

Prevalencia y resistencia contra antimicrobianos de uropatógenos bacterianos aislados de pacientes pediátricos en Venezuela

Ixora Requena¹, Rosa María Tedesco¹; Orellan Yida Virginia¹, Nilda Rivas¹, Elba Aracelis Padrón¹, Alfredo Yanlli Medermi²

¹ Grupo Bacteriológico Bolívar, Dpto. de Parasitología y Microbiología, Escuela de Ciencias de la Salud “Francisco Battistini Casalta”, Universidad de Oriente. ² Dpto. de Pediatría, complejo Hospitalario Universitario “Ruiz y Páez”, Universidad de Oriente, Venezuela

RESUMEN

Introducción. La infección del tracto urinario (ITU) se reconoce como la segunda causa de infección bacteriana en niños.

Objetivo. Para determinar la etiología y la resistencia contra antimicrobianos de los uropatógenos más frecuentemente aislados en pacientes pediátricos, se llevó a cabo un estudio de tipo prospectivo, no experimental, analítico y de corte transversal.

Materiales y Métodos. La investigación se realizó en el Laboratorio de Diagnóstico Bacteriológico “Dr. Sócrates Medina”, Escuela de Ciencias de la Salud “Francisco Battistini Casalta”, Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, estado Bolívar, Venezuela, de enero de 2007 hasta diciembre de 2010.

Se realizaron urocultivos según la técnica del asa calibrada e identificación mediante métodos convencionales a todas las orinas provenientes de pacientes en edad pediátrica, hospitalizados o ambulatorios, con sintomatología sospechosa de infección urinaria. La susceptibilidad a los antimicrobianos se determinó mediante la técnica de Bauer *et al.* y de resistencia según la CLSI (2010).

Resultados. La ITU se observó con mayor frecuencia en los preescolares (10.83%; n=17/157)

y en los escolares (8.92%; n=14/175). El sexo femenino fue el más afectado, demostrándose diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$). El 57.78% (n=26/45) de los pacientes estaban hospitalizados; mientras que el 42.22% (n=19/45) eran pacientes de la consulta externa o ambulatorios. El motivo de consulta más frecuente fue fiebre y disuria, seguido de fiebre y dolor abdominal. El método de recolección de la muestra de orina que se utilizó con mayor frecuencia fue el de chorro medio (75.56% n=33/45), seguido de la punción suprapúbica (15.56%; n=7/45). El principal patógeno aislado fue *Escherichia coli* (46.81%; n=22/47), seguido de *Proteus mirabilis* (10.64%; n=5/47). En general, *E. coli* mostró una buena sensibilidad frente a las quinolonas (ciprofloxacina/norfloxacina), aminoglucósidos, nitrofurantoína y aztreonam. Sin embargo, expresó una resistencia significativa al trimetoprim sulfametoxazol (36.36%; n=8/22), ampicilina/ácido clavulánico (31.82%; n=7/22). El resto de los bacilos Gram negativos evidenciaron un comportamiento similar, excepto *Enterobacter spp.*, que demostró mayor nivel de resistencia contra los antibióticos citados (45 y 79%). Cabe destacar que cuatro enterobacterias fueron productoras de β -lactamasas de espectro expandido (BLEE), entre ellas: *E. coli* (9.09%;

Autor para correspondencia Dra. Ixora Requena Certad, Prof. Asociado, Dpto. Parasitología y Microbiología, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar. Av. José Méndez, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela. 800-1A. **E-mail:** ixorarequena@gmail.com

Recibido: el 17 de junio de 2013 **Aceptado para publicación:** el 23 de septiembre de 2013

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb132434.pdf>

Requena *et al.*

n=2/22), *C. diversus* (33,33%; n=1/3), *P. aeruginosa* (50%; n=1/2). Estas bacterias fueron aisladas de los pacientes pediátricos hospitalizados.

Conclusión. Se identificó una alta prevalencia de ITU en pacientes pediátricos.

Palabras clave: uropatógenos, ITU, pacientes pediátricos, resistencia contra antimicrobianos

ABSTRACT

Prevalence and antimicrobial resistance of uropathogenic bacterial isolated from pediatric patients in Venezuela

Introduction. Infection of the urinary tract (ITU) is recognized as the second cause of bacterial infection in children.

