

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA, USO APROPIADO DE ANTIBIÓTICOS Y GERMESNES MÁS COMUNES EN CULTIVO DE ORINA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO ERASMO MEOZ - CÚCUTA.

Carlos Moreno¹, Andrea del Pilar Contreras², Sandra Y. Castro², Jose M. Contreras².

1. Bacteriologo y laboratorista clínico de la Universidad de Santander - sede Cúcuta. Coordinador del laboratorio clínico del Hospital universitario Eramo Meoz

2. Médicos internos de último año de la Universidad de Pamplona - sede Cúcuta

RESUMEN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son un problema grave de salud pública, estas son causadas por una amplia variedad de patógenos, dentro de los cuales se incluyen más comúnmente: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus saprophyticus*, se estima que las infecciones del tracto urinario afectan 150 millones de persona por año en el mundo. **Metodología** estudio fue desarrollado en la ciudad de Cúcuta, Norte de Santander, en el Hospital Universitario Erasmo Meoz en un periodo final comprendido de 2 años. Se obtuvo un total de 11,778 cultivos tomados de muestra de orina entre el 01 de enero del 2019 hasta el 31 de diciembre del 2020. El urocultivo fue tomado de muestra de orina por micción espontánea, sonda uretral u/o punción supra púbica, del total se obtuvo 3,749 fueron positivos. **Objetivo:** Realizar un análisis de las muestras tomadas para urocultivo con el fin de determinar los gérmenes más comunes y la resistencia bacteriana de los mismos. **Resultados:** Los principales germenos aislados y documentados fueron *Escherichia . coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa* y *Proteus mirabilis* en porcentaje se expresan: 57.2%, 10.5%, 6.2% y 4.5% respectivamente. **Conclusión:** El microorganismo más común sigue siendo la E.coli como se evidencia en la literatura mundial, con el paso de los años podemos determinar que la resistencia bacteriana se incrementa, lo que conlleva a menos herramientas farmacológicas para combatir a dichos microorganismos. El cefepime, antimicrobiano de elección en los casos con alta sospecha de infección del tracto urinario por *pseudomona aeruginosa* muestra una tasa de incremento en la resistencia evidenciada en el 14% para el año 2019 y 18% para el 2020.

ABSTRACT

Urinary tract infections (UTIs) are a serious public health problem, they are caused by a wide variety of pathogens, most commonly including: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus saprophyticus*, It is estimated that urinary tract infections affect 150 million people per year in the world. The study methodology was developed in the city of Cúcuta, Norte de Santander, at the Erasmo Meoz University Hospital in a final period of 2 years. A total of 11,778 cultures were obtained from a urine sample between January 1, 2019 and December 31, 2020. The urine culture was taken from a urine sample by spontaneous urination, urethral catheter or / or suprapubic puncture, of the total It was obtained 3,749 were positive. Objective: To carry out an analysis of the samples taken for urine culture in order to determine the most common germs and their bacterial resistance. Results: The main germs isolated and documented were *Escherichia. coli*, *Klebsiella*

pneumoniae, Pseudomona aeruginosa and Proteus mirabilis in percentage are expressed: 57.2%, 10.5%, 6.2% and 4.5% respectively. Conclusion: The most common microorganism is still E.coli, as evidenced in the world literature, over the years we can determine that bacterial resistance increases, which leads to fewer pharmacological tools to combat said microorganisms. Cefepime, the antimicrobial of choice in cases with high suspicion of urinary tract infection due to pseudomonas aeruginosa, shows a rate of increase in resistance evidenced in 14% for 2019 and 18% for 2020.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son un problema grave de salud pública, estas son causadas por una amplia variedad de patógenos, dentro de los cuales se incluyen más comúnmente: Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Enterococcus faecalis y Staphylococcus saprophyticus, se estima que las infecciones del tracto urinario afectan 150 millones de persona por año en el mundo (1). La infección del tracto urinario puede definirse como la existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas (2), clínicamente las ITU se categorizan como complicada y no complicada; los factores de riesgo asociados a presentar ITU de tipo complicada abarcan el género femenino, las infecciones vaginales, las relaciones sexuales, obesidad, susceptibilidad genética, entre otras ¹. Dentro de las presentaciones de ITUs podemos incluir: bacteriuria asintomática, cistitis, infección urinaria asociada a cateterismo, prostatitis y pielonefritis (3).

