



Sensibilidad a antimicrobianos en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* de vías urinarias

Ma. del Refugio Pedroza Vargas,* Carlos Andrés Ramírez Torres,* Raquel Ma. del Refugio Rodríguez Hernández,* Patricia Arzate Barbosa,* Rafael García González**

RESUMEN

Las infecciones de vías urinarias (IVU) son causadas por una amplia variedad de bacterias gram-negativas y positivas, que ascienden por el tracto urinario y establecen bacteriuria, que frecuentemente es igual o superior a 105 unidades formadoras de colonias por mL de orina (UFC/mL).

El objetivo de este estudio fue analizar los urocultivos en niños de ambos sexos, con un rango de edad de un mes a 15 años, y que fueron atendidos en un hospital pediátrico de tercer nivel durante un periodo de 12 meses. Se estudiaron 4 661 muestras, de las cuales 580 (12%) resultaron positivas. *Escherichia coli* fue el microorganismo que predominó en los urocultivos que resultaron positivos. Otros miembros de la familia *Enterobacteriaceae* que fueron aislados, correspondieron a *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp. y *Proteus* sp. Otras bacterias identificadas fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, etcétera.

Debido a que la microbiología de las IVU es constante, el tratamiento IVU incluye cefalosporinas, trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMZ), quinolonas y aminoglucósidos, por lo que la selección de un antimicrobiano de administración oral está basado en la determinación de la sensibilidad del mismo.

En este estudio no observamos diferencias significativas en la resistencia a antimicrobianos entre *E. coli* y *K. pneumoniae*. La ciprofloxacina fue excelente en contra de *E. coli* (84-85%) y *K. pneumoniae* (92-95%) en la determinación *in vitro*. La actividad de cefepime en contra de ambas enterobacterias fue similar a ceftriaxona, observándose alta resistencia de ambas especies a TMP/SMZ, siendo menos activo que amikacina.

Palabras clave: Infecciones de las vías urinarias, tracto urinario, urocultivos, antimicrobianos.

ABSTRACT

Urinary tract infections (UTIs) are caused by a variety of gram-negative and gram-positive organisms, that ascend in to the urinary tract and establish bacteriuria often at levels greater than or equal to 105 cells/mL of urine.

* Laboratorio de Bacteriología, Instituto Nacional de Pediatría.

** Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.
Trabajo presentado en la VII Reunión de Química Clínica en Pediatría.

The goal of this article was to assess urine culture of childrens, whose ages ranged from less than 1 month to 15 years, attended at hospital pediatric of a third level.

During 12 month, 4 661 urine culture was performed, 580 (12%) with positive urine culture. *Escherichia coli* dominate as the causative agent in all positive urine culture. Other member of the *Enterobacteriaceae* such *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp. and *Proteus* sp. were isolated. *Pseudomonas aeruginosa* and gram-positive organisms including *Enterococcus* and *Staphylococcus* were isolated to.

Given the Microbiology of the UTIs, suitable agents for empiric IV treatment options include cephalosporins, trimethoprim-sulfametoxazole, quinolones and aminoglycosides and the selection of an oral antibiotic is based on antimicrobial susceptibility testing. In this study was not significant difference between *E. coli* and *K. pneumoniae* antimicrobial resistance. Ciprofloxacin was excellent agent against the *E. coli* (84-85%) and *K. pneumoniae* (92-95%) *in vitro* susceptibility. Cefepime's activity against *Enterobacteriaceae* was similar to third-generation cephalosporins (ceftriaxone). The high resistance to the TMP/SMZ was less active *in vitro* against *E. coli* and *K. pneumoniae* than amikacin.

Key words: Urinary tract infections, urinary tract, urine culture, antimicrobial.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de vías urinarias (IVU) constituyen una de las principales causas de consulta y hospitalización en todas las edades. Se observan en un rango que va desde el recién nacido hasta el anciano. Las IVU son más frecuentes en el sexo femenino con respecto al masculino durante la edad escolar, debido a detalles anatómicos, y se mantiene en esa relación hasta la etapa adulta. En tanto que en neonatos y lactantes, las infecciones son más frecuentes en el varón.^(1,2)

