse a anomalías neurogénicas o anatómicas.

La circuncisión neonatal disminuye el riesgo hasta en un 90% en neonatos masculinos para el primer año de vida y, en general, los niños circuncidados tienen un riesgo de 0.2% a 0.4%, con los niños no circuncidados con un riesgo 5 a 20 veces mayor.

II.III Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas varían significativamente según la edad.

En pacientes menores de 2 años los síntomas son muy inespecíficos y en ocasiones, sobre todo en neonatos, pueden ser sugestivos de sepsis o bien ser sugestivos de infección de otros órganos o sistemas, como infección del tracto gastrointestinal. En algunas oportunidades puede presentarse como fiebre prolongada sin foco aparente o puede existir exclusivamente falta de progreso en peso, inclusive en ausencia de fiebre¹².

En pacientes mayores de 2 años, la sintomatología asociada es mucho más orientadora del origen urinario del proceso infeccioso¹².

Suelen obtenerse los datos siguientes a la historia clínica: disuria, polaquiuria y urgencia, que son los síntomas clásicos. Adicionalmente, el paciente puede referir orina turbia, con o sin mal olor, fiebre, febrícula o escalofríos, mientras que al examen físico podrá confirmarse la elevación de la temperatura, así como encontrarse dolor a presión suprapúbica, en los puntos ureterales de Guyón, dolor a la puño percusión o, en casos severos, signos de sepsis.

II.IV Datos de pruebas de gabinete

Toma de muestras¹³:

Se busca obtener una muestra que refleje lo mejor posible las características de la orina presente en la vejiga urinaria. El reservorio natural de los uropatógenos es el intestino y que el área perineo-vaginal de la mujer y el surco balano- prepucial del hombre, sobre todo fimótico es, a menudo, un reservorio secundario. Además, la orina, debido a sus componentes químicos, es un medio de cultivo adecuado para el crecimiento bacteriano, así que la toma de muestra debe ser cuidadosa para que la colonización accidental sea restringida al máximo.

Toma de muestra por micción: Es la usada en el 80 % de las ocasiones. Se basa en recoger en un recipiente estéril la orina, preferible la de primera hora de la mañana por estar más concentrada, pero no imprescindible, procedente del chorro medio de la micción previo lavado escrupuloso de los genitales externos (en especial de la mujer) con detergentes sin antisépticos. Es un método indicado para adultos y niños mayores de ambos sexos e ideal en los centros con procesamiento de grandes cantidades de muestras.

Toma de muestra por recolección de bolsa adhesiva: Es evidente que para los pacientes seniles y los niños pequeños, los requerimientos para una micción limpia supera su capacidad de comprensión. Una sencilla alternativa consiste en la adaptación de bolsas de plástico estériles, con una zona adhesiva, a los genitales externos previamente lavados y secados. Si no se ha obtenido una muestra de orina es necesario cambiar la bolsa cada 30-45 minutos, limpiando de nuevo la zona.

Obtención de orina por sondaje vesical transuretral: En menos del 10 % de los casos, la micción limpia y su variante (bolsa adhesiva) será imposible, bien porque la cooperación del paciente no es suficiente, o bien, porque se obtengan orinas muy contaminadas de forma repetida por agentes ajenos al aparato urinario (materia fecal, microorganismos no uropatógenos), en los enfermos neurológicos o con problemas urológicos obstructivos, se hace imprescindible a la obtención por sondaje vesical. Debe hacerse siempre por personal especializado, sin traumatizar la uretra y con rigurosa asepsia. Se utilizarán sondas finas estériles preferiblemente de un solo uso, desechando la primera parte de la orina. Se trata de una técnica invasora y por lo tanto susceptible de iatrogenia si está incorrectamente realizada como falsas vías por rotura uretral e infecciones urinarias secundarias hasta en un 6 % de las ocasiones.

Obtención de orina por punción suprapúbica Consiste en la recolección de orina directamente de la vejiga, mediante la punción y aspiración del líquido contenido en su interior. Técnica invasora recomendada en recién nacidos, lactantes y niños pequeños en los que la bolsa adhesiva haya fracasado, bien por la obtención de orina insuficiente, o bien, por la repetida y manifiesta contaminación. Puede estar también indicada en varones de cualquier edad con fimosis puntiforme, en los que existe la casi segura anidación de uropatógenos en el surco balano-prepucial, o en mujeres con bacteriurias de repetición de dudosa procedencia. La técnica debe ser practicada por un especialista y la preparación del campo y la persona ejecutora debe observar una asepsia tipo quirófano. Básicamente, consiste en previa desinfección de la piel con povidona yodada, estando el enfermo en decúbito supino y en ligero Trendelenburg, la introducción de una aguja en la línea media unos 2 cm. por encima de la sínfisis del pubis, hasta la vejiga palpable (vejiga llena por previa hidratación), y aspiración del contenido vesical. Con la introducción de los ultrasonidos, la técnica se ha simplificado mucho puesto que se puede realizar con aguja ecodirigida. Se evitan así los problemas de la localización manual de la vejiga, en ocasiones de gran dificultad en las mujeres, dado el inferior tono muscular que poseen respecto al varón. Es necesario tener la precaución de averiguar si el enfermo tiene problemas de hemostasis, en cuyo caso estaría contraindicada. A veces se produce hematuria y hematoma de la pared abdominal.

Recolección de orina en pacientes cateterizados con sonda permanente: Es muy frecuente en los ambientes hospitalarios de la especialidad urológica y relativamente en los ambulatorios que los pacientes soporten la presencia de sondas / catéteres en la vía urinaria (sonda vesical) con salida natural, o como drenaje de la vía a través de la piel (catéteres percutáneos) a distintos niveles del aparato urinario (sonda de cistotomía, sonda de nefrostomía, sonda de ureterostomía). La recolección de orina en pacientes con sondas de salida por la vía natural y las de cistotomía es fácil y consiste en pinzar la sonda durante al menos 1 hora y recoger en frasco estéril una porción de orina después de dejarla fluir libremente por unos instantes a través de la sonda desconectada. Para evitar posibles iatrogenias infecciosas en el acto de conexión y desconexión de la sonda, la mayoría de los fabricantes han colocado en la sonda un dispositivo especial para que la orina pueda ser extraída con la ayuda de una jeringa mediante punción de la goma o plástico. No es posible realizar la técnica del pinzamiento en aquellos pacientes con sondas de nefrostomía o ureterostomía por el peligro de iatrogenia ascendente que implica. Se recomienda la extracción de orina por punción del dispositivo previo a la bolsa colectora. En caso de una sonda con ausencia del dispositivo mencionado, no queda otra alternativa que desconectar asépticamente la sonda de su bolsa colectora, desinfectar la boca de ambas, secar la boca de la sonda, dejar gotear libremente durante un minuto, después recolectar en frasco estéril durante no más de 10 minutos y finalmente volver a conectar el circuito. Nunca se deben aceptar las orinas procedentes de las bolsas colectoras porque la contaminación es tan elevada que invalida cualquier intento de su uso o, si se usa la técnica de añadir antisépticos a las bolsas, sucede todo lo contrario y se corre el peligro de informar resultados negativos erróneamente.

Métodos rápidos de detección de la bacteriuria:

Los métodos rápidos de detección de la bacteriuria se dividen en tres grandes grupos: métodos físicos, químicos y microscópicos.

Métodos químicos: Se han desarrollado numerosos métodos químicos para la rápida detección de la presencia de bacterias en la orina. Todos ellos se fundamentan en reacciones químicas que el microorganismo produce frente a sustratos propios de la orina, o bien, añadiendo (la forma más común)

sustratos específicos que cambian de color por la acción química de la bacteria, la mayoría de las veces incorporados a "tiras" de celulosa. En general, en la misma "tira" se incorporan sustratos para detectar densidad, proteínas, pH, glucosa, acetona, sangre, bilirrubina, urobilinógeno, nitritos, esterasa leucocitaria y otros parámetros. Todos, excepto la bioluminiscencia, son métodos muy simples y rápidos, que no precisan de utillaje ninguno, de bajo coste económico y que pueden ser realizados por personal sanitario no especializado.

Reducción de nitratos: El principio se basa en la adición a la orina de nitratos que en presencia de bacterias serán reducidos a nitritos o nitrógeno molecular. La reacción en medio ácido con ácido sulfanílico y alfa-naftilamina proporciona un compuesto de color rojo (aril-hidracina). En la práctica se realiza mediante tiras reactivas de papel (incoloras) que llevan incorporado el sustrato y los reactivos. En caso de cambio de color a rojo se interpreta como una prueba positiva (presencia de bacteriuria). Los principales inconvenientes se hallan en que no todos los uropatógenos reducen los nitratos, como los enterococos, dando resultados negativos falsos, hecho similar ante pequeño número de bacterias. Por otro lado, la presencia de saprofitos contaminantes, puede dar resultados positivos. Es por tanto un método rápido y barato, aunque poco sensible y específico.

Producción de catalasa: La enzima catalasa se encuentra en la mayoría de las bacterias aerobias y anaerobias. El ensayo consiste en introducir en la orina una tira reactiva impregnada con agua oxigenada, la cual en presencia de bacterias desprenderá burbujas de gas. Es un método muy sencillo y rápido cuyo principal inconveniente es la de no detectar (falsos negativos) la presencia de los géneros *Streptococcus* y *Enterococcus* (no productores de catalasa), bacterias que son con bastante frecuencia agentes causales de infecciones urinarias. También debe tenerse en cuenta que bacteriurias con escaso número de bacterias pueden dar lugar a resultados de difícil interpretación. Es, por lo tanto, bastante sensible, rápido y barato, pero poco específico.

Reducción del tetrazolium: El clorhidrato de tetrazolium (incolore) es un compuesto químico que actúa como aceptor artificial de electrones en la cadena oxidativa biológica. Esta reducción da lugar a un compuesto, el formazán, que es de color rojo. La introducción en la orina de una tira impregnada con dicho compuesto detecta rápidamente la presencia de bacterias por cambio de color. Es tal vez el mejor método químico, aunque tampoco distingue las bacterias contaminantes (falsos positivos). Es sensible, específico y barato, pero solo con relativa rapidez.

Presencia de glucosa: La orina contiene normalmente cantidades de glucosa muy pequeñas, que han escapado a la acción reabsortiva del túbulo proximal. Por otra parte, prácticamente todos los uropatógenos utilizan la glucosa en su ciclo oxidativo. Esto significa que en una orina con bacteriuria no se detectará glucosa por haber sido consumida por las mismas. La determinación de glucosa se realiza por métodos enzimáticos muy sensibles y específicos, que evitan las interferencias que se producen cuando se utilizan los métodos reductores. La introducción de una tira reactiva debe dar, en caso negativo, un cambio de color al detectar la presencia de glucosa; en caso contrario, significa la existencia de bacterias. El principal inconveniente reside en aquellos enfermos con glucosurias no fisiológicas, tales como diabéticos o sobrecarga de glucosa (sueros glucosados) que dan lugar a falsos negativos. Tampoco distingue la posible presencia de agentes contaminantes (falsos positivos). Es un método muy sensible, poco específico, rápido y barato.

Esterasa leucocitaria: Es otra prueba rápida basada en el hecho de que la presencia de leucocitos suele asociarse, como respuesta inflamatoria, a la infección urinaria. Detecta, por lo tanto, solo leucocituria o piuria de manera indirecta, que evidentemente, también es común en la mayor parte de los procesos inflamatorios por cualquier circunstancia, en los tumores, contaminación vaginal y otras situaciones clínicas. La "tira" está impregnada con un éster del ácido indoxil carboxílico y sal de diazonio, que al exponerse a la esterasa

leucocitaria reaccionan a color azul, detectando tanto leucocitos intactos como los lisados. La sensibilidad y la especificidad son altas, pero se pueden aplicar a la prueba todas las limitaciones que tiene el examen microscópico de la orina.

Bioluminiscencia: Este método precisa de una costosa instrumentación (sistemas 3M/Lumac, 535 Luminometer y Monolight), y se fundamenta en que el ATP bacteriano en presencia del sistema enzimático luciferin-luciferasa trae consigo la emisión de luz, cuya intensidad es proporcional a la cantidad de ATP y en consecuencia a la concentración microbiana en una muestra dada. Esta técnica posee una innegable ventaja cual es la rapidez y sensibilidad; sin embargo presenta la dificultad de encontrar un método de extracción del ATP que sea exclusivamente de origen bacteriano, ya que los leucocitos y otras células también lo tienen, y obviar el llamado fenómeno del apagón debido a esta causa. También hay que contar con la presencia en la orina de inhibidores del sistema luciferinasa (urea, sulfatos, cloruros). La sensibilidad se coloca en el umbral de 10^4 - 10^5 bacterias/ml de orina, que comparados con las técnicas fotométricas muestran un 6% de falsos negativos. El valor predictivo negativo llega al 97%.

Algunos sistemas basados en métodos de tinción o químicos se han automatizado, entre ellos disponemos del Uriscreen, que detecta la producción de catalasa por las bacterias y los leucocitos, con una especificidad del 79%, puesto que, aproximadamente, un 10% de las bacterias causantes de las infecciones urinarias no producen catalasa. El Autotrack, informa de bacterias y células en la orina por fluorescencia, después de haberlas hecho pasar por una tira de papel de filtro y teñirlas con naranja de acridina, con un valor predictivo negativo del 100%. El sistema RUS (Rapid Urinary Screen) detecta por colorimetría la producción de enzimas bacterianos y de los leucocitos neutrófilos, con una sensibilidad del 92% y un valor predictivo negativo del 96%. El sistema Ramus (Rapid Automatic Microbiologic Urine Screen) puede, por medio de un contador y distribuidor de partículas e

impedancia eléctrica, evidenciar, separadamente, bacterias, leucocitos y hematies, con una sensibilidad del 95,6%, una especificidad del 93,8% y un valor predictivo negativo del 98%; el Bactec-T-Screen es también colorimétrico, semejante al Autotrack, pero usa un colorante no fluorescente en vez del naranja de acridina.

Métodos Físicos: Se reducen a tres técnicas: conteo de partículas, fotometría y bioimpedimetría, microcalorimetría y radiometría:

Conteo de partículas: El conteo de partículas se realiza en un contador que se halla combinado con un analizador de distribución en relación a su tamaño; sin embargo, aunque los resultados parecen buenos, existen numerosas interferencias debido a la presencia en la orina de desperdicios celulares, lo que hace necesario que el tratamiento previo de la muestra con ultrasonidos debería estar exactamente estandarizado. Es una técnica altamente sensible y rápida con el inconveniente de su baja especificidad.