Las elevadas tasas de infecciones y la creciente resistencia a los antimicrobianos entre los uropatógenos que causan las ITU amenazan con aumentar en gran medida la carga económica de estas infecciones ¹. Estudios de multirresistencia en la región de las Américas reportan hasta un 95% de resistencia en cepas E. coli uropatógenas a, al menos, un antibiótico y 42% de multirresistencia (4). Esto afecta la capacidad directa sobre la utilización de las diferentes terapias utilizadas ya que su mal uso ha generado una resistencia conferida por los microorganismos que son transmitidas a sus especies a través de plásmidos principalmente (5). Ante esta preocupante situación por la que el mundo atraviesa con el fenómeno de multirresistencia antimicrobiana es de vital importancia conocer los principales microorganismos comúnmente aislados en los urocultivos, los diferentes mecanismo de resistencia desarrollados por las bacterias para generar inmunidad contra los diferentes antibióticos usados a diario en las infecciones del tracto urinario en la población que acude al servicio de urgencias en nuestra comunidad, premisa que es utilizado como objetivo principal de nuestra investigación.

METODOLOGÍA

Este estudio fue desarrollado en la ciudad de Cúcuta, Norte de Santander, en el Hospital Universitario Erasmo Meoz en un periodo final comprendido de 2 años. Se diseñó de forma retrospectiva, de tipo observacional y descriptivo, en el que evaluaba los principales gérmenes aislados con su respectivo antibiograma, para lograr una determinación de resistencia bacteriana en los urocultivos realizados en el periodo a estudiar. Este estudio fue aprobado por el comité científico de ética y bioética del Hospital en mención junto con la aprobación de la Universidad de Pamplona sede Cúcuta.

Se obtuvo un total de 11,778 cultivos tomados de muestra de orina entre el 01 de enero del 2019 hasta el 31 de diciembre del 2020. El urocultivo fue tomado de muestra de orina por

micción espontánea, sonda uretral u/o punción supra púbica, del total se obtuvieron un total de 3,767 positivo, los cuales en su totalidad fueron sometidos a estudio. La base de datos fue tomada del laboratorio clínico del Hospital Universitario Erasmo Meoz, previo a permiso y consentimiento por parte del coordinador del mismo.

La prueba de sensibilidad a los antibióticos se desarrolló usando el método de microdilución en caldo de agar de las tarjetas VITEK® 2 AST permiten obtener resultados ATB y la detección de mecanismos de resistencia para cocos Gram positivos, bacilos Gram-negativas y levaduras clínicamente importantes. Valida cada resultado de la prueba de sensibilidad con un perfil fenotipo exacto para la detección del mecanismo de resistencia bacteriana (s), utilizando indicadores codificados por colores.

Los antibióticos incluidos en la prueba de sensibilidad estaban contenidos en discos y corresponden principalmente a: amikacina (AMK), ampicilina (AMP), ampicilina/sulbactam (SAM), aztreonam (ATM), cefazolina (CZO), ceftazidima (CAZ), cefepima (FEP), ceftriaxona (CTX), trimetoprim/sulfametoxazol (SXT), gentamicina (GEN), ciprofloxacina (CIP), imipenem (IMP), meropenem (MEM), entre otros. La principal medida de nuestro estudio era la concentración mínima inhibitoria (CMI) que es la concentración de antibiótico que presente ausencia de crecimiento. Para medir la CMB se debe realizar la prueba de actividad bactericida, que emplea el mismo sistema de dilución en caldo que para medir la sensibilidad (ver tabla 1). Se tabuló la información en la base de datos aportada por el programa Excel del cual se generaron las gráficas y tablas dinámicas para el análisis subsecuente. Se realizó de forma individualizada un análisis comparativo con germen aislado y los antibióticos ya descritos para determinar la resistencia a ellos, se analizaron los antibióticos más utilizados en nuestro medio y que corresponden al tratamiento de la infección de vías urinarias.

RESULTADOS

Mediante el análisis de los datos obtenidos, tabulados e interpretados se obtuvieron los resultados siguientes: se aislaron un total de 3,767 urocultivos positivos, correspondientes a 2319 casos y 1448 en el 2019 y 2020 respectivamente, con respecto al número de microorganismos, se encontró un total de 53 gérmes en los cultivos realizados en el 2019 versus 41 gérmes en el 2020, el resumen de los microorganismos de resumen en la tabla 1, de los cuales se discriminaron 12 patógenos aplicando como criterio de exclusión los gérmes que tenían 20 o menos casos positivos.

