

Aplicación de la actividad antimicrobiana residual en urocultivos

Application of the residual antimicrobial activity in urocultives

MASS. Diana Aurora Carmona Cortés¹, Q.C. Gabriela Chacón Vázquez², Q.C. Cirenía Hernández Trejo³, M. en C. Sergio Arturo González Ortiz⁴

Resumen

Recibido: 30/04/2023

Aceptado: 10/07/2023

Introducción. El uso inadecuado de antimicrobianos ha favorecido la aparición de microorganismos resistentes a múltiples fármacos. La prueba de detección de actividad antimicrobiana residual (A.A.R.) evita la emisión de falsos negativos en los resultados de Urocultivos y ayuda a evidenciar la efectividad del tratamiento. **Objetivo:** Detectar la actividad antimicrobiana residual en Urocultivos. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo, transversal, prospectivo. Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia en un total de 30 muestras en el periodo septiembre-octubre de 2019 para ejecutar la detección de A.A.R. en agar Müeller Hinton. **Resultados:** En el 43.3% de las muestras estudiadas se obtuvo un crecimiento microbiano. En el 69.3% de los Urocultivos positivos el agente causal identificado fue *Escherichia coli*; en el 23.0% *Klebsiella pneumoniae* y en el 7.7 % *Proteus mirabilis*. En cuanto a la detección de A.A.R., el 36.7 % presentó actividad antimicrobiana residual positiva identificando en un 72.7% a *Escherichia coli*, en 18.2% a *Klebsiella pneumoniae*, y en 9.1 % a *Proteus mirabilis*. **Conclusión:** La detección de A.A.R. puede contribuir al control del uso de antibióticos; detectar A.A.R. en un Urocultivo positivo puede revelar resistencia antimicrobiana; así mismo, la presencia de A.A.R. en un Urocultivo negativo puede ser indicativo de un falso negativo.

¹Licenciada en química clínica y maestra en administración de los servicios de salud. Clínica Universitaria de Salud Reproductiva y Sexual de la Universidad Veracruzana.

Autora de correspondencia.

Correo: dcarmona@uv.mx

²Licenciada en química clínica. Clínica Universitaria de Salud Reproductiva y Sexual de la Universidad Veracruzana.

³Licenciada en química clínica. Clínica Universitaria de Salud Reproductiva y Sexual de la Universidad Veracruzana.

⁴Licenciado en química clínica, Maestro en Investigación Clínica y maestro en administración de los servicios de salud. Facultad de Bioanálisis – Universidad Veracruzana

Conflicto de intereses: los autores declaramos no tener ningún tipo de conflicto de intereses en la realización y/o publicación del presente trabajo.

Palabras clave: Actividad antimicrobiana residual, antibióticos, Urocultivos, infección de tracto urinario, resistencia antimicrobiana.

Abstract

Introduction.

The overuse of antibiotics is related with the antimicrobial resistance. Interestingly, the residual antimicrobial activity (R A A) is an effective test to identify the false negative results in urine cultures. Furthermore, this test is efficient to demonstrate the effectiveness of the treatment. Objective: identify the residual antimicrobial activity in urine cultures. Materials and methods: Observational, descriptive, cross-sectional, prospective study. A non-probability sampling was applied for convenience and 30 samples were analyzed in the period of September - October 2019 to detect RAA on Müller Hinton agar. Results: our findings demonstrate that the microbial growth was observed in the 43.3% of total samples. Interestingly, the *Escherichia coli* was identified in the 69.3% of positive urine cultures. Meanwhile, *Klebsiella pneumoniae* (23.0%) and *Proteus mirabilis* (7.7%) were also identified. Similarly, the detection of RAA showed a 36.7% of positive residual antimicrobial activity and the microorganisms detected were: *Escherichia coli* (72.7%); *Klebsiella pneumoniae* (18.2%) and *Proteus mirabilis* (9.1%). Conclusion: The detection of RAA is effective to control the use of antibiotics. In a similar way, the detection of RAA in a positive urine culture is indicative of antimicrobial resistance.