Entre las infecciones más comunes se encuentran las ascendentes, que se originan en la vejiga y ascienden a través de los ureteros hacia los riñones. Normalmente, las válvulas vesicouretrales impiden el reflujo de orina. Sin embargo, las personas con anomalías urogenitales, distensión de la vejiga por obstrucción o mal funcionamiento neurológico y en las mujeres con sobredistensión del útero durante el embarazo, son susceptibles a IVU ascendentes. Las complicaciones más comunes en las infecciones de vías urinarias altas son: pielitis y pielonefritis crónica, que pueden ser el resultado de una diseminación hematológica de las bacterias hacia los glomérulos y corteza renal, en pacientes que cursan con septicemia. También pueden ser consideradas manifestaciones frecuentes de los abscesos microfocales o de pielonefritis aguda.

Se ha considerado que las IVU altas por diseminación hematológica son menos frecuentes que las ocasionadas por diseminación ascendente.⁽³⁾

Las manifestaciones clínicas pueden estar caracterizadas por la presencia de disuria, dolor de genitales, fiebre elevada y signos de choque circulatorio. La micción puede ser frecuente y dolorosa, con escaso volumen de orina de aspecto turbio y fuerte olor, así como sensación de pesadez o dolor suprapúbico.

La pielonefritis aguda se caracteriza por fiebre, dolor y malestar general. En el ámbito de laboratorio se detecta piuria, proteína C reactiva, niveles altos de citocinas en suero y orina.⁽⁴⁾ Posteriormente se encuentran títulos altos de inmunoglobulinas A (Ig A) en suero y orina.

La cistitis se caracteriza por disuria, urgencia y aumento en la frecuencia al orinar y algunas veces, dolor suprapúbico. La cistitis aguda puede no estar acompañada por elementos de fase aguda o citocinas en suero. Sin embargo, existe piuria y elevación de interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8) en orina.⁽⁴⁾

La orina presenta varias características que disminuyen la supervivencia bacteriana en el tracto urinario, como la osmolaridad, pH, ácidos orgánicos, actividad bactericida de la mucosa que recubre el tracto urinario, citocinas, inhibidores de la adherencia bacteriana, proteínas de Tamm-Horsfall, mucopolisacáridos, lactoferrina y flujo mecánico de la orina, entre otros. No obstante, cuando en el paciente existen alteraciones como las ya mencionadas, se establece el proceso infeccioso.⁽⁵⁾

La etiología de las IVU se da por la presencia de bacterias, sobre todo gramnegativas, principalmente *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

La infección previa con algunas bacterias –como la *Proteus* sp.– que metabolizan la urea, frecuentemente se caracteriza por la formación de cálculos urinarios, con lo que se predispone al paciente a reinfecciones. Por otro lado, la terapia antimicrobiana de larga duración trae como consecuencia infecciones por *Candida* o bacterias multirresistentes.⁽⁶⁾

En la mayoría de los pacientes hospitalizados, las IVU son precedidas por la aplicación de sondas en vías urinarias u otra manipulación del tracto urinario, y es un hecho que son colonizadas por bacterias endémicas, generalmente bacilos gramnegativos, aerobios o facultativos, caracterizados por tener marcadores de resistencia diferentes a los observados en bacterias obtenidas en pacientes de consulta externa.⁽⁶⁾

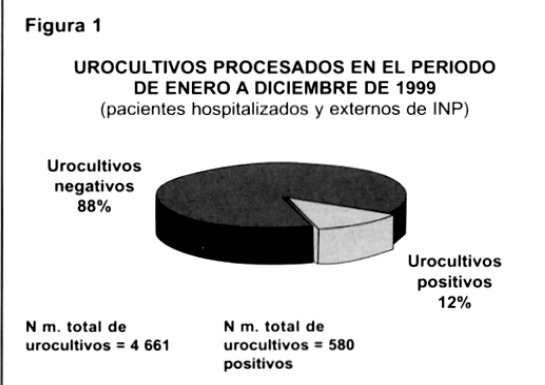
El empleo de cultivos cuantitativos para el diagnóstico de las infecciones del tracto urinario, originalmente propuesto por Kass, refiere cifras > 100 000 Unidades Formadoras de Colonias por mililitro (UFC/mL), como indicación de IVU.⁽⁷⁾ Esta cifra puede ser modificada según las distintas categorías de pacientes. Aquellos con cifras menores incluyen a lactantes y niños, pacientes sometidos a la aplicación de sondas o los que han recibido antimicrobianos, con obstrucción urinaria que evita la expulsión de microorganismos, y enfermos con pielonefritis por diseminación hematógena.