Con respecto a los microorganismos más comunes se obtuvo: *Escherichia. Coli* fue el patógeno que más se aisló con un porcentaje de 58.19% y 55.17% en los años 2019 y 2020, siguiendo en jerarquía la *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aureginosa*, *Proteus mirabillis* entre otros, lo cual se evidencia en la tabla 2.

TABLA1

AÑO	MICROORGANISMO												TOTAL
	E. COLI	KLEBSIELLA PNEUMONIAE	PSEUDOMONAS AERUGINOSA	PROTEUS MIRABILIS	CANDIDA ALBICANS	E. CLOECAE	E. FAECALIS	CANDIDA TROPICALIS	KLEBSIELLA OXYTOC A	A. BAUMANNII	S. AUREUS	E. AEROGENES	
2019	1339	260	135	113	81	40	40	32	28	26	23	22	2139
2020	799	136	99	56	71	-	47	33	-	-	-	-	1241

TOTAL	2138	396	234	169	152	40	87	65	28	26	23	22	3380
-------	------	-----	-----	-----	-----	----	----	----	----	----	----	----	------

Escherichia coli

Con respecto a la amikacina se obtuvo que el 0.6 % y 0.4% en el año 2019 y 2020 respectivamente era resistente a dicho fármaco, en la ampicilina se encontraron 1532 cepas de E.coli resistentes en los dos años de estudio, lo que corresponde al 71.65 % de la totalidad. Con respecto a la Ampicilina/Sulbactam se pudo establecer que el 72%, es decir, 1546 casos era resistente a dicho fármaco.

Con respecto a la gentamicina se obtuvo un total de 21%, es decir, 454 cepas de E.coli resistentes a dicho fármaco. El trimetropin/sulfametoxazol obtuvo un 34.8% de resistencia en la totalidad de las cepas aisladas. Cuando hablamos de las cefalosporinas medicamentos ampliamente usados en las infecciones de vías urinarias, podemos observar que se presenta una tasa de resistencia que se correlaciona con su generación siendo en forma ascendente menor resistencia, es decir, la cefalotina de primera generación presentó un 70% de resistencia en todos los aislamientos para este microorganismo; con respecto a la cefuroxima que es una cefalosporina de segunda generación hubo 26% de casos de resistencia, valor muy similar a la ceftriaxona que correspondió a un 25.4% de resistencia; mientras que, el cefepime, de cuarta generación obtuvo un 11% de resistencia en la totalidad de las cepas aisladas y su importancia radica es que es un antibiótico usado de forma intrahospitalaria y sobre todo para infecciones urinarias a repetición.

Klebsiella pneumoniae

En lo que corresponde a la Klebsiella pneumoniae el segundo microorganismo más frecuente en las vías urinarias encontramos que las tasas de resistencia son muy inferiores y que los fármacos que se tuvieron en cuenta para nuestro estudio la totalidad de la cepas tenían sensibilidad para las diferentes terapias expuestas.

Pseudomonas Aeruginosa

Teniendo en cuenta que en el 2020 la pseudomona aeruginosa solo tuvo 99 pacientes con urocultivos positivos, el 48.48 % de estos tuvo resistencia a la gentamicina con CMI >8, seguido del meropenem y ciprofloxacino con un 34.3% del total. En cuanto al 2019, la tasa fue más alta, ya que fueron en total 135 urocultivos positivos, donde fue más alta la tasa de resistencia en ceftazidime con cantidad mínima inhibitoria de >16, que nos arroja un porcentaje de 43.70 %, comparación con los otros grupos de antibióticos. Como mención especial la resistencia de las cepas de pseudomonas aeruginosa aisladas al cefepima fue de un 17.4% en promedio en los años de estudio; lo cual nos permite inferir la utilidad de dicho fármaco como elección en las infecciones de vías urinarias con sospecha de pseudomona spp.

Proteus Mirabilis

En cuanto al Proteus, en el año 2020 se presentaron 56 casos positivos en comparación con el año 2019 que hubo 113 casos, sobre todo con resistencia a cefepima con un CMI >2 en un 87.5% en 2020, y en 2019 resistencia en un 52.21 % de ceftazidime con CMI >2.

TABLA 2: Valores de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cada antibiótico de los 2 gérmenes más comúnmente aislados en los urocultivos positivos. Dentro de los antibióticos evaluados fueron: amikacina (AMK), ampicilina (AMP), ampicilina/sulbactam (SAM), aztreonam (ATM), cefazolina (CZO), ceftazidima (CAZ), cefepima (FEP), ceftriaxona (CTX), trimetoprim/sulfametoxazol (SXT), gentamicina (GEN), ciprofloxacina (CIP).