Keywords: Residual antimicrobial activity, antibiotics, urine cultures, urinary tract infection, antimicrobial resistance.

Introducción

Un antibiótico o antimicrobiano es toda aquella sustancia capaz de matar o inhibir el crecimiento de uno o más microorganismos (M.O.) (Patiño, 2008); ésta se utiliza para el tratamiento de enfermedades infecciosas de tipo bacteriano, y tiene la capacidad de actuar sobre el microorganismo con el fin de inhibir su desarrollo y/o reproducción (Serra, 2017).

En los últimos años el uso indiscriminado de antibióticos ha tenido como consecuencia el surgimiento de bacterias resistentes a múltiples fármacos, lo que actualmente es considerado como un problema de salud pública; esta capacidad se conoce como resistencia bacteriana (R.B.) (Celis et al., 2017). La R.B. puede mostrarse a través de cuatro mecanismos, a saber: inactivar el antibiótico; una bomba de expulsión; alterar su sitio blanco, o alterar las barreras de permeabilidad del microorganismo (Pérez y Robles, 2013).

La relación antibiótico-bacteria puede verse afectada de forma negativa por otros factores como la farmacocinética de la droga, dosis, duración del tratamiento, etc., lo que contribuye al crecimiento del fenómeno de resistencia bacteriana (Mosquito et al., 2011).

El estudio de los antibióticos nos ha dado una gran cantidad de información para su definición, su clasificación y, sobre todo, la interacción de esas sustancias con los microorganismos que son expuestos a éstas, así como su mecanismo de acción.

La clasificación de los antibióticos, de acuerdo con su mecanismo de acción, es la siguiente: los inhibidores de la síntesis de proteínas a nivel ribosomal (Patiño, 2008, p. 568), los inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos que mediante enzimas interfieren en síntesis de ADN (Katzung et al., 2010), y los inhibidores de la síntesis de pared celular que intervienen en la formación del peptidoglicano (Patiño, 2008). Otro grupo corresponde a los A.B. modificadores de la permeabilidad de la membrana celular, que se unen a los estero-

les de la pared y afectan su permeabilidad. (Katzung et al., 2010). Y por último, los anti-metabolitos, que intervienen en la síntesis de precursores del ácido fólico (Patiño, 2008).

El constante uso los A.B. para infecciones cuyo origen bacteriano no es confirmado, permitió la evolución de distintas cepas de microorganismos, desarrollando así la R.B., aunque ésta también se puede presentar por un intercambio genérico entre ciertas bacterias, haciendo posible un intercambio de características de resistencia entre bacterias (OMS, 2015); cuando estas bacterias se reproducen, suelen heredar estas mutaciones. Las mutaciones se presentan mediante tres mecanismos (Hernández, 2006, pp. 256-264). El primero, la conjugación, se presenta cuando existe un acoplamiento entre (M.O.) a través de pili; el segundo, la transducción, que ocurre cuando se da un acoplamiento de material genético mediante plásmidos, y el tercero, la transformación, mediante la cual un M.O. toma los restos del material genético de otro M.O. muerto incorporándolo a su propio DNA (Pino, 2007).

Una vez que la célula bacteriana obtiene los genes de R.B., el M.O. puede utilizar diferentes métodos para evadir el efecto de un antibiótico, como sería la modificación del sitio de acción, cambios en la permeabilidad de la membrana externa, inactivación del antibiótico por enzimas, o la utilización de una bomba de expulsión (Acero, 2013; Kenneth et al., 2017).

El aumento del fenómeno de R.B. ha dado lugar al aumento en la prevalencia de infec-

ciones, entre ellas, las de tracto urinario, ocasionada por la presencia de microorganismos patógenos, con o sin la presencia de síntomas. Es una de las infecciones más frecuentes que afectan la salud del ser humano, con mayor prevalencia en la población femenina (Wurgafth, 2010).