Fotometría: Son sistemas que detectan crecimiento bacteriano por medio de turbidimetría. El principio se basa en remplazar el ojo humano por sensores ópticos, desde un simple fotómetro a microdensitómetros capaces, con la ayuda de una computadora, la tecnología láser y luz indirecta esparcida, de analizar la imagen que producen los cambios en las densidades ópticas. La técnica es sensible sólo para las bacterias de crecimiento rápido, no pudiéndose aplicar para los casos, como litiasis, inmunodeprimidos, etc. en que se sospeche bacterias de crecimiento lento o que requieran medios especiales, y tampoco diferencia bacterias patógenas de las contaminantes. El principio del método es sencillo y se trata de diluir la orina en un líquido de cultivo adecuado que permita el desarrollo de cualquier microorganismo presente. Buenos sistemas automáticos son el MS2, dejado de comercializarse en España, el AutoMicrobic System (AMS, Vitek), el Cobas-Bact y el AutoBac. El tiempo requerido para obtener un cierto grado de turbidez depende de la concentración inicial de bacterias. Tienen una sensibilidad superior al 95% y una

especificidad aproximada del 90%, relativa rapidez y coste económico medio-alto. El AMS-Vitek, un sistema muy automatizado de los usados en los laboratorios, y además de muestreo de orinas sirve para identificar bacterias y hacer pruebas de sensibilidad. Usa pequeñas tarjetas de plástico, autocargables con la orina (20 pocillos) u otras muestras, con substratos liofilizados como soporte para todas las pruebas. La máquina decide el tiempo de incubación y lectura de acuerdo con la velocidad y crecimiento de las bacterias. Fue propuesto para el muestreo de orinas ya en 1977. La tasa de detección de bacteriuria es superior al 90% considerando todas las bacterias posibles, con un valor predictivo negativo del 98% cuando el punto de corte se establece en 10^5 ufc/ml. Otro buen sistema es el Uro-Quick, basado en el mismo principio, pero con modificaciones en la lectura por medio de rayo de láser polarizado y detectores colocados alrededor de los tubos donde se deposita la muestra. Puede leer simultáneamente hasta 120 orinas, que se incuban dentro de la misma máquina. El medio de cultivo está adaptado para permitir el crecimiento de la mayoría de los patógenos urinarios incluyendo levaduras y *Pseudomonas* hasta una concentración que permita tomar decisiones entre 1 y 3 horas. En cualquier momento se puede visualizar la marcha del cultivo por medio de curvas de crecimiento que se muestran en la pantalla del sistema informático que incorpora el sistema. La sensibilidad es del 94%, la especificidad de 97%, el valor predictivo positivo del 98%, el valor predictivo negativo del 98%, y la eficiencia del 96%.

Bioimpedimetría: Se fundamenta en que la presencia de bacterias, las cuales se están multiplicando en un medio líquido, trae consigo cambios en la composición química del medio, lo que produce variaciones en su conductividad o resistencia eléctrica. Las variaciones que se producen en un determinado periodo de tiempo son proporcionales a la cantidad de bacterias en la muestra. En general se puede afirmar que los instrumentos no son particularmente difíciles de manejar, la muestra no requiere pretratamiento y pueden ser

conectados a un microcomputador para la lectura de datos. Su principal inconveniente, al igual que los métodos fotométricos, es la incapacidad de reconocer bacteriurias debidas a bacterias de crecimiento lento. Es un método muy sensible y bastante específico con relativa rapidez y coste económico elevado.

Microcalorimetría: Las bacterias al crecer y desarrollar sus procesos metabólicos desprenden calor que puede medirse con microcalorímetros. Unas 10^5 bacterias de la especie *Escherichia coli* generan hasta 30 U/cal/seg/ml, al cabo de una incubación de 3 horas en un medio de cultivo adecuado. El sistema se desarrolló principalmente para medir la sensibilidad bacteriana a los antibióticos y se usa muy poco.

Radiometría: El sistema Bactec de Becton-Dickinson, emplea substratos radiomarcados, con ^{14}C , que al ser metabolizados por las bacterias liberan $^{14}\text{CO}_2$ que es medido en un contador radiométrico. El método es complejo y poco práctico para la detección de bacteriurias, pero excelente para el cultivo de micobacterias, tanto en orina como en otras muestras, ganando muchos días a los sistemas convencionales usados para estas bacterias especiales de difícil crecimiento.

De los métodos automatizados disponibles, basados en cualquier procedimiento técnico, se puede decir que la mayoría han alcanzado un buen grado de seguridad en el descarte de orinas negativas, los principales problemas que presentan es que son más caros inicialmente, cuando hay que invertir en la máquina, aunque luego se amortizan enseguida, la presencia de algunas células, cristales, y cilindros pueden modificar, ligeramente, los resultados. Los sistemas que se basan en multiplicación de bacterias no son útiles para las de crecimiento lento y para un buen porcentaje de *Staphylococcus* y levaduras. Los que se apoyan en la colorimetría pueden verse alterados por los pigmentos. Los que utilizan la filtración y tinción no diferencian entre bacterias vivas o muertas, patógenas o no. Por otro lado, esté claro que todo lo que sea automatización y cambiar hábitos y

costumbres exige una preparación, distinta a la clásica, sobre todo en la interpretación de los hallazgos, tanto de los microbiólogos como de los clínicos.

Métodos microbiológicos:

Exámenes en fresco y tinciones: El examen del sedimento de orina en fresco es una técnica de sospecha de infección urinaria que por su tiempo de realización puede ser considerada como un método rápido. Según se use orina centrifugada o no, teñida o no, existen varias posibilidades que correlacionan el número de microbios observados con los cultivos cuantitativos. La combinación de la visión en fresco y teñida por el método de Gram, imprescindible en los casos graves y urgentes, puede competir en simplicidad y eficacia con las más sofisticadas técnicas mencionadas anteriormente.

Detección de antígenos de uropatógenos: En el caso de sospecha de pielonefritis o sepsis de origen urinario, es importante detectar, por el mismo método que se buscan otros antígenos en el líquido cefalorraquídeo, la presencia de *Escherichia coli* K1, por cursar la infección con más gravedad.

Examen del sedimento urinario: El sedimento de orina es quizás el análisis más solicitado por los clínicos, y el más fácil de realizar, porque no precisa de instrumentaciones complejas, y el más útil para la rápida sospecha de una infección urinaria, pero posiblemente, el que mayor número de errores diagnósticos lleva consigo. Dos son las principales fuentes de error (ambas contrapuestas) cuando se examina un sedimento de orina: la sobrevaloración y la infravaloración de los elementos observados.

Los uropatógenos desarrollan para su supervivencia en la orina una frenética fase de multiplicación. Inapreciables contaminaciones en el momento de la recogida por potenciales uropatógenos residentes en el área perineo-vaginal en la mujer y surco balano- prepucial/uretra

anterior en el hombre, rápidamente llevan, si la orina no se procesa de forma inmediata, a la presencia de un ingente número de bacterias que puede confundir al microbiólogo y posteriormente al clínico. Células epiteliales de descamación cuyo número o profundidad dan una acertada idea de la extensión de la agresión microbiana, la investigación de cilindros leucocitarios o bacterianos que pueden localizar la infección y la interpretación de la presencia de ciertos cristales (fosfato amónico-magnésico, urato amónico, carboapatita) que en orinas frescas indican la presencia de bacterias ureolíticas.

Detección de bacteriuria mediante el cultivo de la orina¹⁴:

El cultivo de orina sigue siendo la técnica imprescindible y de elección para el diagnóstico de la infección del tracto urinario, no solo porque ayuda a documentar la infección sino porque es necesario para identificar el microorganismo infectante (aspecto importante en los episodios recurrentes y en el conocimiento de la epidemiología de la infección) y su sensibilidad antibiótica (aspecto importante para la selección del tratamiento y para la realización de guías de terapia empírica a partir de datos acumulados).

Debe realizarse de forma semicuantitativa usando asas calibradas de 0,01 o 0,001 mL (dependiendo del nivel de recuento que sea necesario). Con este método se obtiene información sobre el número de ufc/mL del microorganismo presente en la muestra y además proporciona colonias bien aisladas para su identificación y pruebas de sensibilidad antibiótica. Otros métodos como la inoculación por inmersión mediante laminocultivos (*dipslides*), inoculación por tecnologías multipunto o por impregnación de tiras de papel de filtro estéril no se recomiendan para uso rutinario aunque podrían ser útiles en circunstancias determinadas y de acuerdo a protocolos locales.

Medios de cultivo. Los medios de cultivo empleados de forma rutinaria pueden ser de tres tipos: medios no selectivos asociados a medios selectivos de enterobacterias (agar sangre y agar MacConkey), medios diferenciales adaptados a la identificación de microorganismos causantes de infección urinaria como el CLED (medio cistina lactosa electrolito deficiente) y medios diferenciales no selectivos cromogénicos. Cada uno tiene ventajas e inconvenientes y su utilización debe ser valorada por el microbiólogo. El empleo de un medio no selectivo como el agar sangre permite un buen crecimiento y discriminación de bacterias grampositivas y levaduras así como una mala diferenciación de bacterias gramnegativas. Debido a lo anterior, siempre se complementa con un agar selectivo MacConkey capaz de discriminar las bacterias gramnegativas según su capacidad de fermentar la lactosa y morfología. En ambos medios no se inhibe la formación de *swarming* por parte de *Proteus* spp. El agar CLED, proporciona una buena discriminación entre bacterias gramnegativas sobre la base de la fermentación de la lactosa y morfología, y debido a su baja concentración de electrolitos inhibe el *swarming* del *Proteus* spp, aunque el crecimiento de algunas bacterias grampositivas puede ser pobre (sobre todo *Streptococcus agalactiae* y algunos *Staphylococcus* coagulasa negativa). Los medios cromogénicos contienen mezclas de sustratos que producen distintos compuestos coloreados después de su degradación por enzimas bacterianas específicas del tipo β -glucosidasas o β -D-galactosidasas. Además contienen triptófano y fenilalanina capaces de detectar la presencia de triptófano desaminasa. Estos medios facilitan la identificación presuntiva de *E. coli* (β -galactosidasa), *Enterococcus* spp. (β -glucosidasa), grupo *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* (β -glucosidasa), y grupo *Proteus-Morganella-Providencia* (triptófano desaminasa). Como regla general, y a excepción de *E. coli* cuya identificación se confirma inmediatamente con una prueba rápida de indol, la identificación de las otras especies bacterianas debe ser confirmada, de lo

contrario especies como *E. cloacae* o *Citrobacter* spp podrían ser identificados como *E. coli*. Dado que *E. coli* representa un porcentaje muy alto de los aislamientos, los medios cromogénicos pueden obviar la identificación de más del 50% de los aislamientos urinarios.

Cuando se compara la siembra clásica sobre agar sangre y MacConkey con la efectuada en agar CLED o en distintas formulaciones de medios cromogénicos, los tres tipos tienen similar capacidad de crecimiento y recuperación de enterobacterias, aunque esta disminuye en las bacterias grampositivas (el crecimiento puede ser pobre) especialmente *Streptococcus agalactiae*, algunos *Staphylococcus* coagulasa negativa y levaduras. Adicionalmente, la capacidad de recuperación bacteriana de los medios cromogénicos puede diferir entre distintos preparados comerciales. Por otro lado, los medios cromogénicos tienen la ventaja de que los cultivos mixtos se detectan con facilidad.

Inoculación de los medios. Para obtener un recuento semicuantitativo la orina debe ser previamente homogeneizada (moviéndola con suavidad para evitar la formación de espuma). Se emplean asas de plástico o asas metálicas no ferrosas (níquel-cromo o platino) calibradas para contener 0,01 ó 0,001 mL de orina. Para la obtención del volumen adecuado es importante introducir el asa inmediatamente por debajo de la superficie líquida y ascenderla verticalmente. Una vez tomada la muestra se lleva en todo su volumen a la superficie del agar haciendo una estría a través del centro. El inóculo se disemina en ángulos rectos respecto a la estría primaria; luego la placa se gira 90° y se disemina el inóculo hasta cubrir toda la superficie. Existe una variante de siembra, menos exacta para el recuento, pero implantada en muchas unidades de microbiología que consiste en realizar una estría en el centro de la placa y posterior diseminación

perpendicular de ésta. Bajo ciertas circunstancias (sobre todo como control de calidad de la siembra), es aceptable sembrar una placa con asa de 0,01 mL y otra con asa de 0,001 mL y comparar los recuentos. Si bien las asas están calibradas para aportar el volumen indicado, la exactitud puede variar con un porcentaje de error de $\pm 50\%$. En particular con el asa de 0,001 mL, la toma de la muestra de forma vertical desde envases de boca estrecha puede aportar hasta un 50% del volumen indicado para el asa, sin embargo la toma horizontal con un ángulo de 45° desde envases de boca ancha puede aportar hasta un 150% del volumen indicado. En base a lo anterior, el microbiólogo debe estar al tanto de estos errores potenciales y según el envase en que se reciben las orinas formar a su personal técnico en la forma idónea de manejo de la muestra.

La siembra de más de una muestra de orina por placa no es un procedimiento aceptable por la posibilidad de contaminación y debe ser siempre evitado aunque existan guías que recogen este procedimiento.

Condiciones de incubación de los cultivos. Los cultivos de orina deben ser incubados a $35-37^\circ\text{C}$ en atmósfera aeróbica antes de ser interpretados. La mayoría de bacterias causantes de infección urinaria se pueden poner en evidencia en 18-24 horas, en este contexto no tiene sentido prolongar la incubación más allá de las 24 horas. En casos determinados, bacterias exigentes, deficientes o cultivo negativo o cuando se documenta la presencia de bacterias en la tinción de Gram podría ser necesario extender el periodo de incubación a las 48 horas.

Lectura de los cultivos. Las placas deben ser examinadas para su valoración después del tiempo adecuado de incubación (este aspecto es importante para orinas sembradas durante la tarde o noche).

-Cultivos sin crecimiento: si las placas no presentaran crecimiento después del tiempo adecuado de incubación, el cultivo debe considerarse como negativo, excepto: orinas obtenidas por punción suprapúbica, cuando se haya especificado cultivo de levaduras, ya que no todas crecen bien en 24 horas, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos o cuando aparezcan colonias muy pequeñas. En todos estos casos se prolonga la incubación otras 24 o 48 horas.

-Cultivos con crecimiento: es importante discriminar entre especies con capacidad uropatógena (*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, otros bacilos gramnegativos, *Enterococcus* spp., estreptococos β-hemolíticos, levaduras, *S. aureus*, *S. saprophyticus*, etc.), de aquellas especies que generalmente representan microbiota urogenital o cutánea (*Lactobacillus* spp, difteroides distintos de *C. urealyticum*, *Streptococcus* del grupo *viridans* distintos de *A. urinae* y *Bacillus* spp.) que no se considerarán valorables, aunque siempre debe considerarse en el contexto clínico del paciente.

Se deben valorar los posibles morfotipos presentes y realizar el recuento de colonias para cada una de las posibles especies, para ello debe multiplicarse el número de colonias por el factor de dilución empleado.