Objective. To determine the etiology and bacterial resistance of uropathogens that are being found with increasing frequency in pediatric patients, including experimental, analytical and cross sectional efforts.

Materials and Methods. The research was conducted at the Laboratory for Bacteriological Diagnosis "Dr. Socrates Medina", School of Health Sciences "Francisco Battistini Casalta" of the Universidad de Oriente, Bolívar City, Bolívar State, Venezuela, between January 2007 and December 2010. Urine cultures were performed according to the calibrated loop technique, with identification by conventional methods for all urine samples. Patient samples came from inpatient and outpatient pediatric hospital patients with suspected symptoms of urinary tract infections. Antimicrobial susceptibility testing was performed using the techniques of Bauer *et al.* The main mechanisms of resistance were identified according to CLSI (2007) protocols.

Results. UTIs were most frequently observed in preschoolers (11%) and schoolchildren (9%). Females were more affected than males, with significant statistical differences ($p < 0.05$). 58% (n = 26/45) of patients were hospitalized, while

42% (n = 19/45) were patients from the outpatient or ambulatory clinics. The most frequent symptoms causing consultations were fever and dysuria, followed by fever and abdominal pain. Midstream urine sample collection methods were used most frequently (76%, n=33/45), followed by suprapubic aspirations (16%, n=7/45). *Escherichia coli* (47%, n=22/47) was the most frequently identified microbe, followed by *Proteus mirabilis* (11%, n=5/47). In general, *E. coli* infections responded well to quinolones (ciprofloxacin / norfloxacin), and aminoglycosides such as gentamicin, nitrofurantoin and aztreonam. We found significant resistance to trimethoprim sulfamethoxazole (36%), ampicillin sulbactam (36%), and ampicillin/clavulanic acid (32%). The rest of the Gram-negative bacilli showed a similar pattern, except *Enterobacter* spp, who demonstrated higher levels of resistance to antibiotics, (resistance rates ranged from 45%-79%).

Conclusion. Identified a high prevalence of ITU in pediatric patients.

Key words: uropathogens, UTI, pediatric patients, antimicrobial resistance.

INTRODUCCIÓN

Se define infección del tracto urinario (ITU) la colonización, la invasión y la multiplicación, en la vía urinaria de microorganismos patógenos, especialmente bacterias, que habitualmente provienen de la región perineal (vía ascendente), y existe la posibilidad de infección por vía sistémica (vía hematogena) o directa (cirugías urológicas, traumas abdominales, entre otras causas) (1).

Se reconoce como la segunda causa de infección bacteriana en niños. Afecta a pacientes de sexo femenino en todas las edades, a excepción de los primeros 3 meses de vida, período en que predomina en los varones (2-5). En preescolares y escolares, se observa una incidencia de 2% con una clara preponderancia en niñas (6).

Resistencia de uropatógenos de pacientes pediátricos de Venezuela

Aproximadamente; 3% de las niñas prepuberales y 1% de los varones de edad similar han presentado ITU1(7-9).

Las especies uropatógenas más frecuentes son bacilos Gram negativos pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, como *Escherichia coli* (86 a 90%), especies de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Serratia*. Otras especies de importancia son *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos (*S. saprophyticus*, entre otros), estreptococos del grupo B, enterococos, *Candida albicans* y *C. glabrata* (1,3,9,10).

De todos los microorganismos potencialmente uropatógenos, sólo son capaces de producir infección aquellos dotados de propiedades virulentas específicas. El caso que mejor se ha estudiado corresponde a *E. coli*, en la cual se ha demostrado factores de virulencia como la presencia de fimbrias (fimbrias P, S, F1C y S/F1C relacionadas, AFA-I, AFA-III, F1845, fimbrias G) y otras adhesinas (hemaglutinina, adhesinas X y M), existencia de toxinas (hemolisina, factor necrotizante citotóxico, toxina citoletal distensiva, producción de aerobactina, presencia del factor de resistencia al suero, colicina V e islas de patogenicidad) (11-17).