La creciente presencia de M.O. multirresistentes ha contribuido a dos situaciones: la primera se refiere al aumento en la prevalencia de infecciones comunes, entre las cuales se encuentran las del tracto urinario (ITU), mientras que la segunda se relaciona con la creación de nuevos y más efectivos antimicrobianos (Echevarría et al., 2006).

El diagnóstico adecuado de una ITU es clave para la elección idónea de un tratamiento que logre eliminar al agente patógeno y prevenga una recaída en el proceso infeccioso. La realización del Urocultivo es indispensable para identificar al agente causal, además de un antibiograma para saber a qué antimicrobiano es susceptible el mismo. Ello permitirá la selección adecuada y efectiva de un tratamiento para la erradicación del patógeno presente. Para la realización de este estudio, es necesario que el paciente cumpla con una abstinencia en consumo de antibióticos de por lo menos cinco días, con lo que se evitará que la infección sea enmascarada por la presencia de residuos metabólicos. Sin embargo, esta última condición no puede ser controlada por el personal del laboratorio clínico, por lo que la prueba de la actividad antimicrobiana residual es una herramienta que aportará valor agregado al resultado del Urocultivo; desafortunadamente, en la actualidad esta prueba no se realiza de forma rutinaria en la mayoría de los laboratorios.

El Urocultivo permite el aislamiento e identificación del agente patógeno, aunado con el uso de los criterios de KASS y/o de STAMM. Para esta prueba se utiliza comúnmente el agar CLED (Cistina Lactosa Electrolito Deficiente), ya que inhibe el fenómeno de “swarming” en *Proteus spp*, microorganismo causante de ITU, por lo cual se facilita su aislamiento; aunado a lo anterior, se recomienda el uso de un medio de enriquecimiento como el Agar Sangre, EMB o MacConkey, que facilitan el desarrollo de la mayoría de las enterobacterias (Picazo, 2002).

Tras haberse inoculado la muestra en los medios de cultivo se incubará por un periodo de 24 a 48 horas, para detectar la presencia de colonias cuyo análisis es posible, de acuerdo con los criterios de KASS o de STAMM, y evaluar la posible existencia de una ITU; por el contrario, ante la ausencia de crecimiento bacteriano el Urocultivo se considera negativo.

Tabla1: Criterios de KASS y STAMM para evaluación de Urocultivos (Picazo, 2002).

| | |
|--------------------|--|
| Criterios de KASS | Recuento de >100,000 UFC/ml es indicativo de una bacteriuria significativa. |
| Criterios de STAMM | Presencia de sintomatología clínica, leucocituria positiva y el recuento de >1000 UFC/ml., son suficientes para el diagnóstico de una ITU. |

Fuente: Resultados de investigación. Elaboración propia.

En la orina, puede haber restos del fármaco modificado, de cualquier tipo de antibiótico, a la que se denomina actividad antimicrobiana residual (AAR). La AAR permite identificar la presencia de antibióticos en la orina del paciente, a la cual se realiza un Urocultivo. El hallazgo de dichos restos indica la interferencia de éstos en los resultados del Urocultivo, ya que inhiben el crecimiento del agente causal de la ITU y generan falsos negativos que pueden propiciar una recaída.

Como parte del Urocultivo se debe realizar la lectura del sedimento urinario, además de incluir la prueba AAR para detectar la presencia de algún antimicrobiano residual (Sahuanay, 2015); lo anterior evitaría la emisión de resultados falsos negativos cuando el paciente se encuentre cursando una ITU asintomática enmascarada por la presencia de Antibióticos (ALIFAX Holding spa, 2019).

Desafortunadamente, dicha prueba no se realiza de manera rutinaria como parte del Urocultivo, por lo que se podría pensar que resultados negativos se deben a la inhibición del crecimiento antimicrobiano por la presencia de restos de antibióticos.

Objetivo

Aplicación de la actividad antimicrobiana residual en Urocultivos.

Material y métodos

Estudio Observacional, descriptivo, transversal, prospectivo. Se llevó a cabo en la Clínica Universitaria de Salud Reproductiva y Sexual de Universidad Veracruzana. La unidad de estudio se constituyó por muestras de orina para realizar Urocultivo.