Tabla 1 Relación volumen y recuento de colonias para muestras urinarias

Volumen de asa empleado en la siembra	Recuento de colonias
0,001 MI	1 colonia = 10 ³ ufc/mL (10 ⁶ ufc/L)
0,01 MI	1 colonia = 10 ² ufc/mL (10 ⁵ ufc/L)

Fuente: Bruschi, J. Urinary tract infections in females. Emedicine-Medscape Reference

La causa principal de piuria y cultivos negativos es el tratamiento antibiótico previo. Ante pacientes sin antibioticoterapia previa, síntomas urinarios, piuria y orina estéril, puede indicarse la repetición del urocultivo inoculando un mayor volumen. Además

puede indicarse investigación de micobacterias, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*. La interpretación:

Tabla 2 Criterios diagnósticos de infección del tracto urinario

Método de recolección de la muestra	Contaje de colonias (cultivo puro)	Probabilidad de infección
Aspiración Suprapúbica	Cualquier Número de Bacilos Gram Negativos o Varios miles de Cocos Gram positivos	> 99%
Cateterización Transuretral	> 100.000	95%
	10.000 - 100.000	Infección Probable
	1.000 - 10.000	Infección Sospechada *
	< 1.000	Infección Improbable
Micción Limpia	> 10.000	Infección Probable
Micción Limpia	3 muestras = 100.000	95%
	2 muestras = 100.000	90%
	1 muestras = 100.000	80%
	5.000 - 100.000	Infección sospechada *
	1.000 - 5.000	Sintomático: Infección sospechada *Asintomático: Infección improbable
	< 1000	Infección Improbable

* Repetir Urocultivo

Fuente: XVII Jornadas Nacionales y XV Jornadas Zulianas de Infectología de Venezuela. Manejo de infecciones urinarias en Venezuela en el adulto.

II.V Definiciones

A continuación se presentan las definiciones de los diferentes tipos de infección del tracto urinario, como dictadas por la Sociedad Venezolana de Infectología¹⁵:

Infección del Tracto Urinario (ITU)

Presencia de microorganismos (principalmente bacterias), en el tracto urinario, causando o no sintomatología.

Infección del Tracto Urinario Complicada

Aquellas ITUs que se presentan concomitantemente con algunas de las siguientes situaciones: sexo masculino (p.e. prostatitis), inmunocompromiso (diabetes mellitus, VIH/SIDA, entre otros), alteraciones hormonales, embarazo, recurrencia de ITU, uropatógenos o patógenos inusuales (hongos, bacilos gramnegativos multirresistentes), condición de adquisición nosocomial, catéteres y/o reciente instrumentación del tracto urinario, asociadas a litiasis (*Proteus* sp.).

Infección del Tracto Urinario No Complicada

ITUs sintomáticas que se excluyen de la definición anterior.

Infección urinaria recurrente

2 episodios de ITUs en 6 meses o ≥ 3 en un año.

Infección urinaria recaída

Presencia del mismo microorganismo en las 2 semanas siguientes a la culminación de tratamiento con síntomas clínicos.

Infección urinaria re-infección

Presencia de una ITU causada por un nuevo microorganismo.

Bacteriuria asintomática

Presencia de bacterias en la orina, sin sintomatología.

Estas definiciones no son exclusivas de la Sociedad Venezolana de Infectología, sino que son utilizadas por la mayoría de médicos infectólogos de Latinoamérica, con escasas variaciones.

Clasificación

De lo descrito con anterioridad, se pueden subdividir las infecciones del tracto urinario de varias formas:

Complicadas y no complicadas

Altas y bajas

Asociadas a catéteres

Comunitarias o nosocomiales

Asociada al embarazo

II.VI Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana es, en cierta forma, algo natural. Existen bacterias que son naturalmente resistentes a algunos grupos o familias de antimicrobianos. Sin embargo, existen también mecanismos de resistencia adquiridos, es decir, que los microorganismos, después de ser expuestos a un antibiótico específico, desarrollan resistencia contra este, la cual puede ser transferida a otros microorganismos, mediante diversos mecanismos. Esto es una preocupación mundial, y por ello en varios países se han implementado medidas que intentan disminuir el apareamiento de nuevas cepas resistentes. En Chile, por ejemplo, ante la problemática y la ya aceptada explicación de que el uso indiscriminado de antibióticos tiene responsabilidad directa sobre el apareamiento de cada vez más cepas resistentes, promovieron en 1999 una ley que prohibía la venta sin receta de antibióticos, con resultados no muy alentadores por la falta de cumplimiento de dicha ley, pero que de todas formas expone la preocupación por dicho problema^{1, 2}.

En Guatemala no es mucho lo que se conoce acerca del problema. En 1994, la Dra. Nora Cardona publicó su tesis de graduación que comparaba la clínica con los métodos de laboratorio para el diagnóstico de infección urinaria, y entre los datos recolectados menciona que de un total de 100 pacientes a quienes se les diagnosticó ITU, únicamente el 34% tuvo urocultivo positivo, y de estos, E. coli fue el patógeno más prevalente (47%) seguido de proteus (11,8%) y klebsiella y acinetobacter (2.9% y 2.9%), y, a pesar de que no se menciona el antibiograma, cabe mencionar este dato pues se conoce que estos microorganismos están en la capacidad de producir diversos mecanismos de resistencia, especialmente debe recordarse que la E. coli es capaz de producir betalactamasas y, por

ende, el tratamiento con betalactámicos no siempre será eficaz.³ Adicionalmente, en el año de 1998, el Dr. Carlos Vásquez, también al momento de publicar su tesis de graduación, estudiaba los hallazgos más frecuentes respectivos a la sensibilidad antimicrobiana en urocultivos de pacientes pediátricos del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, encontrando a *E. coli*, *klebsiella* y *salmonella spp* como los más frecuentemente aislados, encontrando en las primeras dos resistencia importante a las quinolonas (mayor al 90%) y de la misma forma, resistencia mayor al 80% a las quinolonas para las especies de *salmonella*, encontrando para los tres microorganismos sensibilidades mayores para fármacos del grupo de los aminoglicósidos y para ampicilina combinada con sulbactam⁴.

Por otro lado, en el año 2011 se publicó en la Revista del Colegio de Médicos de Guatemala un estudio retrospectivo que evaluaba la etiología bacteriana de las ITUs diagnosticadas en el período 2005 – 2010, así como los patrones de resistencia encontrados. Se analizaron 69,222 urocultivos, 11,164 fueron positivos, con 12,580 cepas detectadas. *E coli* se encontró en el 50.6% de aislamientos, con resistencia a SXT de 58.3%, 27% eran positivas para ESBL y resistencia para SAM de 34.5% y CIP de 36.7%. *K pneumoniae* se encontró en el 17.2% de los aislamientos, siendo el 49.4% de estas productoras de ESBL, con resistencia a SAM de 44.6% y a SXT de 44%

Por otra parte, se realizó un estudio en un Hospital de México que evaluó urocultivos positivos en pacientes oncológicos, el cual hizo la distinción de pacientes con ITU's nosocomiales versus comunitarias, enlistando en ambos casos las cepas más prevalentes, siendo *E. coli* la más prevalente en ambos casos, en el cual se evidenció que la tendencia en el tiempo ha sido que la resistencia a antimicrobianos, tanto en cepas comunitarias como nosocomiales, se ha ido incrementando de forma estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$)¹⁶.

Por otra parte, datos de Colombia han dado los siguientes resultados, si la etiología se contempla desde el ámbito extrahospitalario, los agentes etiológicos más frecuentes de las IU bajas son:

- *E. coli* 73%.
- *Proteus spp* 7,4%.
- *Klebsiella spp* 6,5%.
- *Enterococcus spp* 4,8%.
- *Streptococcus agalactiae* 1,7%.

- *P. aeruginosa* 1,3%.
- *Staphylococcus saprophyticus* 0,7%

Teniendo aquí la *E. coli* resistencia a ampicilina, ampicilina-sulbactam y cefalotina mayores al 60% (82%, 79% y 69%, respectivamente), *klebsiella* del 50%, mientras que para el resto de patógenos, la resistencia al trimetroprim-sulfametoxazol y ampicilina era del 80% para cada una, así como del 60% para la gentamicina¹⁷. Los gérmenes no varían mucho en mujeres embarazadas respecto a las que no lo están¹⁸.

Por último, en un estudio similar al actual, realizado en mujeres con diagnóstico de ITU que consultaron al Hospital Roosevelt de Guatemala en el año de 2004, por la ahora Químico Farmacéutico Uri Morataya, en aquel entonces como su trabajo de tesis de graduación, se menciona que, de un total de 37 pacientes en las cuales se documentó mediante urocultivo la presencia de una infección de vías urinarias, *E. coli* fue la bacteria más prevalente (62.1%) seguida de *Klebsiella sp* (13.5%) y luego *s. aureus*, *streptococo* y *proteus* (8.2% cada uno)¹⁹.

Se logró evidenciar en este estudio que El *Streptococcus sp* muestra alta sensibilidad a la mayoría de antimicrobianos, pero de las 3 cepas encontradas, 2 son resistentes a la tetraciclina. Se puede observar que las infecciones del tracto urinario causadas por *Staphylococcus aureus*, de 3 cepas encontradas 1 es resistente intermedio a la ciprofloxacina y 1 resistente a ofloxacina, las 3 cepas son resistentes al trimetoprim sulfametoxazol. Pero con susceptibilidad a la mayoría de antimicrobianos. Se puede observar que en las infecciones del tracto urinario causadas por ***Proteus mirabilis*** es sensible a la mayoría de antimicrobianos pero de las 3 cepas encontradas, 2 son resistentes la ampicilina y trimetoprim sulfametoxazol, las 3 cepas fueron resistentes a la tetraciclina. Todas las cepas son susceptibles a quinolonas, las cuales son utilizadas empíricamente en la emergencia, por lo que el uso de las mismas es adecuado para este germen. Se puede observar que en los pacientes con infección urinaria por ***Klebsiella sp*** demuestra que de las 5 cepas encontradas, 4 son resistentes a la ampicilina y 3 son resistentes al trimetoprim sulfametoxazol. Mostrando susceptibilidad a los demás antimicrobianos¹⁹.

El tratamiento de elección en la literatura muestra a las quinolonas, por lo que el tratamiento empírico utilizado en emergencia de medicina se favorece en este germen.

Pudieron también establecer que en la infección del tracto urinario por *E. coli*, los antimicrobianos como ampicilina y trimetoprim sulfametoxazol mostraron una probabilidad de resistencia de hasta un 30%. Los medicamentos como quinolonas, cefalosporinas tienen susceptibilidad antimicrobiana¹⁹.

Beta lactamasas:

La continua descripción de nuevas betalactamasas ha creado problemas en su clasificación y nomenclatura. Actualmente se conocen más de 890 enzimas. Bush en el año 1989 propuso una clasificación basada en la actividad enzimática o afinidad de las enzimas por diferentes sustratos y su sensibilidad a la acción inhibitora por el ácido clavulánico. Esta clasificación fue revisada en 1995 por Bush, Jacoby y Medeiros y actualizada en 2010 por Bush y Jacoby. Por otro lado Ambler en 1980 propuso una clasificación en función de los mecanismos de interacción enzima-sustrato y la secuencia de aminoácidos de las betalactamasas en la que distinguen cuatro clases de enzimas designados como A, B, C y D. Tanto la clasificación de Bush y Jacoby como la de Ambler están correlacionadas²⁰.

De entre todas las betalactamasas descritas hasta el momento, caben destacar por su interés e implicaciones clínicas las siguientes²¹:

- Betalactamasas de espectro extendido (grupos 2be, 2ber y 2de de la clasificación de Bush y Jacoby: enzimas tipo TEM, SHV, CTX-M y OXA).
- Betalactamasas resistentes a los inhibidores (grupo 2br: enzimas tipo TEM y SHV).
- Betalactamasas tipo AmpC (grupo 1: enzimas tipo LAT, MIR, CMY y FOX).
- Carbapenemasas (grupos 2f, 2df y 3: enzimas tipo VIM IMP, IMI, KPC, NDM y OXA).

Betalactamasas resistentes a los inhibidores (irt, oxa): El principal mecanismo de resistencia a los antibióticos betalactámicos en bacilos gramnegativos es la producción de betalactamasas. La primera evidencia de la presencia de estas enzimas en *Escherichia coli* se remonta a los años 60 del

pasado siglo cuando se describió la betalactamasa TEM-1. A partir de esa fecha y sobre todo durante los años 70-80, se desarrollaron un gran número de antibióticos betalactámicos resistentes a la acción de estas enzimas. Asimismo, aparecieron en el arsenal terapéutico los inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulánico, el tazobactam y el sulbactam que permitían recuperar la actividad de las penicilinas²⁰.

Así, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico presentaba actividad frente a un gran número de enterobacterias incluyendo aquellas que se habían vuelto resistentes por producción de una betalactamasa (generalmente TEM-1, TEM-2 o SHV-1). Estas betalactamasas presentaban actividad frente a aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina), carboxipenicilinas (ticarcilina) y como se ha mencionado, eran sensibles a los inhibidores de betalactamasa. A partir de estas enzimas, mediante mutaciones puntuales, empezaron a aparecer betalactamasas con espectros de acción diferente. Por un lado enzimas que ampliaban su espectro a las cefalosporinas, las denominadas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y por otro, mutaciones en otras posiciones nucleotídicas, daban lugar a betalactamasas resistentes a la inhibición de los inhibidores de betalactamasas. Estas enzimas se han denominado IRT (*inhibitor-resistant TEM mutant*) porque en su mayoría derivan de TEM-1 y TEM-2, aunque también se han descrito derivadas de SHV-1. Todas estas enzimas pertenecen a la clase A de Ambler. Además, algunas oxacilinasas (como la OXA-1), pertenecientes a la clase D de Ambler, dan lugar a un fenotipo similar al de las IRT. Todas estas betalactamasas (IRT y algunas OXA) se caracterizan por conferir resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas siendo insensibles a la acción de los inhibidores de betalactamasa y, en su gran mayoría, no tienen actividad sobre el resto de betalactámicos²⁰.

La resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico se ha ido incrementando paulatinamente durante los últimos años. Según datos del *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS, denominado en la actualidad EARSS-net²²) se observó un aumento de cepas de *E. coli* procedentes de bacteriemias resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico de un 3,8% al 6% en el período 2003-2006. Si se incluían las cepas con sensibilidad disminuida, el incremento era del 9,3% al 15,4%²⁰.

En Barcelona, entre los años 1996 y 1998 se observó que un 6,9% de las cepas de *E. coli* presentaban sensibilidad disminuida o resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico. En un 0,3% de estas cepas el mecanismo de resistencia implicado fue la presencia de IRT, en un 5,3% la hiperproducción de su betalactamasa cromosómica y en un 0,18% betalactamasas tipo OXA, siendo el resto debidas a la hiperproducción de las betalactamasas TEM-1 o SHV-1. Entre los años 2007 y 2008 en Madrid se detectaron un 4,3% de cepas de *E. coli* resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico y en un 0,5% se detectaron enzimas del tipo IRT. Tanto en Barcelona como en Madrid se detectaron una amplia variedad de enzimas del tipo IRT con una estructura policlonal de los microorganismos que las producían²⁰.

Si bien las enzimas IRT, como se ha mencionado, son variantes con mutaciones puntuales de las betalactamasas TEM-1, TEM-2 o SHV-1, las enzimas tipo OXA presentan una gran heterogeneidad genética con homologías entre ellas que oscilan entre un 60 y un 99%. Además también presentan una gran heterogeneidad en cuanto a espectro de acción y perfil de inhibición se refiere. Así, algunas de ellas presentan espectros similares a las betalactamasas de espectro extendido y otras presentan actividad carbapenemasa. En este apartado nos referiremos exclusivamente a las betalactamasas de amplio espectro que no afectan a cefalosporinas de tercera generación ni a carbapenémicos (OXA-1, OXA-2, OXA-3, OXA-4, OXA-10). La betalactamasa OXA-1 es la más frecuentemente descrita en enterobacterias²⁰.