El espectro clínico de la ITU es variable, pudiendo ir desde una bacteriuria asintomática hasta la urosepsis. La sintomatología, quizás, es más específica en la medida en que el niño es mayor y puede verbalizar sus síntomas. Esto debe sensibilizar a los pediatras a sospechar ITU en neonatos y lactantes que se vean enfermos, con o sin fiebre, y que no tengan una causa clara para su compromiso clínico. En todo caso, debe siempre considerarse como una causa por descartar en todo niño febril sin causa aparente (1,3,10,18).

La confirmación del diagnóstico de ITU debe hacerse a través de cultivo de una muestra de orina tomada en condiciones que sean bacteriológicamente confiables. Junto al cultivo, la orina debe valorarse desde un punto de vista

químico y microscópico buscando la presencia de bacterias, proteinuria, leucocituria, piuria o cilindros con inclusiones leucocitarias. La presencia de leucocito esterasa o nitritos es sugerente de ITU y puede ayudar a seleccionar una población en la que se puede iniciar antibioterapia precoz, mientras se espera el resultado del urocultivo (9-10,19), aunque se debe tener presente que pueden haber ITU con análisis citoquímico de orina normal y, por el contrario, pacientes con examen citoquímico alterado con urocultivo negativo (3,10).

En la actualidad, hay consenso de que toda ITU debe ser confirmada por un cultivo de orina y correlacionar la UFC con la toma de la muestra para soportar correctamente el diagnóstico microbiológico de ITU. Un recuento de colonias igual o superior a 1 UFC/ml de orina si la muestra es tomada por punción vesical, 10,000 UFC/ml si es obtenida por cateterismo vesical o superior 100,000 UFC/ml si la muestra es tomada con bolsa recolectora o de la parte media de la micción (segundo chorro) en un niño(1,3,18).

La instauración de un tratamiento precoz resulta fundamental en el pronóstico de los niños con infección del tracto urinario. Por ello, considerando el retraso que implican los estudios microbiológicos, es frecuente tener que recurrir inicialmente a un tratamiento empírico. La elección de antibiótico, vía y pauta de administración va a depender de múltiples factores, entre los que tienen especial importancia la situación clínica del paciente y el patrón regional de resistencia de los uropatógenos (20).

Sin embargo, es preocupante la resistencia, cada vez mayor de los uropatógenos contra los antibióticos que se utilizan para el tratamiento de las ITU, muchas veces de manera empírica. En un estudio reciente, a nivel europeo, se describieron tasas de resistencia en España muy por encima de la media europea (21). En Venezuela, también existe un grave

problema con las altas tasas de resistencias contra antibióticos y es muy importante tener en cuenta algunas consideraciones que lleven a un uso lo más racional posible de estos fármacos. Asimismo, existe una variabilidad importante en cuanto a las tasas de resistencias entre diferentes zonas geográficas y entre datos de población atendida en Atención Primaria o a nivel hospitalario. Todo esto conduce a subrayar la importancia de tener cifras de las resistencias locales en pacientes sin factores de riesgo, que ayuden a decidir qué antibiótico utilizar de manera empírica en cada caso. Con base en ello, se realizó la siguiente investigación para determinar la prevalencia y la resistencia a antimicrobianos de uropatógenos bacterianos aislados de pacientes pediátricos en Venezuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Esta investigación fue de tipo prospectiva. Se realizó en el Laboratorio de Diagnóstico Bacteriológico “Sócrates Medina”, adscrito al Departamento de Parasitología y Microbiología de la Escuela de Ciencias de la Salud “Francisco Battistini Casalta”, de la Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, estado Bolívar, Venezuela, entre enero de 2007 hasta diciembre de 2010.

Se analizaron todas las muestras de orina de pacientes menores de 12 años de edad, hospitalizados o de consulta ambulatoria, con sintomatología urinaria.

A cada muestra de orina se le aplicó las técnicas convencionales de procesamiento, como coloración de Gram y siembra mediante el método del asa calibrada e identificación bioquímica (22); además de pruebas de susceptibilidad mediante la técnica de Bauer *et al* (23), siguiendo los lineamientos de la CLSI 2010 (24).