El objetivo del presente trabajo fue establecer una comparación en la sensibilidad a antimicrobianos entre cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*, aisladas por urocultivo en pacientes hospitalizados y de consulta externa, frente a diversos antimicrobianos de uso común; amikacina, cefepime, ceftriaxona, ciprofloxacina y trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMZ), frecuentemente utilizados en el tratamiento de IVU. Para ello, se empleó la técnica de microdilución. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto el predominio del sexo femenino con urocultivos positivos. La especie predominante fue *E. coli*, en la que no observamos diferencia significativa entre las cepas de pacientes hospitalizados y los de consulta externa con respecto a la sensibilidad de los antimicrobianos probados. No así en *K. pneumoniae*, con excepción de ciprofloxacina. Se observó un importante incremento en la resistencia a TMP/SMZ.

MATERIAL Y MÉTODOS

El procedimiento a seguir incluyó la obtención de la orina a través del chorro medio, sondeo y

aspiración suprapúbica. Las muestras fueron recolectadas en recipientes de plástico y vidrio de boca ancha, con tapón de rosca, previamente esterilizados. Estas muestras fueron enviadas inmediatamente al laboratorio para su procesamiento. Las que se sembraron con el empleo de asa calibrada de 0.01 mL, en medios de cultivos óptimos para el desarrollo bacteriano, entre los que se incluyeron: agar base sangre complementado con sangre de carnero al 5%, agar Tergitol-7, agar feniletanol (PEA) y agar Sabouraud. La siembra del inóculo se realizó por medio de estrías cerradas. Los medios fueron incubados a 37°C durante 24-48 horas, al final de este tiempo, se realizó el recuento de UFC/mL y se determinaron como positivos todos los urocultivos con cifras iguales o mayores a 100 000 UFC/mL (Fig. 1).



La identificación bacteriana se realizó a partir del empleo de colonias puras, las cuales fueron inoculadas en el sistema Microscan, (Neg Combo Panel Type 20 y Pos Combo Panel Type 12). La incubación se efectuó a 37°C durante 24 horas. La lectura realizada a través del Sistema Microscan logró la identificación de las diferentes especies de bacterias gramnegativas y grampositivas, así como determinar la sensibilidad a antimicrobianos a través de una doble dilución seriada, que permitió determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI).

RESULTADOS

Durante un año fueron analizadas 4 661 muestras de orina, provenientes de pacientes hospitalizados, así como de consulta externa, con diagnóstico de IVU en el Instituto Nacional de

Pediatría (INP), que se sometieron a cultivo en los medios referidos.

De un total de 4 661, 4 081 (88%) resultaron negativas al cultivo, y 580 (12%) dieron resultados positivos (Fig. 2). El análisis de los resultados, de acuerdo con el sexo, permitió observar el predominio del sexo femenino (60%) con respecto al masculino (40%) (Fig. 3).

Figura 2

UROCULTIVOS POSITIVOS DEL SEXO FEMENINO > SEXO MASCULINO

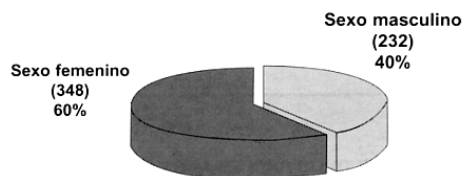
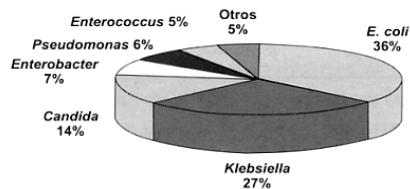


Figura 3

PREVALENCIA DE MICROORGANISMOS AISLADOS UROCULTIVOS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS

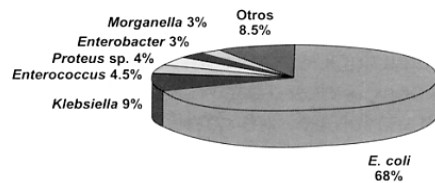


Otros: *Proteus* sp., *Morganella morganii*, *Citrobacter* sp., *Serratia marcescens*, *S. epidermis*, *S. cohnii*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella* gpo. B, *S. viridans* y *S. agalactiae*.