Por el momento no se han descrito aislados clínicos con enzimas derivadas de betalactamasas del tipo CTX-M, que presenten un perfil similar al que confieren las enzimas IRT²⁰.

Generalmente, una cepa portadora de una betalactamasa de tipo IRT presentará resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas (en mayor o menor medida) y sensibilidad disminuida o resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico. Estas cepas mostrarán además sensibilidad a las cefalosporinas, incluyendo las de primera generación. También se ve afectada la asociación ampicilina-sulbactam y generalmente se suele mantener o disminuir levemente la

sensibilidad a piperacilina-tazobactam, posiblemente por la acción intrínseca de la piperacilina. Este patrón se puede ver alterado ante la presencia añadida de otros mecanismos de resistencia²⁰.

Las cepas portadoras de las betalactamasa tipo OXA comentadas previamente (principalmente OXA-1) suelen presentar patrones similares a las portadoras de IRT. Así presentan resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas y sensibilidad disminuida o resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam y piperacilina-tazobactam. Una característica de las cepas que poseen estas enzimas es que generalmente presentan una menor sensibilidad a la cefepima. Debido a una cierta actividad del ácido clavulánico y a la menor sensibilidad de cefepima, es frecuente observar (especialmente mediante la técnica de difusión con discos) sinergia entre ácido clavulánico y cefepima. Este patrón que se observa con la mencionada sinergia es característico de las enzimas tipo OXA-1²⁰.

Betalactamasas de espectro extendido (blee): En las bacterias gramnegativas el mecanismo de resistencia a los betalactámicos más común e importante es la producción de betalactamasas, enzimas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico inactivando los antibióticos. Un grupo importante de estas enzimas son las BLEE que tienen capacidad de hidrolizar y causar resistencia a penicilinas, oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y monobactámicos (aztreonam), pero no a cefamicinas (cefoxitina) ni a carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem), siendo inhibidas por el ácido clavulánico. Los genes que las codifican se encuentran en elementos móviles que facilitan su diseminación y con frecuencia presentan co-resistencia a otros antibacterianos como aminoglucósidos, cotrimoxazol y quinolonas²⁰.

Las BLEE se pueden clasificar en diferentes grupos, según las distintas clasificaciones. La mayoría de ellas pertenecen a la clase molecular A de Ambler. Entre ellas se encuentran las TEM y SHV, derivadas de betalactamasas con menor espectro de hidrólisis, la familia CTX-M, procedente de betalactamasas cromosómicas del género *Kluyvera*, y otras menos prevalentes como las PER, VEB, BES, GES, TLA y SFO, incluidas todas ellas en el grupo funcional 2be de Bush y Jacoby²⁰.

Otras BLEE pertenecientes a la clase A, aunque del subgrupo 2ber son las betalactamasas CMT (*complex mutant* TEM), como la TEM-50 que combinan una cierta resistencia a la inhibición por el ácido clavulánico junto a una mayor actividad frente a oximino-cefalosporinas. Algunas enzimas de la familia OXA (clase D de Ambler y grupo funcional 2de), son también betalactamasas de espectro extendido²⁰.

Desde su descripción inicial, se han identificado más de 300 BLEE diferentes, y la mayoría pertenecen a las familias TEM, SHV y CTX-M²⁰.

El grado de hidrólisis frente a cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos puede variar según el tipo de BLEE y el nivel de producción, pudiendo aparecer sensibles *in vitro* a algunos de estos antibacterianos. Así por ejemplo, las BLEE de tipo TEM en general tienen mayor actividad frente a ceftazidima mientras que las de tipo CTX-M son más activas sobre cefotaxima²⁰. El CLSI antes del año 2010 recomendaba informar las cepas con fenotipo de BLEE como resistentes a penicilinas, cefalosporinas y aztreonam indistintamente del valor de la CMI o del halo de inhibición mientras que el EUCAST recomendaba interpretar como intermedio un resultado sensible y como resistente un resultado intermedio. En el año 2010 estos comités modificaron los puntos de corte de las cefalosporinas y el aztreonam basándose en estudios PK/PD y efectuaron una nueva recomendación consistente en informar la sensibilidad de los aislados con BLEE según los resultados obtenidos en las pruebas de sensibilidad *in vitro* independientemente del mecanismo de resistencia²⁰. A pesar de la disminución de los puntos de corte, que parecen dar una buena predicción de la evolución clínica al tratamiento, sigue existiendo discusión sobre la influencia del inóculo bacteriano en el foco de infección. Por lo tanto, la decisión de seguir esta recomendación dependerá de criterios locales atendiendo a patrones epidemiológicos y de política de antimicrobianos y a la realización de estudios clínicos que aseguren la eficacia terapéutica de estos antibióticos en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias portadoras de BLEE en diferentes situaciones clínicas²⁰.

Tabla 3 Clasificación de las betalactamasas de espectro extendido.

Clase de Ambler	Clase de Bush-Jacoby	Sustrato	Inhibición por clavulánico	Enzimas
A	2be	Cefalosporinas de espectro ampliado, monobactámicos	+	SHV, TEM, CTX-M, PER, VEB
	2ber	Cefalosporinas de espectro ampliado, monobactámicos	-	CMT (<i>complex mutant</i> TEM)
D	2de	Cefalosporinas espectro ampliado	+/-	OXA

Fuente: Calvo, J; Cantón, R. Detección fenotípica de mecanismos de Resistencia en gramnegativos.

Tabla 4 Principales familias de betalactamasas de espectro extendido.

Familia	Grupo funcional	Nº de enzimas	Enzimas representativas
TEM	2be	81	TEM- 3, TEM-10, TEM-24
	2ber	11	CMT (<i>complex mutant</i> TEM) TEM-50 (CMT-1), TEM-158 (CMT-9)
SHV	2be	42	SHV-2, SHV-3,SHV-115
CTX-M	2be	113	CTX-M-1, CTX-M-44 a CTX-M-92
PER	2be	7	PER-1 a PER-5
VEB	2be	7	VEB-1 a VEB-7
OXA	2de	18	OXA-11, OXA-14, OXA-15

Fuente: Calvo, J; Cantón, R. Detección fenotípica de mecanismos de Resistencia en gramnegativos.

Betalactamasas tipo Ampc: Las betalactamasas de la clase molecular C de Ambler (grupo 1 de la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros) se caracterizan por

su espectro de hidrólisis (actividad cefalosporinasa) y por su perfil de inhibición. Las AmpC hidrolizan cefalosporinas de primera (cefalotina) y segunda generación (cefuroxima), incluidas las cefamicinas (cefotaxima y cefotetán) y, en menor medida, las de tercera generación (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima), mientras que generalmente son muy poco eficaces hidrolizando las cefalosporinas de cuarta generación (cefepima y cefpiroma) y los carbapenémicos (imipenem y meropenem). Este espectro de hidrólisis puede ampliarse y afectar además a cefalosporinas de cuarta generación (AmpC de espectro extendido), pero se desconoce cuál es la prevalencia y la relevancia clínica y epidemiológica de estas variantes de AmpC. La cloxacilina y el aztreonam, así como el ácido borónico y sus derivados (ácido fenil-borónico), inhiben a las betalactamasas de tipo AmpC, mientras que el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam no son buenos inhibidores²⁰.

La producción de AmpC puede ser constitutiva o inducible, siendo los niveles de producción dependientes del grado de expresión del gen *bla*_{AmpC}. Cuando el gen *bla*_{AmpC} se expresa de forma constitutiva (ausencia de genes reguladores del tipo *ampD* o *ampR*) puede hacerlo a niveles basales bajos, confiriendo un fenotipo de resistencia natural o salvaje característico de la especie bacteriana, o puede hacerlo a unos niveles muy superiores al basal (sobreexpresión de *bla*_{AmpC} mediada por mutaciones en el atenuador y/o promotor de *bla*_{AmpC}, adquisición de promotores fuertes para la expresión de *bla*_{AmpC}) produciendo cantidades elevadas de AmpC (hiperproducción de AmpC). En determinadas especies bacterianas como *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *P. aeruginosa*, etc. el gen *bla*_{AmpC} se expresa de forma inducible. El grado de inducción de *bla*_{AmpC} depende del tipo de inductor y es máximo con inductores fuertes como la cefotaxima y los carbapenémicos. En los aislados que tienen un gen *bla*_{AmpC} inducible, su expresión puede estar desreprimida establemente de forma parcial o total (mutaciones en genes reguladores de tipo *ampD* y *ampR*) dando lugar a la producción estable de grandes cantidades de AmpC (hiperproducción parcial o total de AmpC)²⁰.

Independientemente del mecanismo que conduce a una hiperproducción de AmpC, los aislados hiperproductores de AmpC presentan un fenotipo de resistencia (fenotipo AmpC) a las penicilinas, las asociaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasa, cefalosporinas de primera y segunda

generación, incluidas las cefamicinas, así como a las de tercera generación, pero en grado variable, dependiendo del nivel de hiperproducción. Los aislados con este fenotipo AmpC suelen ser además sensibles a cefalosporinas de cuarta generación y a los carbapenémicos, aunque dicha sensibilidad se reduce significativamente si se produce la pérdida de alguna porina relacionada con la resistencia antimicrobiana²⁰.

Un grupo de betalactamasas de tipo AmpC están codificadas por genes *bla*_{AmpC} asociados a integrones, como los de clase 1, o transposones localizados en plásmidos conjugativos (AmpC plasmídicas). Estos genes *bla*_{AmpC} plasmídicos proceden del cromosoma bacteriano y se clasifican en 6 familias que se diferencian por la homología de sus genes: CIT (derivadas de la AmpC cromosómica de *C. freundii*), DHA (derivadas de la AmpC cromosómica de *M. morgani*), ACC (cuyo origen está relacionado con la AmpC cromosómica de *Hafnia alvei*), FOX (derivadas de la AmpC cromosómica de *Aeromonas media*), MOX (derivadas de la AmpC cromosómica de *Aeromonas caviae*), EBC (derivadas de las AmpC cromosómicas de *E. cloacae* y/o *E. asburiae*)²⁰.

Las AmpC plasmídicas se han descrito principalmente en algunas especies de enterobacterias (*Klebsiella* spp., *P. mirabilis*, *E. coli* y *Salmonella enterica*, entre otras) con relevancia clínica y epidemiológica. La distribución de estas enzimas es mundial, habiéndose descrito en todos los continentes y con una prevalencia variable, dependiente del microorganismo, del tipo de AmpC plasmídica y del área geográfica. En general, la prevalencia de las AmpC plasmídicas suele ser relativamente baja (inferior al 2% de todas las enterobacterias), aunque parece que existe una tendencia a incrementarse. En un estudio multicéntrico realizado en España se ha observado un incremento en la prevalencia de enterobacterias productoras de AmpC plasmídicas en 2007 (1,3%) respecto a 1999 (0,06%), siendo *P. mirabilis* la especie con mayor prevalencia (0,95%) y CMY-2 la AmpC plasmídica más frecuente (66,7%)²⁰.

La producción de betalactamasas de tipo AmpC plasmídicas puede dar lugar a fracasos terapéuticos, similares a los descritos en infecciones causadas por aislados hiperproductores de AmpC cromosómica inducible (selección de mutantes

con desrepresión estable) en tratamientos con betalactámicos. Desde el punto de vista epidemiológico, las AmpC plasmídicas tienen mucha mayor relevancia o trascendencia que las AmpC cromosómicas, debido a su capacidad para movilizarse, y se pueden transferir tanto en el ambiente nosocomial, donde tienen un claro potencial epidémico, como en la comunidad. La epidemiología de la diseminación de las AmpC plasmídicas no se conoce muy bien debido a la falta de estudios multicéntricos y a la ausencia de consenso y métodos estandarizados de detección de estas betalactamasas²⁰.

La emisión del informe microbiológico con una interpretación adecuada de los resultados de sensibilidad y de detección de AmpC es fundamental para la elección de un antimicrobiano que garantice su eficacia terapéutica. En los aislados en los que se ha detectado la producción de una AmpC plasmídica, tanto si éstos no tienen una AmpC cromosómica, como *Klebsiella* spp., *S. enterica* y *P. mirabilis*, como si la tienen, pero ésta no es inducible, como ocurre por ejemplo con *E. coli*, los valores de sensibilidad obtenidos *in vitro* deben informarse sin que sea necesaria la realización de una lectura interpretada de los mismos. En estos casos es aconsejable recomendar el uso de antimicrobianos alternativos a las cefalosporinas de tercera generación para el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos con este fenotipo de resistencia AmpC, aunque no existen criterios unificados ni consensuados sobre esta recomendación²⁰.

El CASFM recomienda que si las pruebas de sensibilidad antimicrobiana indican que el aislado presenta sensibilidad disminuida o resistencia a algunas de las cefalosporinas de tercera generación se informen todas ellas como resistentes (si presentan sensibilidad intermedia) o con sensibilidad intermedia (si son sensibles), independientemente de que el microorganismo produzca una AmpC cromosómica o una AmpC plasmídica. En el caso que sean sensibles a todas las cefalosporinas, se aconseja informar, particularmente con *Enterobacter* spp. y *C. freundii*, la posibilidad de que se produzca un fracaso terapéutico si el tratamiento se realiza con cefalosporias de tercera generación, por la selección de mutantes AmpC desreprimidos estables. Si después de 3-4 días de tratamiento antimicrobiano continúa aislándose la misma especie bacteriana se recomienda repetir las

pruebas de sensibilidad para determinar si se ha producido un incremento en la resistencia a betalactámicos²⁰.

Carbapenemasas: En los últimos años se ha producido una gran alarma y preocupación por la gran dispersión de los bacilos gramnegativos resistentes a los carbapenémicos en los que el mecanismo implicado es la producción de betalactamasas capaces de hidrolizar este grupo de antimicrobianos y que se han asociado a elementos genéticos transferibles. Estas enzimas se denominan genéricamente carbapenemasas y se agrupan en las diferentes clases moleculares de Ambler que se corresponden con diferentes grupos funcionales de la clasificación de Bush y Jacoby del año 2010²⁰.

Tabla 5 Clasificación general de las carbapenemasas

Clase molecular ¹ (Grupo funcional ²)	Enzimas	Inhibición por		ATM	Microorganismos	Localización genética
		CLA	EDTA			
A (2f)	Sme, IMI, NmcA	±	-	R	<i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	Crom
	KPC	+	-	R	Enterobacterias	PI
	GES	+	-	R	Enterobacterias <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PI
B (3)	L1 CcrA Cpha BcII	-	+	S/R ³	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Bacillus cereus</i>	Crom
	IMP, SPM, SIM, GIM, VIM, AIM, DIM, KHM, NDM	-	+	S	Enterobacterias <i>Pseudomonas</i> spp. BGNNF	PI (Crom) ⁴
D (2df)	OXA (OXA-48)	±	-	S	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enterobacterias	Crom, PI

¹Según la clasificación de Ambler, ²según la clasificación de Bush y Jacoby, 2010; ³puede aparecer resistente por la coexistencia con otros mecanismos de resistencia, ⁴ocasionalmente de codificación cromosómica. CLA, ácido clavulánico; ATM, aztreonam; BGNNF, bacilos gramnegativos no fermentadores; PI, plasmídica; Crom, cromosómica
Fuente: Calvo, J; Cantón, R. Detección fenotípica de mecanismos de Resistencia en gramnegativos.