La infección del tracto urinario se interpretó según el cuadro clínico del paciente, el método de recolección de la muestra de orina, los hallazgos del sedimento urinario y el tipo de bacteria identificada (25-26). Los

datos se obtuvieron de la revisión de los Libros de Registros del Laboratorio de Diagnóstico Bacteriológico “Sócrates Medina” y de la historia clínica del paciente. La interpretación microbiológica del urocultivo se realizó según lo recomendado por Cavagnaro (3):

- Un recuento de más de 100,000 UFC/ml de orina, si el método de recolección fue por chorro medio
- un recuento de 1,000 UFC/ml de orina, si el método de recolección fue cateterización transitoria
- presencia de más de 10,000 UFC/ml de orina, en pacientes con sonda permanente y sedimento urinario patológico
- cualquier recuento obtenido si el método de recolección fue por punción suprapúbica.

Recolección de los datos. Se diseñó un instrumento de recolección de datos, en el cual se vaciaron los datos clínicos, epidemiológicos y bacteriológicos de cada paciente con sospecha de infección urinaria, obtenidos de la historia clínica de los mismos y del libro de registro de resultados de urocultivo. Se incluyeron identificación del paciente, sexo, edad, dirección, servicio donde estaba hospitalizado o si provenía de la consulta externa, antecedentes personales, método de recolección de la orina, resultados del sedimento de orina (leucocituria positiva o negativa), número de colonias bacterianas por ml de orina y si se obtuvo un cultivo monomicrobiano o polimicrobiano. Además, se anotaron los resultados de la susceptibilidad a antimicrobianos de las cepas aisladas, clasificada en sensible, sensibilidad intermedia o resistente, según lo interpretado en las tablas del CLSI (24). Los antibióticos ensayados fueron: ampicilina (10µg), ampicilina/ácido clavulánico (20/10µg), ampicilina/sulbactam (10/10µg), piperacilina/tazobactam (100/10µg), cefalotina (30µg), cefotaxima (30µg), ceftriaxona (30µg), ceftazidima (30µg), cefepima (30µg), imipenem

Resistencia de uropatógenos de pacientes pediátricos de Venezuela

(10µg), meropenem (10µg), amikacina (30µg), gentamicina (10µg), ciprofloxacina (5 µg), ácido nalidíxico (30µg), trimetoprim-sulfametoxazol (1.25/23.75µg), aztreonam (30µg).

Análisis estadístico. La presentación de los datos se realizó mediante la distribución en cuadros simples, según las variables señaladas en la recolección de datos de la investigación. Los datos clínicos, epidemiológicos y bacteriológicos de los pacientes con ITU fueron analizados mediante el programa SPSS para Windows versión 11.0. Los datos de la susceptibilidad bacteriana fueron analizados utilizando el Software Whonet, versión 5 para Windows27. Para la comparación de los resultados, se aplicó la prueba de Ji-cuadrado, con un margen de seguridad de 95%.

RESULTADOS

Para el período en estudio se procesaron 175 urocultivos del mismo número de pacientes. Se identificaron cultivos positivos (25.71%; n=45/175), negativos (64%; n=112/175) y contaminados (10.29%; n=18/175).

La edad media de los pacientes fue de 5 años y una desviación estándar de 4.6 años. La ITU se observó con mayor frecuencia en los preescolares (10.83%; n=17/157) y en los escolares (8.92%; n=14/175) (**Cuadro 1**). El sexo femenino fue el más afectado sobre el masculino, demostrándose diferencias

estadísticas significativas ($\chi^2 = 1.90$ p < 005). El motivo de consulta más frecuente son fiebre y disuria, seguido de fiebre y dolor abdominal (**Cuadro 2**). En su mayoría, los pacientes estaban hospitalizados (57.78%; n=26/45); otros eran pacientes de la consulta externa o ambulatorios (42.22%; n= 19/45).

El método de recolección de la muestra de orina que se utilizó con mayor frecuencia fue el de chorro medio (75.56%; n=33/45) seguido de la punción suprapúbica (15.56%; n=7/45). La principal bacteria aislada fue *E. coli* (46.81%; n=22/47), seguido de *P. mirabilis* (10.64%; n=5/47) (**Cuadro 3**).