La identificación de los microorganismos aislados puso de manifiesto a *E. coli*, como la bacteria más frecuentemente identificada 93 (36%) en pacientes hospitalizados, y 226 (68%) de consulta externa (Figs. 4 y 5). En segundo lugar se encontró a *K. pneumoniae* en 69 pacientes internos (27%) y 29 externos (9%). En tercer lugar, se identificó a *Candida* sp. en 36 (14%) en pacientes hospitalizados, en tanto que en aquellos enfermos de consulta externa, el microorganismo identificado en tercer lugar fue *Enterococcus* sp., 15 (4.5%).

Figura 4

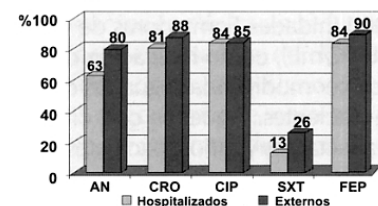
PREVALENCIA DE MICROORGANISMOS AISLADOS DE UROCULTIVOS DE PACIENTES EXTERNOS



Otros: *Pseudomonas*, *Citrobacter* sp., *Candida*, *S. epidermis*, *Serratia marcescens*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. viridians*, *Providencia rettgeri*, *S. agalactiae*, *S. cohnii*, *Salmonella* gpo. B.

Figura 5

SUSCEPTIBILIDAD DE *E. COLI* FRENTE A DIVERSOS ANTIMICROBIANOS FRECUENTEMENTE EMPLEADOS EN IVU (pacientes hospitalizados y externos)



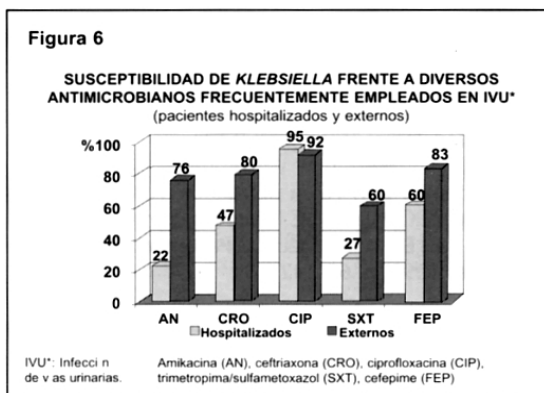
IVU*: Infección de vías urinarias. Amikacina (AN), ceftriaxona (CRO), ciprofloxacina (CIP), trimetoprima/sulfametoxazol (SXT), cefepime (FEP)

Otras bacterias aisladas con menor frecuencia fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii*, *Proteus* sp., *Citrobacter* sp., *Staphylococcus aureus*, etcétera (Figs. 4 y 5).

Los resultados obtenidos por medio de la determinación de sensibilidad a antimicrobianos, de los que sólo haremos mención a los referidos en material y método, independientemente de los 21 con los que cuenta la placa Neg Combo Panel Type 20 y Pos Combo Panel Type 12, fueron los siguientes: en *E. coli*, la diferencia de resultados entre cepas aisladas de pacientes hospitalizados y de consulta externa no fue significativa en algunos de los antimicrobianos (ceftriaxona, ciprofloxacina y cefepime), a diferencia de los obtenidos con *K. pneumoniae*, en la que salvo para ciprofloxacina, podemos observar diferente comportamiento entre las cepas de pacientes hospitalizados y externos (Fig. 6). Es con este antimicrobiano que se obtuvo la máxima sensibilidad (Fig. 6). Y es con TMP/SMZ en cepas de *E. coli*, donde podemos observar la

mayor resistencia, tanto en las cepas de muestras clínicas de hospitalizados como en las de consulta externa.

Cabe mencionar que amikacina TMP/SMZ y cefepime manifestaron un pobre rendimiento en cepas de *K. pneumoniae* de pacientes hospitalizados.



DISCUSIÓN

La infección de vías urinarias significa literalmente el establecimiento y multiplicación del microorganismo infectante, capaz de sobrepasar las medidas de defensa del anfitrión.