Criterios de inclusión: Pacientes masculinos y femeninos que acudieron a realizarse Urocultivo al laboratorio clínico de la Clínica Universitaria de Salud Reproductiva y Sexual de la Universidad Veracruzana.

Criterios de exclusión: Pacientes que se encontraban en tratamiento con antibiótico para cualquier otra infección.

Criterios de eliminación: Urocultivos que no cumplieran con los criterios de KASS o STAMM.

Procedimiento para la obtención de las unidades de estudio:

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia recolectando un total de 30 muestras en el periodo septiembre-octubre de 2019.

Se prepararon agar Mueller Hinton vaciándolos en cajas Petri para su posterior inoculación con una cepa de *Escherichia coli* ATCC 25922 diluida a 0.5 en la escala de McFarland, mediante el método de Kirby Bauer (técnica de difusión en agar).

Se elaboraron discos de papel filtro esterilizándolos por calor húmedo; posteriormente, se impregnaron con orina de cada paciente, y se colocaron sobre el agar previamente inoculado. Se utilizó como control positivo un disco de papel filtro impregnado de orina con residuos de antibiótico, y como control negativo un disco de papel filtro impregnado con agua inyectable estéril y un disco de papel filtro sin impregnar como blanco, para evidenciar que el papel filtro no contenía ningún antimicrobiano.

Resultados

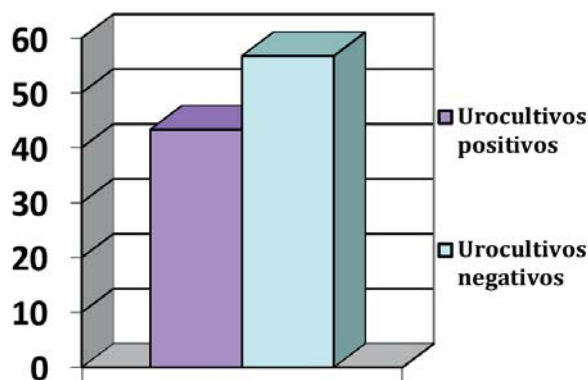
De un total de 30 muestras, el 43.3% mostró un crecimiento positivo.

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de Urocultivos positivos y negativos

| Urocultivo | Núm. de muestras | Porcentaje |
|------------|------------------|------------|
| Positivo | 13 | 43.3 |
| Negativo | 17 | 56.7% |
| TOTAL | 30 | 100% |

Fuente: Resultados de investigación. Elaboración propia.

Gráfica 1. Porcentaje de Urocultivos positivos y negativos



Fuente: Resultados de investigación. Elaboración propia.

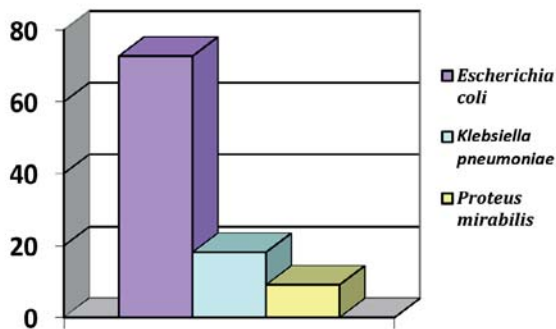
En el 69.3% de los cultivos positivos (9 muestras) se identificó como agente causal *Escherichia coli*; en el 23.0% *Klebsiella pneumoniae* (3 muestras), y en el 7.7 % *Proteus mirabilis* (1 muestra).

Del total de las muestras, un 36.7 % (11 muestras) presentaron una A.A.R. positiva, y el 63.3% restante (19 muestras), una A.A.R. negativa (Tabla 3, Gráfica 2).

Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de AAR positiva y negativa en Urocultivo

| Actividad Antimicrobiana Residual | Núm. de muestras | Porcentaje |
|-----------------------------------|------------------|------------|
| <i>Positiva</i> | 11 | 36.7 % |
| <i>Negativa</i> | 19 | 63.3 % |
| TOTAL | 30 | 100% |

Fuente: Resultados de investigación. Elaboración propia.