En general, *E. coli* y la mayoría de los Gram negativos mostraron una buena sensibilidad frente a las quinolonas, aminoglucósidos, nitrofurantoína y aztreonam. Sin embargo, expresó una resistencia significativa contra trimetoprim/sulfametoxazol (36.36%; n= 8/22); ampicilina / sulbactam (36.36%; n= 8/22); ampicilina/ácido clavulánico (31.82%; n=7/22). *Enterobacter* spp. demostró mayor nivel de resistencia contra los antibióticos citados, en cifras que oscilan entre 45 y 79% (**Cuadro 4**). Cabe destacar que cuatro enterobacterias fueron productoras de β -lactamasas de espectro expandido (BLEE), entre ellas *E. coli* (9.09%; n=2/22), *C. diversus* (33.33%; n=1/3), *P. aeruginosa* (50%; n=1/2). Estas bacterias fueron aisladas de los pacientes pediátricos hospitalizados.

DISCUSIÓN

La ITU es un problema frecuente de la práctica clínica pediátrica y se encuentra actualmente en un momento de profunda revisión de algunos conceptos que hasta hace pocos años se suponían incontestables (28-29). Para el período en estudio se procesaron 175 urocultivos, 45 de los cuales fueron positivos (25.71%), 112 (64%) fueron negativos y 18 (10.29%) fueron considerados como muestra contaminada. En el caso de las muestras positivas, estos resultados coinciden con los informados por Riccabona(30).

Cuadro 1.
Pacientes pediátricos con o sin ITU según edad, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, enero 2007-diciembre 2010

| Grupos de edad (años) | ITU | | | | Total | |
|-----------------------|---------------|-------|--------------|-------|-------|--------|
| | PRESENTE n | % | AUSENTE n | % | n | % |
| Lactante | 7 | 4.46 | 12 | 7.64 | 19.00 | 12.11 |
| Menor Lactante | 7 | 4.46 | 15 | 9.55 | 22.00 | 14.01 |
| Mayor Preescolar | 17 | 10.83 | 41 | 26.11 | 58.00 | 36.94 |
| Escolar | 14 | 8.92 | 44 | 28.03 | 58.00 | 36.94 |
| Total | 45 | 28.66 | 112 | 71.34 | 157 | 100.00 |

Muestras Contaminadas: n= 18; (64,00%)

Cuadro 2
Pacientes pediátricos con o infección urinaria según motivo de consulta, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, enero 2007-diciembre 2010

| Motivo de Consulta | Pacientes con ITU | | Pacientes sin ITU | | χ^2 |
|---|-------------------|-------|-------------------|------|------------------------------|
| | Nº | % | Nº | % | |
| | | | (112/157) | | |
| Fiebre y disuria | 36 | 80,0 | 11 | 9,82 | $\chi^2= 75,38$; $p < 0,05$ |
| Fiebre y dolor abdominal | 21 | 46,67 | 8 | 7,14 | $\chi^2= 33,30$; $p < 0,05$ |
| Síndrome Febril Prolongado | 15 | 3,33 | 10 | 8,93 | $\chi^2= 14,28$; $p < 0,05$ |
| Leucemia mielocítica aguda | 0 | 0 | 1 | 0,89 | 0 |
| Leucemia linfocítica aguda | 0 | 0 | 1 | 0,89 | 0 |
| Litiasis Renal | 0 | 0 | 3 | 1,91 | 0 |
| Leucemia Linfocítica Aguda más varicela | 0 | 0 | 1 | 0,89 | 0 |
| Síndrome Nefrótico | 0 | 0 | 4 | 2,55 | 0 |
| Anemia Drepanocítica | 0 | 0 | 1 | 0,89 | 0 |
| Tratamiento previo con antibiótico | 3 | 6,67 | 10 | 6,37 | $p > 0,05$ |
| Epilepsia | 0 | 0 | 1 | 0,89 | 0 |
| Acidosis Tubular Aguda | 1 | 2,22 | 1 | 0,89 | $p > 0,05$ |
| Vejiga Neurogénica | 1 | 2,22 | 0 | 0 | 0 |
| Cardiopatía Congénita | 1 | 2,22 | 0 | 0 | 0 |
| Control | 1 | 2,22 | 3 | 1,91 | $p > 0,05$ |
| Sonda Vesical | 1 | 2,22 | 0 | 0 | 0 |
| Un Solo Riñón | 0 | 0 | 1 | 0,89 | 0 |
| Fractura del Brazo Derecho | 0 | 0 | 1 | 0,89 | 0 |
| Atrofia Renal | 0 | 0 | 1 | 0,89 | 0 |
| Postoperatorio (Apendicitis) | 1 | 2,22 | 0 | 0 | 0 |
| ITU previa | 3 | 6,67 | 4 | 3,57 | $p > 0,05$ |