Con respecto a los antibióticos betalactámicos existen controversias acerca de su utilización cuando los valores de CMI (o halos de inhibición) se encuentran por debajo del punto de corte de sensibilidad, circunstancia bastante habitual para los carbapenémicos y las carbapenemasas de tipo VIM y en menor medida para las KPC. El CLSI y EUCAST recomiendan taxativamente informar la sensibilidad a los carbapenémicos en función de los puntos de corte de sensibilidad establecidos, algo inferiores en el caso del CLSI, sin modificar la interpretación. Esta recomendación está fundamentada en las modelizaciones de PK/PD y la experiencia clínica recogida hasta la fecha. Asimismo, también se basa en el propio concepto de lo que representa un punto de corte; sirve para establecer categorías clínicas de tratamiento y no están encaminados a la detección de mecanismos de resistencia. No obstante, los nuevos puntos de corte de carbapenémicos, sobre todo en *Enterobacteriaceae*, están muy cercanos a los puntos de corte de vigilancia epidemiológica, circunstancia que facilita la detección fenotípica de las carbapenemasas. A pesar de ello, y debido a que la información clínica es todavía muy escasa, muy variable la expresión de las enzimas y baja reproducibilidad en las pruebas de sensibilidad, sobre todo con los métodos automáticos y muy diferente la frecuencia de este tipo de microorganismos según áreas geográficas, en muchos laboratorios se siguen recomendaciones locales o criterios interpretativos que transforman la categoría sensible de los carbapenémicos a resistente cuando se identifica la presencia de una carbapenemasa (como se hacía con las cefalosporinas de amplio espectro y las cepas que presentaban BLEE con anterioridad al cambio de los puntos de corte)²⁰.

En el caso de las metalo-betalactamasas y dado que no hidrolizan el aztreonam podría sugerirse este antibiótico como tratamiento de elección. Sin embargo, en la práctica no suelen ser sensibles debido a la producción simultánea de BLEE o betalactamasas plasmídicas de tipo AmpC, o en el caso de *Enterobacter* spp. o *P. aeruginosa* a la hiperproducción de AmpC cromosómica²⁰.

Un caso particular lo constituirían las carbapenemasas de tipo OXA, esencialmente OXA-48, ya que presentan una ligera pérdida de sensibilidad a los carbapenémicos (suficiente en muchos casos para que se categoricen como resistentes) pero que por su perfil hidrolítico aparecen sensibles a las

cefalosporinas de amplio espectro, por lo que se deberían informar como sensibles en espera de estudios clínicos que avalen la modificación de las interpretaciones²⁰. Los microorganismos productores de carbapenemasas suelen tener un perfil multiresistente que incluye los aminoglucósidos, las fluoroquinolonas y el cotrimoxazol, circunstancia que restringe sus posibilidades terapéuticas. Este hecho es debido a que en muchos de los casos, los determinantes genéticos que codifican las carbapenemasas están presentes en integrones, siendo relativamente frecuente la presencia de genes de resistencia a aminoglucósidos (codifican enzimas modificantes de aminoglucósidos o metilasas) o trimetroprin (codifican dihidrofolato reductasas) y su inherente relación con genes *sul* de resistencia a sulfamidas. También presentar genes de resistencia transferibles (*qnr*, *aac(6')-Icr-cr*, *qepA*) o mutaciones en las topoisomerasas que afectan a la actividad de la quinolonas. Como opciones alternativas se ha sugerido la tigeciclina y la colistina, aunque debe documentarse su sensibilidad con un antibiograma ya que los microorganismos productores de carbapenemasas pueden ser igualmente resistentes. En el caso de *K. pneumoniae* la pérdida de sensibilidad a tigeciclina se produce con mayor facilidad debido a problemas que afectan a su entrada al interior de la bacteria. Se ha recomendado también fosfomicina o nitrofurantoína, sobre todo en el caso de las infecciones urinarias, que debe guiarse por el antibiograma y su interpretación por los puntos de corte correspondientes²³.

Resistencia a quinolonas:

Las quinolonas ejercen su acción bloqueando las topoisomerasas II (ADN-girasa) y IV, enzimas necesarias en los procesos de replicación, recombinación y transcripción del ADN. Ambas son enzimas tetraméricas compuestas por dos subunidades A y dos subunidades B, codificadas respectivamente por los genes *gyrA* y *gyrB* en el caso de la ADN-girasa, y *parC* y *parE* en el caso de la topoisomerasa IV. Las topoisomerasas se acoplan al ADN, provocan un corte en las dos hebras de ADN que posteriormente es reparado, quedando de nuevo libres para una nueva reacción. Las fluoroquinolonas, se unen al ADN roto y a la topoisomerasa formando un complejo ternario quinolona-ADN-topoisomerasa de forma irreversible, impidiendo que el proceso de transcripción o replicación continúe. Su acción sobre las topoisomerasas no explica por sí sola su potente

acción bactericida, se acepta que ésta es debida a procesos secundarios mal conocidos, entre los que la activación del sistema de reparación SOS parece jugar un papel importante²⁰.

Normalmente la resistencia clínica en enterobacterias se alcanza por una acumulación de mutaciones en los genes de las topoisomerasas, fundamentalmente *gyrA* y *parC*, que provocan incrementos adicionales en las CMI de las quinolonas. Estas mutaciones se concentran en una región denominada QRDR (*quinolone-resistance-determining-region*), que codifica aminoácidos próximos al sitio activo de ambas enzimas, donde un residuo de tirosina se une de forma covalente a una hebra rota de ADN. Ser83 y Asp87 en GyrA, y Ser79 y Asp83 en ParC son sitios de mutación asociados a resistencia particularmente frecuentes. Estas mutaciones darán lugar a topoisomerasas con menor afinidad por las quinolonas que se traducen en un aumento de los valores de CMI de todos estos compuestos. El nivel de resistencia es variable, dependiendo de la diana afectada y del número de mutaciones acumuladas. En general, en las enterobacterias, una única mutación en *gyrA* es suficiente para provocar resistencia de alto nivel a ácido nalidíxico (CMI >32 mg/L) y una disminución de la sensibilidad al resto de las fluoroquinolonas que presentarían valores de CMI entre 0,125 y 1 mg/L (sensible según puntos de corte del CLSI). Sin embargo, mutaciones adicionales en *gyrA* y *parC* aumentarán progresivamente esos valores de CMI, aunque no de forma uniforme en todas las fluoroquinolonas. Mucho menos frecuentes son las mutaciones descritas en *gyrB* y *parE*²⁰.

Otros mecanismos de resistencia como la hiperexpresión de bombas de expulsión activa o las alteraciones de las porinas causan un nivel de resistencia bajo, pero la resistencia puede incrementarse si se asocia una mutación en *gyrA*. Se han descrito varios sistemas de expulsión activa, de los que AcrAB-TolC en enterobacterias, MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN y MexXY-OprM en *P. aeruginosa* son los más conocidos²⁰.

Desde 1998 se empezaron a describir mecanismos de resistencia de origen plasmídico, como la protección de la diana por proteínas Qnr, la modificación de las quinolonas por la acetiltransferasa AAC(6')-Ib-cr, o las bombas de expulsión

activa QepA y OqxAB. Las proteínas Qnr, pertenecientes a la familia de los pentapéptidos repetidos, se caracterizan por la presencia de repeticiones en tándem de una serie semiconservada de 5 aminoácidos [Ser, Thr, Ala o Val] [Asp o Asn] [Leu o Phe] [Ser, Thr o Arg] [Gly]. Hasta la fecha se han descrito varios tipos de Qnr codificados por genes de origen plasmídico: *qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD* y *qnrS*. Su mecanismo de acción, basado en la protección de la ADN-girasa y de la topoisomerasa IV, se ha estudiado con mucho detalle en cepas que poseen el gen *qnrA1*, y se presume un modo de acción similar para el resto de las proteínas Qnr. El nivel de resistencia que causa Qnr es moderado, y no produce por si solo plena resistencia según los puntos de corte del CLSI para enterobacterias (≥ 4 mg/L para ciprofloxacino). En ensayos de conjugación, los valores de CMI de ciprofloxacino frente a transconjugantes con *qnrA1* están entre 0,125 y 2 mg/L, que representa un aumento de 16 a 250 veces con respecto a la CMI en el receptor, un aumento superior al observado en la CMI de ácido nalidíxico. El punto de corte que el CLSI establece para el ácido nalidíxico en enterobacterias (resistente ≥ 32 mg/L) está muy próximo a las CMI que presentan los aislados de *E. coli* con "fenotipo salvaje" o sin mecanismos de resistencia adquiridos (1-8 mg/L), en contraste con lo establecido para las fluoroquinolonas como ciprofloxacino ($R \geq 4$ mg/L), muy distante de lo que habitualmente se encuentra en los aislados "salvajes" (0,004-0,032 mg/L en *E. coli*). Por ello, aunque las proteínas Qnr pueden provocar resistencia al ácido nalidíxico y no a fluoroquinolonas según los criterios del CLSI, el aumento relativo de CMI que se observa es mucho mayor en las fluoroquinolonas²⁰.

Además, se han detectado diferentes genes homólogos a los *qnr* en el cromosoma de diferentes bacterias tanto grampositivas como gramnegativas (*Shewanella algae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, diferentes especies del género *Vibrio* y otras bacterias ambientales), lo que sugiere que los genes *qnr* circulantes en elementos genéticos móviles se han originado desde estas bacterias ambientales, tal vez por la presión que ha ejercido el uso masivo de las quinolonas²⁰.

En 2005 se demostró la modificación enzimática de algunas quinolonas mediante una acetiltransferasa codificada por un gen plasmídico variante del gen *aac(6')-Ib* (responsable de resistencia a kanamicina, tobramicina y amikacina) que se

denominó *aac(6)-Ib-cr* (de *ciprofloxacina resistencia*). Esta acetiltransferasa aumenta en 3-4 veces las CMI de algunas quinolonas como ciprofloxacino y norfloxacina²⁰.

En 2002 se describe el sistema de expulsión activa de codificación plasmídica QepA (*quinolone-efflux-pump*). Causa un aumento moderado en el nivel de resistencia a norfloxacino y ciprofloxacino, y no afecta de forma significativa al ácido nalidíxico ni al resto de fluoroquinolonas. En transconjugantes de *E. coli* se observa un aumento de las CMI de ácido nalidíxico, ciprofloxacino y norfloxacino en 2, 32 y 64 veces respectivamente²⁰.

Se ha descrito otra bomba de expulsión activa, OqxAB, en enterobacterias aisladas en animales de granja, fundamentalmente cerdos, y se caracteriza por conferir resistencia de alto nivel a olaquinox (usado como promotor de crecimiento en animales) y un aumento muy moderado de las CMI de ácido nalidíxico y ciprofloxacino (8-16 veces). Solo recientemente se ha descrito el gen plasmídico *oqxAB* en un aislado humano de *E. coli* en Corea, pero también se detecta en el cromosoma de *K. pneumoniae* con diferentes niveles de expresión que se correlacionan con los niveles de resistencia a olaquinox y cuya función biológica se desconoce²⁰.

Las proteínas Qnr y la acetiltransferasa se han identificado en prácticamente todos los países en los que se han buscado (con frecuencias desde menos del 1% hasta el 40% de las cepas estudiadas), con variaciones en el predominio de los distintos genes en función de la zona geográfica, el microorganismo y el fenotipo de resistencia considerado como criterio de búsqueda. Varios estudios han demostrado diferencias en los valores de CMI de quinolonas en las cepas portadoras de genes de resistencia plasmídicos, y puede deberse a la existencia de mecanismos adicionales de resistencia, variación del número de copias del gen o diferencias en el nivel de transcripción²⁰.

Aunque la resistencia a quinolonas mediada por genes plasmídicos es de bajo nivel, se ha observado (tanto *in vitro* como *in vivo*) que facilitan la selección de mecanismos adicionales de resistencia, que contribuirán a un mayor nivel de

resistencia. En un ensayo se comprobó que la expresión adicional del gen *qnrA* en una cepa deficiente en porinas lleva a un aumento de las CMI de ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino de 8 a 32 veces, pasando las CMI de estas quinolonas de 0,25-0,5 a 4-8 mg/L. Los genes plasmídicos permiten a la bacteria con bajo nivel de resistencia sobrevivir y emerger durante el tratamiento con fluoroquinolonas. Se ha demostrado que en cepas con Qnr aumenta la concentración preventiva de mutantes (CPM), es decir, la concentración de antibiótico a la cual se previene la aparición de mutantes resistentes al mismo²⁰.

En el caso de algunas especies como *A. baumannii* o *P. aeruginosa*, presentan un nivel basal de resistencia natural superior al de las enterobacterias por una menor permeabilidad de la membrana o por una mayor importancia de las bombas de expulsión, por ello un número menor de mutaciones en las topoisomerasas puede causar resistencia a fluoroquinolonas. Es conocido el especial riesgo en *P. aeruginosa* de selección de mutantes resistentes tras tratamiento con fluoroquinolonas²⁰.

La resistencia a quinolonas en *S. maltophilia* presenta características particulares, fundamentalmente en el hecho de que las mutaciones en los genes de las topoisomerasas no parecen jugar un papel importante. Mayor relevancia tienen las bombas de expulsión activa o la disminución de la permeabilidad en la resistencia a estos agentes. También se ha descrito un gen *qnr* cromosómico denominado *Smqnr*. Todo ello puede explicar un fenotipo inusual en gramnegativos pero frecuente en *S. maltophilia*, consistente en sensibilidad a ácido nalidíxico y resistencia a ciprofloxacino, lo que no implica resistencia al resto de las fluoroquinolonas²⁰.

Resistencia de alto nivel al ácido nalidíxico y sensibilidad a ciprofloxacino. Presumiblemente presentan ya una mutación en *gyrA*, por lo que es importante informar el riesgo de seleccionar mutantes con resistencia a fluoroquinolonas tras tratamiento con las mismas en este tipo de cepas. No obstante, debe tenerse en cuenta también el tipo de infección, así en infecciones urinarias parece poco probable el fracaso terapéutico debido a que estos antimicrobianos alcanzan altas concentraciones en la orina. El CLSI solo alerta del fracaso del tratamiento con

fluoroquinolonas en caso de infecciones extraintestinales por *S. enterica*. Asimismo EUCAST en su documento "*Expert rules in antimicrobial susceptibility testing*" (versión 1, Abril 2008), recomienda informar como resistentes a todas las fluoroquinolonas los aislados de salmonela resistentes al ácido nalidíxico, pero muchos autores opinan que esta regla debe extenderse al resto de enterobacterias, o al menos interpretarse como "intermedio" sobre todo en situaciones en las que por el lugar de la infección no accedan bien las fluoroquinolonas. Una modificación de los puntos de corte de las fluoroquinolonas con disminución de los mismos evitaría la necesidad de aplicar este tipo de reglas²⁰.