	ANTIBIÓTICO: RELACIÓN RESISTENCIA BACTERIANA Y CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA (CMI)									
MICROORGANISMO	AMK	AMP	SAM	GEN	CIP	SXT	CZO	CTX	FEP	ATM
<i>Escherichia. Coli</i>	>32	>16	>16/18	>8	>2	>2	>16	8	16	>16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>64	>32	>32	>16	>4	>320	>64	>64	>64	-
<i>Pseudomona Aeruginosa</i>	32	>16	>16	>8	>8	>8	>64	>32	>32	-
<i>Proteus Mirabilis</i>	>2	>16	>16	>2	>1	>8	>16	>16	>16	-

DISCUSION:

En este estudio quisimos identificar los patógenos más frecuentemente aislados en la población adulta a quien se le realiza un urocultivo y así determinar el perfil de resistencia a los mismos con el énfasis en los utilizados frecuentemente en el ámbito intra y extrahospitalario. En nuestro estudio no se hizo diferencia sobre que pacientes eran sintomáticos y asintomático. Es decir, nuestro estudio asume a cualquier persona adulta >18 años que ingresa por sintomatología del tracto urinario, que pueden tener infección de vías urinarias altas o bajas.

La resistencia a los antimicrobianos es un problema de la era actual, el mal uso de los mismo es la razón fundamental por la cual se presente por ende es importante realizar análisis que nos permitan establecer el comportamiento de los principales patógenos que se encuentran muy asociados con las infecciones, en este caso, el tracto urinario. La *Escherichia coli* continua siendo el uropatogeno más común en las infecciones, por ende, es de vital importancia establecer una terapia farmacológica dirigida con el fin de disminuir el riesgo en el desarrollo de resistencia bacteriana. En nuestro estudio destaca que la *Escherichia coli* ocupó el primer con un porcentaje de 57.2% - dato que menciona Nunes et al 2001, con un porcentaje de 70%. Encontramos que la *E. coli* tiene un patrón de resistencia elevado a los antibióticos como la ampicilina/sulbactam en un 72%, cefalotina en un 70%, trimetoprim/sulfatoxazol en un 34.5% de las cepas encontradas lo que infiere que estos fármacos empleados con una elevada proporción quedan fuera del arsenal para el tratamiento de las infecciones urinarias. La ceftriaxona un medicamento empleado intrahospitalario como primera línea en las IVU complicadas se halló una resistencia de 25.4% lo cual puede considerarse aún como herramienta fundamental de batalla en el manejo de las IVU de forma intrahospitalaria.

Se considera que en la población analizada debería contraindicarse el uso de ampicilina de manera empírica para el tratamiento de la infección urinaria, así como también las cefalosporinas de primera generación de forma ambulatoria. En lo que respecta al protocolo institucional para el manejo de la IVU se incluye la ceftriaxona como opción en el manejo, así como también la amikacina puede ser una opción que dado nuestros resultados beneficiaría aún más los resultados.

Con respecto a la *klebsiella pneumoniae* y el *proteus mirabilis* sus índices de sensibilidad son muy alto dejando cualquier tipo de opción farmacológica para su tratamiento. Es importante resaltar que la resistencia a la cefepime en las cepas en las que se aisló *pseudomona*

aeruginosa fue de un 14% lo que nos permite inferir que la resistencia a este fármaco hace menos disponible su uso.

BIBLIOGRAFIA

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: Epidemiology, mechanisms of infection and treatment options [Internet]. Vol. 13, Nature Reviews Microbiology. Nature Publishing Group; 2015 [cited 2021 Mar 22]. p. 269–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25853778/>
2. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico [Internet]. [cited 2021 Mar 22]. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172006000100006
3. Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. In the clinic® urinary tract infection. Vol. 167, Annals of Internal Medicine. American College of Physicians; 2017. p. ITC49–64.
4. Yábar MN, Curi-Pesantes B, Torres Pérez-Iglesias CA, Calderón-Anyosa R, Riveros M, Ochoa TJ. Multiresistance and factors associated with the presence of extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* strains isolated from urine culture. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2017 Oct 1;34(4):660–5.
5. Lee DS, Lee SJ, Choe HS, Giacobbe DR. Community-Acquired Urinary Tract Infection by *Escherichia coli* in the Era of Antibiotic Resistance [Internet]. Vol. 2018, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2018 [cited 2021 Mar 22]. Available from: [/pmc/articles/PMC6178185/](https://pmc/articles/PMC6178185/)