Resistencia de uropatógenos de pacientes pediátricos de Venezuela

Cuadro 3
Etiología bacteriana de la ITU en pacientes
pediátricos, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar,
enero 2007-diciembre 2010

| MICROORGANISMO | Nº | % |
|------------------------------------|------------|---------------|
| <i>Escherichia coli</i> | | 46,81 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 22 | 10,64 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 5 | 6,38 |
| <i>Citrobacter diversus</i> | 3 | 6,38 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 3 | 6,38 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 3 | 4,26 |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | 2 | 4,26 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | 2 | 4,26 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2 | 2,13 |
| <i>Staphylococcus simulans</i> | 1 | 2,13 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 | 2,13 |
| <i>Staphylococcus cohnii</i> | 1 | 2,13 |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 1 | 2,13 |
| Total | 47* | 100,00 |

* En un paciente con leucemia linfoblástica aguda se aislaron dos gérmenes.

Sin embargo, al compararlo con las cifras de muestras contaminadas, en este estudio se describe una cifra menor.

Estos autores describen que el riesgo de contaminación difiere marcadamente según el método de toma de muestra, el uso de bolsas recolectoras, pacientes varones mayores de 1 año de edad y prueba de esterasa leucocitaria negativa. Por ello, habría que tomar en cuenta estas variables en futuros estudios. Es importante destacar que las muestras contaminadas se observaron con mayor frecuencia en los niños de procedencia ambulatoria, lo que pudiera ser explicado por una incorrecta descripción de cómo tomar la muestra de orina, inadecuado transporte de la muestra de orina al laboratorio o incumplimiento de los estándares de calidad en el laboratorio de microbiología.

Uno de los temas más controvertidos en la ITU pediátrica es el método de recogida de la orina para cultivo (31). En el período neonatal se considera que la punción vesical es la técnica de

elección, debido a su esterilidad, y se considera significativo cualquier crecimiento bacteriano (32). El sondaje o cateterismo vesical sería la segunda opción, porque con él se ha detectado un mayor riesgo de contaminación (33). En esta investigación, el método frecuentemente empleado para la toma de la muestra fue la recogida en la mitad del chorro miccional en niños continentes y por punción suprapúbica o por cateterismo vesical, sobre todo en lactantes. Estos resultados coinciden con lo expresado por otros autores (30,34).

El sexo tiene un importante papel en esta enfermedad, si se toma en cuenta que aunque durante los tres primeros meses de vida el riesgo es mayor para los varones, por encima de esta edad, las niñas se hallan mucho más expuestas a desarrollar IU sintomáticas, hasta el punto de que durante los primeros seis años la prevalencia en ellas alcanza el 6%, en tanto que es de 1.8 % en niños 28.35. En esta investigación, la ITU fue más frecuente en el sexo femenino, coincidiendo con lo antes expuesto.

El diagnóstico correcto de la infección urinaria permite reducir la morbilidad y las secuelas asociadas a esta infección, adoptar una pauta terapéutica correcta y guiar los estudios diagnósticos de imagen para valorar la morfología y función renal, así como la detección de una posible enfermedad urológica subyacente asociada a la infección (32,36). El infradiagnóstico conlleva un mayor riesgo de daño renal y el sobrediagnóstico a un tratamiento inútil y a la realización de pruebas innecesarias, molestas y costosas (32). En este estudio, se identificaron algunos motivos de consulta que, aunque no fueron estadísticamente significativos, se deben tomar en cuenta al momento de evitar complicaciones en los niños afectados de ITU. Ellos son litiasis renal, síndrome nefrótico, vejiga neurogénica, acidosis tubular aguda, entre otros.