Resistencia a ácido nalidíxico de alto nivel (CMI >32 mg/L) y sensibilidad intermedia o resistencia a ciprofloxacino (CMI >1 mg/L). Muy probablemente son aislados con al menos 2 mutaciones en *gyrA* o *gyrA+parC*. Ello implica resistencia a todas las fluoroquinolonas, independientemente de su posible sensibilidad *in vitro* a alguna de ellas. La resistencia a una fluoroquinolona invariablemente conlleva una sensibilidad disminuida al resto de las fluoroquinolonas. No obstante, si se observa una gran divergencia en los valores de CMI de las diferentes fluoroquinolonas, el resultado debe comprobarse ya que puede tratarse de un error²⁰.

Respecto al hallazgo de sensibilidad disminuida al ácido nalidíxico (CMI 16-32 mg/L) y ciprofloxacino (CMI 0,25-1 mg/L), este fenotipo sugiere con alta probabilidad la presencia de genes *qnr* y/o de otros genes plasmídicos, sin alteraciones adicionales en las topoisomerasas. Este fenotipo también es compatible (aunque poco frecuente en cepas clínicas) con una disminución de la acumulación intracelular del antibiótico por disminución de la permeabilidad de la membrana externa o por hiperactividad de las bombas de expulsión. No hay consenso al respecto, pero debido al riesgo de selección de mutantes con alto nivel de resistencia, algunos autores han propuesto informarlos como cepas con sensibilidad intermedia a quinolonas. Diversos estudios indican que valores del área bajo la curva (AUC/CMI) mayores de 25-30 para pacientes inmunocompetentes o de 100-125 para pacientes inmunodeprimidos, y una relación pico sérico/CMI mayor de 8, son buenos predictores de una respuesta

favorable al tratamiento con quinolonas. Por ello, pequeños aumentos de la CMI de una quinolona tendrán un impacto desfavorable en la eficacia terapéutica. En un estudio retrospectivo con 16 pacientes con bacteriemia causada por enterobacterias sensibles a quinolonas (de acuerdo a los puntos de corte del CLSI) y tratados con ciprofloxacino, se observó una mortalidad a los 21 días del 50%. Cuatro de las ocho bacterias aisladas de los pacientes que fallecieron poseían el gen *qnrB*, y sus CMI de ciprofloxacino fueron de 0,5-1 mg/L²⁰.

Resistencia a los aminoglucósidos

El principal mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos es la inactivación enzimática, habiéndose descrito tres tipos de enzimas inactivantes: las acetiltransferasas (AAC) que acetilan un grupo amino del antibiótico, las fosfotransferasas (APH) que fosforilan un grupo hidroxilo y, finalmente las nucleotidiltransferasas (ANT) que adenilan también un grupo hidroxilo. Cada enzima reconoce un cierto número de antibióticos aminoglucósidos, lo cual se traduce en un fenotipo de resistencia concreto²⁰.

Además, una bacteria puede disminuir su sensibilidad a aminoglucósidos mediante mutaciones que afectan la difusión pasiva a través de la membrana externa, porinas o estructura del polisacárido. Las cepas con estas alteraciones conllevan a la vez una resistencia cruzada con otras familias de antimicrobianos y tienen poca relevancia clínica. Las mutaciones que afectan el transporte activo a través de la membrana interna se han descrito principalmente en *E. coli* y *P. aeruginosa*, y comportan una resistencia de bajo nivel que afecta a todos los aminoglucósidos. Las mutaciones en la diana de los aminoglucósidos son poco frecuentes en cepas aisladas en clínica, y son muy específicas para cada aminoglucósido, lo cual no produce un fenotipo de resistencia cruzada²⁰.

Desde el 2003 se han descrito distintos genes como responsables de la metilación postranscripcional del ARN ribosómico (*armA*, *rmt* o *npmA*) y de momento con una prevalencia moderada y geográficamente dependiente. En este caso la resistencia observada suele ser de alto nivel a todos los aminoglucósidos excepto a neomicina²⁰.

Si bien es importante el conocimiento de los distintos fenotipos para la lectura interpretada del antibiograma, la deducción del posible mecanismo/gen de resistencia implicado a partir de los patrones de resistencia observados es muy compleja y además se debe tener en cuenta que frecuentemente se encuentran varias enzimas diferentes y/o otros mecanismos de resistencia asociados²⁰.

La mayoría de las especies de enterobacterias, son naturalmente sensibles a los aminoglucósidos, con las excepciones de *Providencia* spp. y *S. marcescens* en cuyo cromosoma se encuentran los genes *aac(2')-Ia* y *aac(6')-Ic*, respectivamente. La enzima AAC(2') confiere resistencia a gentamicina, tobramicina, netilmicina y neomicina, mientras que la enzima AAC(6') confiere solo una leve resistencia a tobramicina, observándose en el antibiograma por difusión con discos halos de inhibición más reducidos que para el resto de enterobacterias, halos que corresponden a CMI para este antibiótico de entre 1 y 4 mg/l. Esta disminución de la sensibilidad a tobramicina se interpreta como que *S. marcescens* es resistente a dicho antibiótico. Mutaciones en este gen causan una hiperproducción de la enzima que confiere una resistencia de alto nivel a tobramicina, kanamicina y netilmicina y moderada a amikacina²⁰.

Los aminoglucósidos son una alternativa importante en el tratamiento de las infecciones sistémicas y se utilizan en combinación con betalactámicos o glicopéptidos para conseguir una actividad bactericida. El nivel de resistencia a aminoglucósidos parece no haber cambiado en las últimas décadas. En 1997, en el programa de vigilancia SENTRY realizado en Estados Unidos, Canadá, América del Sur y Europa se encontró que la mayoría de las bacterias gramnegativas eran sensibles a los aminoglucósidos, encontrándose unos porcentajes de sensibilidad entre 96% y 100% para amikacina, 90% y 96% para gentamicina, y entre 94 y 97% para tobramicina. Porcentajes similares se describieron dos años después en el estudio de vigilancia europeo SENTRY realizado solo en *Enterobacteriaceae*: 99,6-97% para amikacina, 98-87% para gentamicina y 97,5-84,7% para tobramicina. En un estudio reciente realizado en *Enterobacteriaceae* en Barcelona en el año 2006 se encontraron porcentajes de sensibilidad algo menores, con porcentajes entre 72,5% y 83,3% para kanamicina, gentamicina y tobramicina, y algo mayores para netilmicina (96,3%) y amikacina (98,4%)²⁰.

Para la detección de los distintos fenotipos de resistencia adquiridos es importante una correcta elección de los aminoglucósidos en estudio. Puede hacerse un antibiograma completo, por ejemplo para el estudio epidemiológico de los genes de resistencia de las cepas, o bien un antibiograma reducido donde solo se incluyan los aminoglucósidos de uso en terapéutica. Para el antibiograma completo se recomienda el estudio de la amikacina, estreptomina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina y tobramicina. El estudio de la estreptomina puede ser optativo, dado su reducido uso en clínica, sin embargo, en un estudio epidemiológico es el único marcador de la presencia de las enzimas APH (3'')-I y ANT (3'')-I. En cambio para el antibiograma corto es suficiente el estudio de la amikacina, gentamicina y tobramicina²⁰.

En este contexto debe tenerse en cuenta que²⁰:

- Ante una cepa sensible a amikacina, pero con sensibilidad intermedia o resistente a tobramicina y/o netilmicina y sensible a gentamicina debería interpretarse sensibilidad intermedia a amikacina, ya que puede tratarse de la producción de la enzima AAC(6').
- Cuando se observa una disminución del halo de inhibición sólo de la gentamicina (comprendido entre 16 y 19 mm), debe considerarse sensibilidad intermedia a gentamicina por producción de la enzima AAC(3)-I.
- Si la gentamicina es resistente o presenta un halo de inhibición reducido y en la tobramicina también se observa reducción del halo de inhibición (16-19 mm), debe interpretarse como sensibilidad intermedia a la tobramicina pues puede estar presente la enzima ANT(2'').
- Debe interpretarse como sensibilidad intermedia a la netilmicina cuando haya una reducción del diámetro de inhibición (comprendido entre 19 y 22 mm), si también aparecen reducidos los halos de la gentamicina y la tobramicina, pues puede estar presente la enzima AAC(3)-II o AAC(3)-IV.

II.VII Tratamiento²⁴

El tratamiento de la ITU depende de si es complicada o no complicada y siempre se debe tener en cuenta a los factores de riesgo. Es importante seleccionar en forma empírica hasta que se cuente con el resultado del urocultivo y antibiograma un antibiótico con alta

eficacia sobre el agente sospechado, muy buena distribución corporal, alta concentración en las vías urinarias y con toxicidad baja. Los objetivos del tratamiento deben ser la obtención de una respuesta rápida y efectiva, prevención de la recurrencia y evitar la aparición de resistencia a los antibióticos.

La elección de un antibiótico, en diversas infecciones, depende de los niveles de concentración plasmática que alcanza el antibiótico para lograr una susceptibilidad antimicrobiana alta. Pero, en el caso de la ITU, lo importante es la concentración del antibiótico en el parénquima renal, en la capa más profunda de la pared de la vejiga y de la próstata. Por tanto, la excreción concentración urinaria y la determinación de la actividad del antibiótico en la orina son importantes para la decisión de si su uso se justifica o no en el tratamiento de la ITU.

Cuando se elige un beta-lactámico, el éxito terapéutico depende del tiempo en que la concentración del antimicrobiano permanece por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM); por tanto, cuanto mayor es el tiempo que la concentración del antibiótico está por encima del CIM, mejor será el resultado terapéutico. Entonces, muchas veces el fracaso terapéutico con un beta-lactámico se debe a que ha sido administrado mal: se prescribe a intervalos muy largos o a concentraciones muy bajas. En el caso de los antimicrobianos con actividad dependiente de los picos de concentración máxima sobre la CIM, como los aminoglicósidos y las quinolonas, el resultado adecuado de la terapia se basa en dosis que garanticen picos máximos de concentración antibiótica en relación al CIM con relativa independencia al tiempo de concentración mantenido bajo la curva.

En la ITU no complicada, se ha usado de rutina trimetoprim-sulfametoxazol, pero estudios recientes demuestran que su susceptibilidad es baja. Por tanto, se prefiere usar macrolidina, cefalosporinas de primera y segunda generaciones, amoxicilina/ácido clavulánico y, a veces, quinolonas.

La bacteriuria asintomática debe ser tratada con antibióticos en los pacientes sometidos a cirugía o manipulación urológica y trasplante renal; con neutropenia o inmunodepresión; con anomalías urológicas no corregibles y episodios de infección urinaria sintomática; o con bacteriuria persistente después de intervención urológica o después de retirar la sonda urinaria. Eventualmente, el tratamiento también puede estar indicado en las

infecciones por *Proteus spp.* (riesgo de formación de cálculos de estruvita) y en los pacientes diabéticos.

Las mujeres embarazadas podrían beneficiarse de un tratamiento adecuado, tomando en cuenta que entre el 2% y 10% de los embarazos se complican por la presencia de ITU y un 25 a 30% de estas mujeres desarrollan pielonefritis durante el mismo²⁵.

En el caso de las pielonefritis no complicadas, la terapia oral debería ser considerada en los pacientes con síntomas leves a moderados, que no tienen condiciones mórbidas concomitantes y que pueden tolerar la vía oral. Debido a que la *E.coli* viene mostrando una resistencia cada vez más creciente a la ampicilina, amoxicilina y a las cefalosporinas de primera y segunda generaciones, estos agentes no deberían ser usados para el tratamiento empírico de la pielonefritis. En estos casos, el tratamiento empírico con fluoroquinolonas es de elección porque son útiles tanto en la ITU complicada como en la no complicada; las más usadas son la ciprofloxacina y la norfloxacina. Sin embargo, el uso de fluoroquinolonas como terapia de primera línea para el tratamiento de la ITU baja no complicada debería ser desalentado, a excepción de los pacientes que no pueden tolerar sulfonamidas o trimetoprim, los que tienen una frecuencia alta de resistencia antibiótica debido a un tratamiento antibiótico reciente o los que residen en un área donde la resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol es significativa.

En los pacientes incapaces de tolerar la medicación oral o que requieren ser hospitalizados debido a una ITU complicada, la terapia empírica inicial debe incluir la administración parenteral de alguna de los siguientes antibióticos con acción antipseudomonas como, ciprofloxacina, ceftazidima, cefoperazona, cefepima, aztreonam, imipenem-cilastatina o la combinación de una penicilina antipseudomonal, como ticarcilina, mezlocilina o piperacilina, con un aminoglicósido.

Los *Enterococcus sp.* pueden ser encontrados con cierta frecuencia en la ITU complicada. En las áreas que se reporta resistencia de cepas de *Enterococcus sp.*, como el *E. faecium*, el agente de elección es linezolid o quinupristíndalfopristín.

III. OBJETIVOS

III.I GENERAL

III.I.I Determinar la incidencia de los patrones de resistencia presentes en las bacterias de origen comunitario causantes de infecciones del tracto urinario en pacientes que consulten a los servicios de emergencia del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt de Guatemala en el período comprendido entre 1 de enero de 2012 a 30 de julio de 2013.

III.II ESPECÍFICOS

III.II.I Determinar la incidencia de bacterias de origen comunitario drogoresistentes causantes de infecciones del tracto urinario.

III.II.II Determinar el porcentaje de pacientes con infecciones del tracto urinario causadas por bacterias drogoresistentes que utilizó antibióticos en los 3 meses previos.

III.II.III Determinar si pacientes con comorbilidades tienen mayor probabilidad de presentar infecciones del tracto urinario de origen comunitario causadas por bacterias resistentes.

III.II.IV Caracterizar el cuadro clínico de los pacientes con infección de vías urinarias causadas por cepas resistentes.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

IV.I TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, y se llevó a cabo en los meses de enero de 2012 a julio de 2013.

IV.II UNIDAD DE ANÁLISIS

Para el presente estudio se tomaron en cuenta a todos los pacientes que consultaron a la emergencia de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en el período comprendido entre los meses de enero de 2012 a julio de 2013 y a los cuales se les diagnosticó infección del tracto urinario de origen comunitario, con cultivo positivo. Se analizaron las principales características demográficas de los pacientes, así como sus antecedentes respecto a: uso previo de antibióticos y comorbilidades importantes. Adicionalmente se analizaron los resultados obtenidos en los urocultivos de cada paciente.

IV.III UNIDAD DE INFORMACIÓN

Información verbal brindada por pacientes quienes asistieron a consulta a la emergencia de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en el período comprendido entre enero de 2012 a julio de 2013 a quienes se les diagnosticó infección de vías urinarias mediante urocultivo, así como la información brindada por el cultivo en sí y el antibiograma respectivo.

IV.IV POBLACIÓN Y MUESTRA

POBLACIÓN

Todos los sujetos a quienes se les diagnosticó infección de vías urinarias mediante urocultivo, la cual sea de origen comunitario y que hayan consultado a la emergencia de Medicina Interna del Hospital Roosevelt de Guatemala en el período de 1 de enero a 30 de 2012 a julio de 2013.