Gráfica 2. Porcentaje de muestras con A.A.R. positiva y negativa en Urocultivos

Fuente: Resultados de investigación. Elaboración propia.

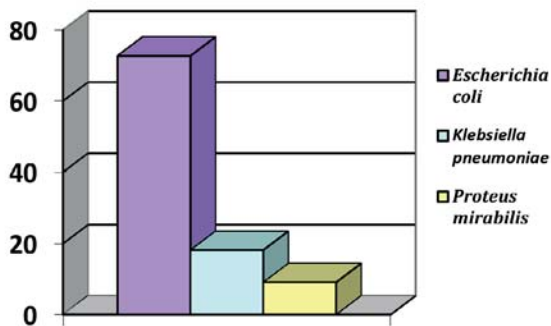
De las muestras con crecimiento positivo en el Urocultivo, se identificó con A.A.R. positiva el 72.7% con *Escherichia coli* (8 muestras), 18.2% con *Klebsiella pneumoniae* (2 muestras) y 9.1 % con *Proteus mirabilis* (1 muestra). Las otras 2 muestras positivas para Urocultivo dieron un resultado negativo para A.A.R. (Tabla 4, Gráfica 3).

Tabla 4. Frecuencia y porcentaje de microorganismos aislados en los Urocultivos con AAR positiva

| Microorganismo aislado | Núm. de muestras | Porcentaje |
|------------------------------|------------------|------------|
| <i>Escherichia coli</i> | 8 | 72.7 % |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2 | 18.2 % |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | 9.1 % |
| TOTAL | 11 | 100% |

Fuente: Resultados de investigación. Elaboración propia.

Gráfica 3. Porcentaje de microorganismos aislados en Urocultivos con A.A.R.



Fuente: Resultados de investigación. Elaboración propia.

En cuanto al género de los pacientes, del total de 30 muestras, 83.3% correspondió a mujeres (25 muestras), y sólo 16.7% a hombres (5 muestras).

De los 25 pacientes del género femenino, 48% dieron positivo para Urocultivo (12 pruebas); en cuanto al género masculino, sólo 1 paciente, que corresponde al 20%, obtuvo un resultado positivo en crecimiento bacteriano.

Discusión

Aunque se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos que abordan esta problemática, no se encontraron estudios semejantes con los cuales pudiéramos comparar los resultados obtenidos

El uso indiscriminado de los antibióticos ha generado el incremento de microorganismos resistentes a los diversos tratamientos antimicrobianos, desencadenando un problema de salud pública. Siendo las infecciones del tracto urinario unas de las principales causas de consulta médica, es necesario considerar el ensayo de Actividad Antimicrobiana Residual (A.A.R.) como una prueba de apoyo para el diagnóstico certero en todos los Urocultivos.

Cabe mencionar que en México se carece de evidencia sobre la realización de pruebas de este tipo en la gran mayoría de los laboratorios; por lo anterior, no se cuenta con un control sobre los resultados de falsos positivos en los Urocultivos, lo que a su vez lleva a la reincidencia de la ITU, misma que deberá ser tratada nuevamente con otro antimicrobiano generando así un círculo vicioso.

Debido al uso e impacto que tiene la prueba de AAR sobre el diagnóstico de infecciones del tracto urinario, ésta debería ser implementada en todos los laboratorios de rutina con la finalidad de descartar resultados falsos negativos; aunque ello significa invertir en los insumos necesarios para desarrollarla, su costo es relativamente bajo comparándolo con el valor agregado que proporciona al diagnóstico. Una situación que probablemente tiene un impacto en el uso de la prueba AAR, es la falta de conocimiento en la técnica para su realización; así mismo, debería ser obligatorio montar dicha prueba en todos y cada uno de los Urocultivos, lo que apoyaría el control de la IVU, así como el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro que, lejos de ayudar a reestablecer el equilibrio en el microbioma urinario, es el primer paso para el desarrollo de resistencia antimicrobiana.