Se han realizado muchos trabajos que estudian la temperatura como variable clínica que permita diagnosticar la localización de la

Cuadro 4
Bacteria gram negativas a uno o más antibióticos aisladas de pacientes pediátricos con ITU, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, enero 2007-diciembre 2010

| Antibió-ticos | Resistencia Antibiótica (n/%) | | | | | | | |
|---------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| | <i>E. coli</i> (n=22) | <i>P. mirabilis</i> (n=5) | <i>C. diversus</i> (n=3) | <i>E. aerogenes</i> (n=3) | <i>E. cloacae</i> (n=2) | <i>P. aeruginosa</i> (n=2) | <i>P. vulgaris</i> (n=2) | <i>K. pneumoniae</i> (n=1) |
| AM | 5/22,73% | 0/0% | 0/0% | -* | -* | -* | - | -* |
| AMC | 7/31,82% | 0/0% | 1/3,33% | -* | -* | -* | 1/50% | 1/100% |
| TZP | 0/0% | 0/0% | - | - | - | - | - | 0/0% |
| SXT | 8/36,36% | 2/40,00% | 1/3,33% | 2/66,67% | 2/100% | -* | 1/50% | 1/100% |
| CF | 4/18,18% | 0/0% | - | -* | -* | -* | - | - |
| FOX | 1/4,55% | 0/0% | 0/0% | 2/66,67% | 2/100% | -* | - | 1/100% |
| CAZ | 2/9,09% | 0/0% | - | - | 1/50% | 1/50% | - | - |
| SAM | 8/36,36% | 0/0% | 1/3,33% | 2/66,67% | 1/50% | -* | - | - |
| FEP | 2/9,09% | 0/0% | 0/0% | 2/66,67% | 0/0% | 1/50% | - | 1/100% |
| GM | 2/9,09% | 0/0% | 0/0% | 3/100% | 1/50% | 1/50% | - | 1/100% |
| AK | 2/9,09% | 0/0% | 0/0% | 2/66,67% | 0/0% | - | 1/50% | - |
| NF | 1/4,55% | - | - | - | - | - | - | - |
| CIP | 6/27,27% | 0/0% | 0/0% | 2/66,67% | 0/0% | 0/0% | 1/50% | - |
| ATM | 3/13,64% | 0/0% | 0/0% | 2/66,67% | 1/50% | - | - | 1/100% |
| IMI | 0/0% | 0/0% | 0/0% | 0/0% | 0/0% | - | 0/0% | 0/0% |
| MER | 0/0% | 0/0% | 0/0% | 0/0% | 0/0% | - | 0/0% | 0/0% |

AMP: ampicilina, AMC: ampicilina/ácido clavulánico, PTZ: piperacilina/tazobactam, SXT: trimetoprim/sulfametoxazol, CF: cefalotina, FOX: cefotaxima, CAZ: ceftazidima, SAM: ampicilina/sulbactam, FEP: cefepima, GM: gentamicina, AK: amikacina, CIP: ciprofloxacina, ATM: aztreonam, IMI: imipenem, MER: meropenem * : tiene resistencia natural a ese antibiótico

ITU (37-38). Sin embargo, los resultados no han sido concluyentes. Finalmente, una publicación estudió conjuntamente la existencia de síntomas clínicos o de hallazgos positivos en las variables de laboratorio; en este caso, la sensibilidad encontrada fue muy elevada (98%), pero la especificidad muy baja (33%) (39). Quizás, las diferencias se deban a que los criterios de selección de los pacientes fueron muy diferentes y la metodología no se describe claramente como para poder extraer conclusiones. Algunos autores

sugieren considerar la fiebre como marcador de ITU de alto riesgo, lo que permitiría seleccionar y tratar correctamente la mayoría de estas infecciones (39).

Basado en lo anterior, en esta investigación se demostró que la fiebre, bien sea sola o acompañada de disuria o dolor abdominal, fue una variable estadísticamente significativa ($p>0.05$) para establecer el diagnóstico clínico de ITU en los niños evaluados.

El agente etiológico aislado con mayor

Resistencia de uropatógenos de pacientes pediátricos de Venezuela

frecuencia fue *E. coli* (81.1 %), dato común en la totalidad de las publicaciones revisadas, aunque con tasas muy variables de unas a otras (34,40,41). *E. coli* junto a *Proteus* sp. y *E. faecalis* constituyen el 90% de los agentes causales de ITU, tal como lo expresan varios autores (30,34), por lo que su patrón de sensibilidad determinará habitualmente la elección terapéutica empírica.