MUESTRA

Se incluyó a todos los pacientes que consultaron con diagnóstico de ITU a la emergencia de Medicina Interna, a quienes se les diagnosticó esta infección mediante urocultivo en los meses de enero de 2012 a julio de 2013 en dicha área.

Las muestras de orina para urocultivo fueron tomadas por el investigador en la forma en que se menciona a continuación:

Se le indicó al paciente la forma adecuada de dar la muestra; esto es, una muestra que corresponda a la mitad del chorro miccional, en un recipiente estéril, de boca ancha, el cual fue provisto por el laboratorio de microbiología, y que era extraído de su envoltura en el instante previo al momento de brindar la muestra y que inmediatamente después de que se había brindado la misma debía de ser cerrado, entregado al investigador, para luego ser rotulado con el nombre y número de registro del paciente así como con el servicio al cual el paciente ha consultado, se llenaba la boleta respectiva y debía ser llevado al laboratorio de microbiología de inmediato.

IV.V CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

INCLUSIÓN

Pacientes de ambos sexos, mayores de 12 años de edad, que consultaron a la emergencia de Medicina Interna del Hospital Roosevelt de Guatemala en el período de enero de 2012 a julio de 2013 en quienes se detectó mediante urocultivo infección del tracto urinario

EXCLUSIÓN

- Pacientes con urocultivo positivo para más de un patógeno, pues esto se consideró contaminación de la muestra y no se tomaron como válidos.
- Pacientes con antecedente de estancia hospitalaria, utilización de sonda uretral, manipulación de vías urológicas o procedimientos ginecoobstétricos en los tres meses previos al diagnóstico de la infección urinaria;
- Pacientes con alguna anomalía anatómica de las vías urinarias;
- Pacientes con bacteriuria asintomática.

IV.VI DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de análisis
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido entre la fecha de nacimiento de un individuo y un momento determinado	Dato de la edad en años brindado verbalmente por el paciente a la hora de tomar la muestra de urocultivo	Cuantitativa discreta	Razón	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Dato brindado por el paciente al momento de la toma de muestra sobre si este es femenino o masculino	Cualitativa	Nominal	Masc/fem
Ptes. con infección del tracto urinario comunitaria	Pacientes con signo-sintomatología urinaria y urocultivo positivo, cuya infección sea de origen comunitario, es decir, sin riesgos para ser de adquisición nosocomial.	Pacientes con uno o más de los siguientes síntomas o signos: hipertermia, disuria, polaquiuria, dolor suprapúbico o puño-percusión positiva con urocultivo positivo (definido este como crecimiento de 100,000 o más unidades formadoras de colonias del patógeno aislado), sin riesgo de que la infección sea de origen nosocomial o asociada a cuidados de salud.	Cualitativa	Nominal	Sí/no
Patrones de resistencia a antibióticos	Aumento de la concentración inhibitoria mínima más allá de los rangos terapéuticos y evaluación de la presencia de BLEE o resistencia aislada a cefalosporinas, quinolonas u otros	Se medirá la resistencia a antibióticos acorde a la concentración inhibitoria mínima, a la vez que se evaluará la presencia de: BLEE (parámetro dado por el laboratorio), resistencia a cefalosporinas, quinolonas u otros antibióticos. MIC: TMP/SMZ = 20	Cualitativa	Nominal	Sí/no

		Ciprofloxacina = 0.25 Ac. Nalidixico = 2 Cefepime, cefotaxima, ceftazidima = 1 Cefoxitina = 4 Nitrofurantoína = 16			
--	--	--	--	--	--

Uso previo de antibióticos	Utilización previa de antibióticos, ya sea que haya completado o no el tratamiento	Toma de cualquier antibiótico en los tres meses previos, sin importar la dosis ni la duración de dicho tratamiento.	Cualitativa	Nominal	Sí/no
Co-morbilidades y estados especiales del paciente	Situaciones especiales referentes a la salud del individuo, que pueden influir en su estado general.	Se incluyeron los siguientes apartados: -Diabetes mellitus -Edad mayor a 65 años -Embarazo -Hiperplasia prostática benigna	Cualitativa	Nominal	Sí/no
Características clínicas del paciente con infección de vías urinarias	Signos y síntomas presentes en el paciente con infección de vías urinarias, los cuales son causados por el cuadro infeccioso.	Se midió la frecuencia de los hallazgos clínicos asociados a la infección: dolor suprapúbico, disuria, fiebre, sensación subjetiva de fiebre, dolor a la puñoperusión, polaquiuria.	Cualitativa	Nominal	Sí/No

IV.VII TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS A UTILIZAR EN LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Para recolectar los datos epidemiológicos y de antecedentes de los pacientes, se utilizó el espacio físico de la emergencia de Medicina Interna del Hospital Roosevelt; se utilizó la boleta de recolección de datos, la cual se llenó a partir de la información que verbalmente brindaron los pacientes. Respecto a los información microbiológica, se obtuvo la información pertinente de los informes impresos (patógeno aislado y antibiograma).

TÉCNICA

Entrevista dirigida y revisión de informe de urocultivo.

PROCEDIMIENTO

Recopilación en boleta de recolección de datos, la cual se llenó en dos fases: al momento de enviar la muestra al laboratorio de microbiología, con los datos demográficos y de antecedentes necesarios, y cuatro días posterior a esto, al obtener el resultado del urocultivo, con el patógeno aislado y el antibiograma respectivo.

INSTRUMENTOS

Boleta de recolección de datos.

IV.VIII PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS

Con la tabulación de los resultados obtenidos, se creó una base de datos que incluyó la distribución de los pacientes acorde a sexo y rango de edad, a la vez que se registró si presentaban o no alguna resistencia a antibióticos. Adicionalmente, se evaluó la exposición previa a antibióticos. El enfoque que se le brindó al estudio se centrará en cálculo de estadística descriptiva, midiendo cuando pertinente la significancia estadística, y esto se realizó importando la base de datos al software SPSS Statistics ®.

IV.IX PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

El enfoque mediante el cual se analizaron los datos a obtener se centrará en razones y tasas, el cual permitirá establecer una relación numérica entre las variables medidas y la población muestra.

Teniendo en cuenta los objetivos planteados, se harán los cálculos respectivos que permitan obtener la información siguiente: Proporción y razón de pacientes con infección de vías urinarias causada por microorganismos con algún tipo de resistencia a antibióticos, con el fin de establecer la incidencia de patógenos resistentes en el tipo de infecciones a estudiar. Adicionalmente se midió la relación entre el uso de antibióticos y la presencia de resistencia, así como la asociación de la misma con diabetes mellitus.

V. RESULTADOS

Durante el período comprendido entre enero de 2012 a julio de 2013, se incluyeron 145 pacientes con diagnóstico de infección del tracto urinario de origen comunitario que fueron atendidos en el Área de Emergencia de Medicina Interna del Hospital Roosevelt. Se sometió a análisis únicamente a aquellos pacientes que tuvieron cultivo positivo (N=100, 68.9%), de los cuales la mayoría fueron mujeres, con una edad promedio de 49.56 años (SD 19.78). En la **Tabla 1** se muestran las principales características demográficas de la población estudiada.

Tabla 6 Principales características demográficas de los pacientes con ITU con cultivo positivo, Emergencia de Adultos, H. Roosevelt, enero 2012 - julio 2013

Características demográficas		Frecuencia (%)
Sexo	Masculino	16 (16%)
	Femenino	84 (84%)
Grupo de edad	12-18 a	4 (4%)
	19-50 a	52 (52%)
	51-65 a	22 (22%)
	+65 a	22 (22%)
Escolaridad	Analfabeta	30 (30%)
	Alfabeta	22 (22%)
	Primaria	44 (44%)
	Secundaria	2 (2%)
	Universitario	2 (2%)
Lugar de procedencia	Urbano	63 (63%)
	Rural	37 (37%)
Estados comórbidos	Diabetes mellitus	46 (46%)
	Falla renal crónica	7 (7%)
	Hipertensión arterial	15 (15%)
	Hipotiroidismo	5 (5%)
	Hiperplasia prostática benigna	2 (2%)
	Hepatopatías	2 (2%)
Enfermedades autoinmunes ^a		2 (2%)
Uso de antibióticos en los tres meses previos		54 (54%)

^a Incluye un paciente con LES y otro con AR.

Fuente: Datos recolectados.

En la **Tabla 2** se muestran los síntomas-signos más comúnmente presentes en los pacientes estudiados.

Tabla 7 Frecuencia de signos-síntomas más comunes según lo refirieron los pacientes y lo encontrado al examen físico

Signo-síntoma	Frecuencia
Hipertermia-fiebre	64
Disuria	47
Polaquiuria	45
Puñopercusión positiva	33
Dolor a presión suprapúbica	42

Fuente: Datos recolectados.

Respecto a las bacterias aisladas, la **Tabla 3** muestra los resultados pertinentes:

Tabla 8 Bacterias aisladas en los urocultivos, presentados en frecuencia y porcentaje.

Bacteria	Frecuencia (%)
<i>E. coli</i>	78 (78%)
<i>Kbp</i>	12 (12%)
<i>E. faescium</i>	4 (4%)
SA	2 (2%)
<i>S. agalactie</i>	1 (1%)
<i>M. morgani</i>	1 (1%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (1%)
<i>S. marescens</i>	1 (1%)

Fuente: Datos recolectados.

Se presenta a continuación el porcentaje de resistencias de cada bacteria, anotando en la columna final de la **Tabla 4** el porcentaje del total de bacterias sin resistencia.

Tabla 9 Porcentaje de bacterias con los diferentes mecanismos de resistencias según el antibiograma

Bacteria aislada	Patrón de resistencia (%)				
	ESBL(+)	Resistencia a cefalosporinas	Resistencia a quinolonas	Resistencia a otros fármacos ^a	Ninguna resistencia
<i>E. Coli</i>	25.31	16.45	36.7	35.89	34.61
<i>Kbp</i>	58.33	16.66	33.33	33.33	8.33
<i>S. epidermidis</i>	0	0	0	0	100
<i>E. faecium</i>	0	25	25	0	50
<i>Stp. Agalactie</i>	0	0	0	0	100
<i>M. morgani</i>	0	0	100	0	0
<i>S aureus^b</i>	0	0	0	0	100
<i>Serratia</i>	0	100	0	0	0
Total	27	17	41	31	32

^aHace referencia a fármacos diferentes a cefalosporinas y quinolonas y que sean de uso común para el tratamiento de ITU. Se incluyen: TMP-SMZ y nitrofurantoína. Es importante considerar que no en todos los casos se verificó sensibilidad a estos fármacos por parte del laboratorio. Debe constar que 8 cultivos con *E. coli* mostraron únicamente resistencia a TMP-SMZ y/o nitrofurantoína, con sensibilidad adecuada a los demás fármacos, al igual que lo hizo un paciente en quien se aisló *Kbp*.

^bLas dos cepas de SA aisladas eran meticilinosensibles.

Fuente: Datos recolectados.

Con lo anterior se hace evidente que el 68% de los pacientes presentaron cepas con alguna resistencia, presentando valores muy similares. Sumando a aquellas con ESBL(+) y resistencia únicamente a cefalosporinas, 44% no podrían ser tratados con éste grupo farmacológico, y 41% eran resistentes a quinolonas.

Con relación a la resistencia a nitrofurantoína y a trimetoprim-sulfametoxazol, debe mencionarse que no todos los cultivos positivos fueron evaluados respecto a la sensibilidad a estos fármacos, esto como consecuencia de falta de recursos en el Laboratorio de Microbiología.

Respecto a los principales factores asociados al desarrollo de resistencia bacteriana, los principales son la estancia hospitalaria o visitas a centros asistenciales, inmunosupresión de cualquier causa, co-morbilidades y el uso de antimicrobianos en fechas recientes. En este estudio se analizan todos aquellos factores diferentes a la adquisición nosocomial de la infección. En la **Tabla 5** se muestran los resultados, haciendo distinción entre si hay o no resistencia y el tipo de la misma. Los criterios de inclusión y exclusión, expuestos en la sección de metodología, aclaran esto. La Tabla 6 analiza al consumo de antibióticos y las principales comorbilidades como factores asociados al desarrollo de resistencia. En la **Tabla 7**, se expone la relación entre el desarrollo de resistencia y el consumo de antibióticos en los tres meses previos al diagnóstico de ITU, acorde al grupo farmacológico consumido, considerando la significancia estadística que esto conlleve.

Tabla 10 Relación de características demográficas y de estados comórbidos principales y la presencia de resistencia bacteriana hallada en los urocultivos.

Características demográficas y estados comórbidos		ESBL (n=27) ^a	RQ (n=41) ^b	RC (n=17) ^c
		Frec. (%)	Frec. (%)	Frec. (%)
Sexo	Masculino (n=16)	7 (43.7)	6 (37.5)	2 (12.5)
	Femenino (n=84)	20 (23.8)	35 (41.6)	15 (17.8)
Grupo etáreo	12-18 a (n=4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	19-50 a (n= 52)	12 (23.07)	21 (40.4)	10 (19.23)
	51-65 a (n=22)	8 (36.3)	12 (54.5)	2 (9.1)
	+65 a (n=22)	7 (31.8)	8 (36.4)	5 (22.7)
Estados comórbidos	Diabetes mellitus (n=46)	16 (34.8)	16 (34.8)	8 (17.4)
	Falla renal crónica (n=7)	3 (42.8)	2 (28.6)	1 (14.3)
	Hipertensión arterial (n=15)	5 (33.3)	8 (53.3)	2 (13.3)
	Hipotiroidismo (n=5)	3 (60)	3 (60)	0 (0)
	Hiperplasia prostática benigna (n=2)	2 (100)	1 (50)	0 (0)
	Hepatopatías (n=2)	1 (50)	1 (50)	0 (0)
Enfermedades autoinmunes ^d (n=2)		0 (0)	1 (50)	1 (50)
Uso de antimicrobianos en tres meses previos (n=54)		23 (42.6)	31 (57.4)	13 (24.1)

^a Se refiere al porcentaje de cultivos que presentan o no resistencia de tipo ESBL.

^b Se refiere al porcentaje de cultivos que presentan o no resistencia a quinolonas.

^c Se refiere al porcentaje de cultivos que presentan o no resistencia a cefalosporinas, siendo ESBL negativos, no puede descartarse mecanismo ampc de resistencia, sin embargo no se cuenta con medios para realizar esta determinación.

^d Incluye 1 paciente con lupus eritematoso sistémico y 1 con artritis reumatoidea.

Fuente: Datos recolectados.

Tabla 11 Posibles factores predisponentes y detección de resistencia bacteriana

Factor predisponente	Patrón de resistencia detectado (valor p, OR, IC 95%)		
	ESBL	Cefalosporinas	Quinolonas
Diabetes mellitus	0.045, 2.49, 1.009-6.174	0.031, 3.13, 1.07-9.14	0.86, 0.93, 0.40-2.14
Falla renal crónica	0.214, 0.71, 0.63-0.81	0.66, 1.66, 0.16-17.06	0.53, 0.48, 0.49-4.88
Uso previo de antibióticos	0.24, 0.59, 0.24-1.43	0.33, 1.70, 0.57-5.04	0.28, 0.64, 0.28-1.44

Fuente: Datos recolectados.