En condiciones normales, la orina es estéril, pero se contamina a su paso por la uretra, cuando se pone en contacto con los microorganismos habituales de esa región. Este hecho deberá ser tomado en cuenta al interpretar los resultados bacteriológicos en un urocultivo. Debido a que la presencia de bacterias en orina o bacteriuria no es sinónimo de IVU, se debe distinguir entre una bacteriuria verdadera o significativa, de una contaminación de la muestra clínica. En el primer caso, se ha seguido el criterio de Kass que establece como significativa una bacteriuria cuyo recuento sea igual o superior a 100 000 UFC/mL, en tanto que en una contaminación, las UFC/mL son inferiores y puede detectarse más de una especie, aunque estos datos no son concluyentes.⁽⁷⁾ Las IVU, junto con las infecciones de vías respiratorias, son las más frecuentes en la práctica médica, alcanzando 10% de todas las consultas en medicina general.

Las IVU pueden generar complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente,⁽⁵⁾ lo que ha hecho que se diferencien en IVU no complicadas y complicadas. En el primer caso se produce

en el tracto anatómico indemne y sin ninguna patología acompañante. En tanto que las complicadas tienen lugar en un tracto urinario con alteraciones en su integridad anatómica, ejemplo de ello son: obstrucción, reflujo vésico-ureteral y litiasis, o en concomitancia con ciertas enfermedades sistémicas como diabetes mellitus, abuso crónico de analgésicos o antiinflamatorios no esteroideos, inmunodeficiencia, etcétera.⁽⁵⁾

La incidencia de las IVU varía fundamentalmente con la edad y el sexo del paciente, se presenta en 2% de los neonatos y en 1% de lactantes, sin diferencia de sexo. A partir de esta edad, las niñas se ven afectadas con mayor frecuencia que los varones (4.5 y 2.0%, respectivamente), presentándose como bacteriuria asintomática en la mayoría de los casos. En nuestros resultados provenientes de muestras de pacientes pediátricos se observó una mayor incidencia en el sexo femenino con respecto al masculino, como se describe en la literatura.^(1,2)

Los microorganismos que ocasionan IVU frecuentemente están incluidos dentro de la familia *Enterobacteriaceae*, y de estas, las especies habitualmente aisladas son: *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., así como otras bacterias gramnegativas como *P. aeruginosa*. Entre las bacterias grampositivas, se encontraron enterococos, principalmente *Enterococcus faecalis*, *S. aureus* y otros *Staphylococcus* coagulasa negativos.^(3,6,8,10)

En los urocultivos practicados a los pacientes hospitalizados de nuestro estudio, la máxima frecuencia correspondió a *E. coli* (36%), *K. pneumoniae* (27%) y *Candida* sp. (14%). En porcentajes menores encontramos a *Enterobacter* sp., *P. aeruginosa* y enterococos. En la parte correspondiente a otros (Fig. 4), pudimos identificar a *Proteus* sp., *Morganella morganii*, *Citrobacter* sp., *Serratia marcescens*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus cohnii*, *S. aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella enterica* y *Streptococcus agalactiae*.

En el caso de los urocultivos en pacientes de consulta externa (Fig. 4), se determinó la presencia de *E. coli* (68%), *K. pneumoniae* (9%), y con menor frecuencia *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *M. morganii*, *P. aeruginosa*, *Citrobacter* sp., *S. marcescens*, *P. rettgeri*, *S. enterica*, *Enterococcus*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *S. viridans*, *S. agalactiae*, *S. cohnii*, *S. epidermidis* y *Candida* sp.

Tal vez el mayor desarrollo en la lucha contra los agentes causales de infecciones pediátricas

han sido las cefalosporinas de amplio espectro, entre las que se encuentran ceftriaxona y cefepime.⁽⁹⁾ La primera presenta una actividad elevada en contra de los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* y el género *Moraxella*, en tanto que cefepime incrementa un poco más su espectro antimicrobiano con respecto a las cefalosporinas de tercera generación, afectando a la familia *Enterobacteriaceae*, en las que se incluyen *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Proteus* sp. y una actividad mayor sobre *Citrobacter* sp.⁽¹⁰⁾ En cambio, su efecto es variable sobre *P. aeruginosa*. En los resultados obtenidos con este trabajo, se puede observar una respuesta ligeramente mayor de cefepime con respecto a ceftriaxona en cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*. Sin embargo, esto no es significativo.