Conclusiones

La realización de esta prueba puede contribuir al control de la problemática actual del uso inadecuado de antibióticos, puesto que un Urocultivo con AAR positiva puede revelar una resistencia antimicrobiana.

La presencia de actividad antimicrobiana residual en Urocultivos puede ser indicativa de la falta del tiempo de espera por parte del paciente para la realización del análisis; es decir, que no esperó los días necesarios sin administración de antibióticos, por lo que en su orina se encuentran residuos de medicamento pudiendo enmascarar una infección urinaria.

Así mismo, al corroborar que la muestra no posee AAR que pueda inhibir el crecimiento del patógeno, se evitará el reporte de Urocultivos falsos negativos. Por otro lado, esta prueba también puede ser de utilidad como control de calidad para las muestras, de tal manera que, si se detecta AAR en alguna, se puede sugerir repetir el Urocultivo después de 10 días, apoyando así el diagnóstico cierto de presencia o ausencia de infección.

Este estudio puede ser el punto de partida para investigaciones posteriores.

Consideraciones éticas

El presente trabajo cumple con los requisitos exigidos por la Ley General de Salud y el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud y se cataloga como investigación Nivel II.- Investigación con riesgo mínimo: estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes de exámenes físicos, psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran la colección de excretas y secreciones externas.

Esta investigación respetó los preceptos éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la Asamblea Mundial de Helsinki de 1964 y la acordada en la asamblea Núm. 64, llevada a cabo en Moderna, Brasil en 2013.

Referencias bibliográficas

- Acero, C. (9 de Noviembre de 2013). Evacion de efectos de atibioticos. <https://cutt.ly/4yjNYS1>
- Alifax Holding spa. (11 de Agosto de 2019). *HB&L - UROQUATTRO*. http://www.medidores.com/pdf/Alifax_HByL.pdf
- Celis, B., Yamile, A., Rubio, Vivian V., Camacho, N., María, M. (20 de Noviembre de 2017). Perspectiva historica del origen evolutivo de la resistencia a antibióticos. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 19(2), 105-117. <https://www.rev.colomb.biote.v19n2.69501>
- Echevarría, Z., Sarmiento, A., Osore, F. (2006). Infección de tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta Medica Peruana*, 23, 26-31. <https://cutt.ly/cyjN93R>
- Katzung, G., Trevor, A., Masters, S. (2010). *Farmacología Básica y Clínica*. McGraw-Hill.
- Kenneth, J., Ryan, C., George, G., (2017). Sherris, Microbiología Médica. En C. G. Kenneth J. Ryan, *Microbiología Médica*. McGraw-Hill.
- Mosquito, S., Ruiz, J., Bauer, J. L., & J. Ochoa, T. (2011). Mecanismos moleculares de Resistencia Antibiótica en Escherichia coli Asociadas a Diarrea. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 28(4), 648-656, <https://cutt.ly/6yjN8PO>
- Organización Mundia de la Salud. (20 de Febrero de 2015). O. M. Salud, Editor Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>
- Patiño, N. (2008). *Farmacología Médica*. México. Editorial Médica Panamericana.

- Pérez, C., Robles, C., (2013). Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana, *Revista Médica*. 4(3), 186-191.
- Picazo, J. (2002). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. España. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- Pino, I. (2007). Producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en cepas de *Acinetobacter baumannii* aisladas en hospitales de la VIIIª Región. Chile. *Revista Chilena de Infectología*, 137-141.
- Sahuanay, B. (2015). *Evaluación del método directo para la identificación y antibiograma de enterobacterias en Urocultivo de pacientes con bacteriuria significativa atendidos en el hospital docente madre niño San Bartolomé 2013-2014*,. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú, <https://cutt.ly/lyjN5CC>, p. 9.
- Serra, V. (Junio de 2017). La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 16(3), 402-419, <https://cutt.ly/YyjMqrG>.
- Wurgafk, D. (2010). Infecciones del Tracto Urinario. *Revista Médica Clínica Condes*. 629-633.



Foto: Freepick