En la Tabla 6 se evidencia que la diabetes mellitus se asocia de forma estadísticamente significativa a la presencia de resistencia tipo ESBL, así como a resistencia aislada a cefalosporinas, no a quinolonas. Por otra parte, la falla renal crónica no se asoció a ningún tipo de resistencia en especial, ni lo hizo el consumo de antibióticos en general. Sin embargo, el análisis por subgrupos sí encontró significancia estadística, y eso se muestra en la **Tabla 7**.

Tabla 12 Relación entre el consumo de antibióticos en los tres meses previos al diagnóstico de ITU y el desarrollo de resistencia bacteriana

Antibiótico utilizado	Patrón de resistencia detectado (valor p, OR, IC 95%)				
	Quinolonas	Cefalosporinas	ESBL	No resistencia detectada	Resistencia a otros antibióticos ^a
Aminopenicilinas (n=6)	3 (0.349, 2.35, 0.37-14.74)	3 (0.009, 8.67, 1.32-56.7)	2 (0.502, 1.86, 0.29-11.8)	0 (0.116, 0.66, 0.57-0.76)	2 (0.694, 1.44, 0.22-9.10)
Quinolonas (n=18)	13 (0.011, 3.85, 1.30-11.37)	4 (0.515, 1.51, 0.43-5.34)	7 (0.066, 0.65, 0.91-7.67)	2 (0.036, 0.21, 0.47-1.008)	7 (0.489, 1.45, 0.50-4.17)
Cefalosporinas (n=12)	4 (0.903, 0.92, 0.28-3.07)	5 (0.156, 2.5, 0.67-9.44)	7 (0.003, 5.72, 1.67-19.54)	0 (0.008, 0.63, 0.53-0.74)	5 (0.592, 1.38, 0.41-4.64)
Más de un antibiótico (n=8)	7	1	7	0	2
Antibiótico desconocido (n=2)	1	0	0	1	0
Otros antibióticos (n=8) ^a	4	1	0	3	2
No uso previo de antibiótico (n=46)	9	3	4	26	13
Total	41	17	27	32	31

^a Los 8 pacientes listados como "otros antibióticos" consumieron únicamente TMP/SMZ, nitrofurantoína y en un caso azitromicina.

Fuente: Datos recolectados.

Por último, se analizó si la presencia de betalactamasas del tipo ESBL se asociaba de forma significativa a la presencia de otras resistencias, encontrando, para cada tipo de resistencia, los siguientes resultados:

La asociación de ESBL (+) y resistencia a quinolonas fue estadísticamente significativa, con una $p < 0.05$, con un OR de 5.881 e IC (2.23 – 15.5). Este dato no fue reproducible al analizar la asociación entre la presencia de ESBL (+) y resistencia a nitrofurantoína o trimetoprim-sulfametoxazol, donde se encontró para esto una $p = 0.254$, con un OR de 1.702, IC 95% (0.679 – 4.271)

Esto demuestra que la presencia de resistencia de tipo ESBL se asocia de modo estadísticamente significativo a la presencia de resistencia a quinolonas, no así a resistencia a TMP/SMZ o a nitrofurantoína. El uso de estos dos antibióticos no se asoció a resistencia de tipo ESBL.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Durante el período del estudio, se logró obtener un total de 145 pacientes con diagnóstico presuntivo de ITU, de los cuales 100 dieron un cultivo positivo, siendo estos los que representan el universo del estudio.

Para iniciar, se analizan las características demográficas de la población, encontrando que el 84% de los pacientes son de sexo femenino, con una edad promedio de 49.56 años, DS de 19.78.

Es importante notar que el 46% de los pacientes era diabético, el 15% hipertenso y el 7% padecía enfermedad renal crónica, encontrando que de estas, la diabetes mellitus fue la única que se asoció de forma estadísticamente significativa a la detección de cepas resistentes. El 54% de los pacientes utilizó antibióticos en los tres meses previos, sin embargo la relevancia de esto se analizó por grupo antibiótico utilizado, y se menciona posteriormente.

Respecto a las características clínicas de los pacientes afectados, la hipertermia.fiebre fue el hallazgo más común, presentándose en el 64% de los casos, disuria y polaquiuria fueron dos síntomas comunes (47% y 45%, respectivamente).

Sobre los patógenos más comúnmente detectados, la *E coli* fue la más prevalente (78%), seguido de la *K pneumoniae* (12%) y el *E faescium* (4%). Las tasas más altas de resistencia pertenecen a *E coli* (65.4%) *k pneumoniae* (91.7%), considerando que tanto *M morganii* y *S marescens* presentaron resistencia en el 100% de los casos, pero se aislaron en una ocasión cada una. En general, 68% de las cepas presentaron alguna resistencia, con el 27% siendo ESBL (+) y el 17% con resistencia aislada a cefalosporinas, con sospecha de mecanismo ampC, con lo que un total de 44% no pueden ser tratados con cefalosporinas, lo que es preocupante pues este es uno de los principales grupos farmacológicos que se emplean en el tratamiento de las ITU's comunitarias. Por otra parte, 41% eran resistentes a quinolonas, y, en general, 28% de los pacientes mostraron cepas con resistencia a cefalosporinas y quinolonas, lo cual limita en gran manera los antibióticos disponibles para enfrentar esta situación. 31% de los cultivos mostraron resistencia a nitrofurantoína o a TMP/SMZ (23% a TMP/SMZ y 15% a

nitrofurantoína) y sólo un 2% fue resistente a éstos cuatro grupos farmacológicos. Un 32% de las cepas no mostró resistencia.

Luego, se encontró que para la población masculina había una prevalencia de cepas ESBL (+) de 43.7%, significativamente mayor que en el sexo femenino, donde fue únicamente de 23.8%. La resistencia a quinolonas y a cefalosporinas fue mayor en el grupo femenino que en el masculino. Por otra parte, los pacientes jóvenes (18 años o menos) no mostraron ninguna resistencia, mientras que el grupo de edad de 19 a 50 años mostró la mayor prevalencia de resistencia, siendo el 36.3% ESBL (+), el 54.5% resistente a quinolonas y el 9.1% con sospecha de ampC. Como ya se mencionó, se demostró asociación entre diabetes mellitus y resistencia a cefalosporinas, así como del tipo ESBL, la cual fue estadísticamente significativa, no siendo así para la resistencia a quinolonas.

Por último, sobre la influencia del consumo previo de antibióticos, se vio que aquellas con relación estadísticamente significativas eran: consumo de aminopenicilinas y desarrollo de resistencia a cefalosporinas, consumo de quinolonas y desarrollo de resistencia a las mismas, y consumo de cefalosporinas y desarrollo de resistencia a éstas. El grupo farmacológico con el menor potencial de desarrollo de resistencia posterior a su uso, fue el de las cefalosporinas, con una $p < 0.05$.

Lo anterior implica que la mayoría de pacientes que acuden a éste centro por infecciones del tracto urinario ya han tomado algún antibiótico, se desconoce cuántos de éstos consultaron con un médico para iniciar dicho tratamiento, lo que en cierta manera le resta validez al estudio, pues, a pesar de tratarse de infecciones de origen comunitario, el consumo de antibióticos puede favorecer la aparición de resistencia, e idealmente debería de hacerse un estudio similar que incluyese a pacientes que no hubieran consumido antibiótico alguno en los tres meses previos.

VI.I CONCLUSIONES

VI.I.I En el período comprendido entre enero de 2012 y julio de 2013, se encontró una incidencia de cepas resistentes causantes de ITU's comunitarias, de 27% para ESBL, 17% para resistencia aislada a cefalosporinas, 41% con resistencia a quinolonas y 32% sin ninguna resistencia. No se logró cuantificar de forma adecuada la resistencia a TMP/SMZ o a nitrofurantoína, pues no en todos los casos se midió la sensibilidad a éstas drogas. Sin embargo, en el 62% de las muestras sí se midió la sensibilidad a TMP/SMZ, encontrando en éste subgrupo una tasa de resistencia al fármaco de 39%.

VI.I.II En general, el 68% de las bacterias causantes de ITU's comunitarias en el período del estudio presentaron alguna resistencia.

VI.I.III El 46% de los pacientes que acudieron a consulta al Hospital Roosevelt por cuadro clínico de ITU ya habían tomado antibiótico en los tres meses previos. El 56.5% de estos presentaron alguna resistencia.

VI.I.IV La diabetes mellitus fue la comorbilidad más comúnmente encontrada en el total de pacientes, y se encontró que tiene injerencia estadísticamente significativa sobre el desarrollo de resistencia bacteriana, con una $p=0.045$ para el desarrollo de cepas ESBL(+) y $p=0.031$ para el desarrollo de resistencia a cefalosporinas.

VI.I.V Respecto a los hallazgos clínicos más frecuentes en los pacientes, se encontró que la sensación subjetiva de hipertermia y la fiebre fueron el más común, presentándose en 64% de los pacientes, mientras que los otros hallazgos comunes fueron la disuria (47%), el dolor suprapúbico (42%) y la polaquiuria (45%).

VI.II RECOMENDACIONES

VI.II.I Se sugiere realizar un estudio similar que únicamente tome en cuenta a pacientes que no han recibido tratamiento antibiótico para ITU en los tres meses previos, y comparar a éstos con aquellos que recibieron ya algún tratamiento, pues la resistencia en ambos grupos podría ser diferente y de esa manera las recomendaciones de tratamiento para ambos podrían variar sustancialmente.

VI.II.II Considerando que los niveles de resistencia detectados son altos, y que los principales grupos farmacológicos presentaron resistencias mayores al 20% (quinolonas y cefalosporinas), a cualquier paciente que consulte por ITU a la emergencia de Medicina Interna del Hospital Roosevelt se le deberá realizar urocultivo previo al inicio de tratamiento, no haciendo distinción entre si el paciente se tratará de forma ambulatoria o intrahospitalaria, y darle seguimiento para revalorar el tratamiento al tener resultados de antibiograma.

VI.II.III Considerando que la resistencia a nitrofurantoína, TMP/SMZ y fosfomicina es menor respecto a otros tratamientos, debe considerarse el uso de éstos en infecciones no complicadas.

VI.II.IV En el paciente con ITU complicada grave sin uso previo de antimicrobianos, el uso de Cefotiaxima o Ceftriaxne + amikacina puede seguir siendo el tratamiento inicial, en tanto que en pacientes con hospitalización previa con uso de quinolonas o cefalosporinas habrá que considerar uso de carbapenems. Una vez obtenida la susceptibilidad, adecuar el tratamiento a la misma.

VI.II.V Debido a que los niveles de resistencia en este tipo de infecciones es alta, y considerando que las cefalosporinas y las quinolonas son antibióticos de uso regular en diferentes tipos de procesos infecciosos, debe de considerarse regularizar el uso de estas en el ámbito ambulatorio, pues su uso indiscriminado se considera responsable de los altos niveles de resistencia.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1 Bavestrello, L; Cabello, A; Consumo comunitario de antimicrobianos en Chile, 2000 a 2008. Rev. Chil. Infectol. 2011. Vol 28 no. 02 pp. 107-112

2 Silva, O; Cifuentes, D; Pinto, C; Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: Consolidando una red. Rev. Chil. Infectol. 2011, vol 28 no. 01 pp. 19-27

3 Cardona Cabrera, NL. Relación clínica y de laboratorio de infección urinaria en adultos: comparación entre las pruebas diagnósticas de laboratorio y la sintomatología de infección urinaria en una muestra de 100 pacientes hospitalizados y de consulta externa en el Hospital Roosevelt 1993. Guatemala. [Tesis de graduación] Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, 1994.

4 Vásquez Ramírez CH. Sensibilidad antimicrobiana de los gérmenes aislados de urocultivos en niños menores de 5 años, en el Departamento de Pediatría del IGSS, durante el período de enero a diciembre de 1997. [Tesis de graduación] Guatemala. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, 1998.

5 Brusch, J. Urinary tract infections in females. Emedicine-Medscape Reference [Revista en línea] 2011

6 Brusch, J. Urinary Tract infections in males. Emedicine-Medscape Reference [Revista en línea] 2011

7 Pigrau, C; Horcajada, J; Cartón, J; Pujol, M. Infección Urinaria. Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica. [Revista en línea] 2001

8 Lumbreras, C; Gavaldá, J; Cisneros, J; Muñoz, P: Infecciones en el paciente transplantado. Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica. [Revista en línea] 2001

- 9 Cuéllar-Rodríguez, J; Sierra-Madero, J. Infecciones en pacientes sometidos a transplantes de órganos sólidos. Rev. Invest. Clin. 2005.
- 10 Pastor, R. Infección del tracto urinario. El Farmacéutico. [Revista en línea] 2007.
- 11 Howes, D. Urinary tract infections. Emedicine-Medscape reference [Revista en línea] 2011.
- 12 XVII Jornadas Nacionales y XV Jornadas Zulianas de Infectología de Venezuela. Manejo Ambulatorio de Infecciones Pediátricas en Venezuela. Consenso de Expertos. Venezuela. 2009.
- 13 Dalet, F; Broseta, E; de Cueto, M; Santos, M; de la Rosa, M. La infección urinaria. Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica. [Revista en línea] 2002
- 14 Cañavete, C; Cacho, J; Coira, A; Lepe, J; Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica. [Revista en línea] 2010
- 15 XVII Jornadas Nacionales y XV Jornadas Zulianas de Infectología de Venezuela. Manejo de infecciones urinarias en Venezuela en el adulto. Consenso de Expertos. Venezuela. 2009.
- 16 Cornejo-Juárez, P. Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos de un hospital oncológico. México, Salud Pública de México. 2007, vol 49, no 05, septiembre – octubre de 2007
- 17 Ibatá, EC. Guía de infección urinaria en el adulto. Informe de un grupo científico de Colombia. Colombia, 2010 (Serie de informes técnicos, G-SU-14)
- 18 Ferreira, FE; Olaya, S; Zúñiga, P; Angulo, M. Infección urinaria durante el embarazo, perfil de resistencia bacteriana al tratamiento en el Hospital General de Neiva, Colombia. Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia, vol 53 no 23, 2005.

19 Morataya Morales UM. Determinación de resistencia antimicrobiana en infección urinaria de la comunidad en el Hospital Roosevelt de Guatemala. [Tesis de graduación] Guatemala. Universidad de san Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, 2004.

20 Bush, K; Jacoby, G. Updated functional classification of B-lactamases. Antimicrobiol Agents Chemother 2010; vol 54 pp 969-976

21 Calvo, J; Cantón, R. Detección fenotípica de mecanismos de Resistencia en gramnegativos. Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica [Revista en línea] 2011

22 European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) 2011.

23 García-Rodríguez JA; Canton, R; García Sánchez, JE; Gómez-Lus; M; Martínez, ML; Rodríguez, C; Vila, J. 11 métodos básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos. Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica [Revista en línea] 2011

24 Echeverría, J; Sarmiento, E; Osoreo, F. Infección del Tracto Urinario y Manejo Antibiótico. Scielo Acta Med Per 2006 [Revista en línea]

25 Howes, D; Henry, S. Urinary tract infections, Female. Emedicine-Medscape Reference. [Revista en línea] 2005

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada "RESISTENCIA BACTERIANA EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD" para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.