Las quinolonas, antimicrobianos sintéticos de amplio espectro, con buena absorción por vía oral y mecanismo de acción sobre la ADN-girasa, que le confiere actividad bactericida, presentan una excelente actividad sobre las enterobacterias y *P. aeruginosa*, las cuales pueden ser eliminadas ya que las quinolonas alcanzan niveles elevados en orina, constituyéndose en excelentes agentes contra las IVU, además de que tienen poco impacto sobre la flora habitual microaerófila y anaeróbica de vagina.⁽¹⁰⁻¹²⁾

En este estudio pudimos observar que los mejores resultados obtenidos fueron con ciprofloxacina en las dos especies, independientemente del origen de la cepa (intra o extrahospitalaria), resultado que concuerda con otros estudios. Por otro lado, debido a la actividad sinérgica en contra de las enterobacterias, TMP/SMZ ha sido considerado como el antimicrobiano de elección en la IVU agudas, recurrentes y crónicas, ocasionadas por microorganismos sensibles.⁽¹²⁾ Sin embargo, el incremento en la resistencia a esta combinación ha sido reportada principalmente en países en desarrollo, debido a su uso indiscriminado, lo que ha favorecido la selección de variantes resistentes,⁽¹³⁾ característica mediada por plásmidos. Esto se constituye en una explicación a los datos encontrados en las cepas estudiadas, ya que la alta resistencia a TMP/SMZ en cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* fue evidente, tanto en cepas de origen hospitalario como extrahospitalario, característica semejante a la observada ante el aminoglucósido empleado (amikacina).

REFERENCIAS

1. Rodríguez CJ, Alonso AC, Fraga BJM, Pérez MA, Gil CM, Ariceta IG y Fernández LJR. Infección del tracto urinario: Estudio prospectivo clínico y analítico para el diagnóstico diferencial en niños con sospecha de enfermedad infecciosa. *Rev Esp Pediatr* 2001; 57: 144-52.
2. Hanson S, Martinelli J, Stokland E and Jodal V. The natural history of bacteriuria in childhood. In: Moellering R and Androle UT (ed). *Urinary tract infectious*. Infect Dis Clin North Am WB Saunder Co.; Philadelphia; 1997. p. 499-511.
3. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Diagnóstico microbiológico. 5ª ed. Editorial Médica Panamericana; Buenos Aires:1999, p. 67-242.
4. Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. In: Moellering R, Androle UT (ed). *Urinary tract infectious*. Infect Clin North Am. WB. Saunders Co.; Philadelphia: 1997. p. 513-25.
5. Sobel J. Pathogenesis of urinary tract infection. En: Moellering R and Androle UT (ed). *Urinary tract infectious*. Infect Dis Clin North Am. WB. Saunders Co.; Philadelphia: 1997. p. 531-35.
6. Finegold SM, Baron EJ. Microorganismos que se encuentran en el tracto urinario. Diagnóstico Microbiológico. 4ª edición. Editorial Médica Panamericana; 1996. p. 138-41.
7. Kass EH. Bacteriuria and diagnosis of infection in the urinary tract. *Arch Int Med* 1957; 100: 709-14.
8. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC and Tenover RH. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. American Society for Microbiology. Washington DC: 1999. p. 442-96.
9. Hoberman A, Wald ER. Treatment of urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(11): 1320-1.
10. Gill MA, Schutze GE. *Citrobacter* urinary tract infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 889-92.
11. LiPuma JJ, Stull TL. Antimicrobial agents in pediatrics. In: Kaye D (ed). *Antimicrobial therapy: in vitro testing, pharmacodynamic, pharmacology, new agents*. Infect Dis Clin North Am. WB. Saunders Co.; Philadelphia: 1995. p. 561-73.



12. Hooton TM, Stamm W. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. In: Moellering R, Androle UT (ed). Urinary tract infectious. Infect Dis Clin North. WB. Saunders Co.; Philadelphia: 1997. p. 551-74.
13. Huskins WC. Antimicrobial resistance and its control in pediatrics. Semin Pediatr Infect Dis 2001; 12(2): 138-46.

Solicitud de sobretiros:

QFB Ma. del Refugio Pedroza Vargas.
Laboratorio de Bacteriología, Instituto Nacional de Pediatría.
Av. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. C.P. 04530, México, D.F.

Recibido: 12 de octubre del 2001.

Aceptado: 14 de diciembre del 2001.