La exposición previa a antibióticos, el antecedente de hospitalización y la existencia de anomalías urinarias incrementan la probabilidad de que otros microorganismos, como *P. mirabilis*, *K. sp.* o *P. aeruginosa*, sean los agentes responsables de ITU, tal que como se demostró en esta investigación, en niños con enfermedades de base como acidosis tubular aguda, vejiga neurogénica, cardiopatía congénita e ITU previa.

El abordaje terapéutico empírico racional de las IU descansa en el conocimiento de las principales bacterias protagonistas, de una correcta información sobre los antibióticos que actúan *in vitro* sobre ellas (28,42), así como de las posibles resistencias (43,44).

Al valorar la resistencia contra los fármacos de administración, preferentemente oral, la mayoría de las bacterias implicadas presentaron una sensibilidad mayor de 80% para amoxicilina-clavulánico y cefixima. Diversos estudios muestran la eficacia de cefixima, incluso, en pautas de pielonefritis aguda (45). Cefotaxima y gentamicina, los antibióticos de administración parenteral más utilizados en nuestro medio, tienen una eficacia elevada, con menor porcentaje de resistencias en el caso de la cefotaxima. Este perfil es, en general, similar al obtenido en otros estudios (34,39).

La eficacia de amoxicilina/ácido clavulánico en las ITU se ha mantenido estable, a pesar de su uso generalizado como tratamiento en muchas infecciones pediátricas; si bien es ligeramente menos eficaz que los otros antibióticos por vía oral, cubre la posibilidad de un enterococo como agente etiológico, especialmente en niños pequeños.

Se ha comunicado en los últimos años (46) un aumento de la resistencia de *E. coli*, principalmente, contra ampicilina, cefalosporinas de primera generación y trimetoprim/sulfametoxazol, por lo que no se utilizan como tratamiento inicial. En esta investigación se observó una ligera mejoría de las cifras de resistencia de *E. coli* contra trimetoprim/sulfametoxazol, aunque sin alcanzar un nivel suficiente para ser de utilidad como terapia de primera línea, coincidiendo con lo expresado por otros autores (47-48).

Analizando el espectro de sensibilidades de los fármacos, se comprobó que los Gram negativos distintos a *E. coli* son más resistentes a todos los antibióticos analizados, salvo la ampicilina, que presentó una alta resistencia en ambos grupos, coincidiendo con otros autores (29).

Los datos disponibles sobre fluoroquinolonas, de series de aislamientos de población general y alguna pediátrica, sugieren que se ha producido un importante aumento de la resistencia de *E. coli* y de otros Gram negativos contra ciprofloxacina y otras fluoroquinolonas. No obstante, a pesar de que se está extendiendo el uso de estos antimicrobianos en la infancia, por el momento ha quedado limitado al tratamiento de ITU complicadas, dirigido por cultivo y antibiograma (31). En esta investigación, las cifras de resistencia contra las fluorquinolonas se mantienen dentro de lo descrito por otros autores (31,47).

K. pneumoniae presenta resistencia natural contra ampicilina, manteniendo una alta sensibilidad a otros antibióticos habitualmente activos frente a ella. La aparición de cepas de *Klebsiella* productoras de betalactamasas de espectro amplio, puede explicar que algunas series, fundamentalmente con casuística hospitalaria, muestren un descenso importante de la sensibilidad a cefalosporinas (47). *P. aeruginosa* mantiene una buena sensibilidad a carbapenémicos (imipenem y meropenem), piperacilina-tazobactam, ceftazidima y

amikacina, mientras que ha descendido algo para ciprofloxacino y gentamicina.

En este estudio, se identificaron cuatro enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro expandido (BLEE): *E. coli* (n=2), *C. diversus* (n=1), *P. aeruginosa* (n=1). El mecanismo de acción es una lisis de las moléculas de oximino β -lactámicos. En este caso, se encuentra frecuentemente un perfil de sensibilidad a cefotetan y resistencia contra ceftazidima y aztreonam. Hasta el momento, el principal manejo que se da a este tipo de pacientes es el uso de imipenem o meropenem, pero desafortunadamente existen cepas que ya están desarrollando resistencia contra los carbapenemos (47,49).

Varios investigadores han estudiado los factores de riesgo para padecer ITU por *E. coli*, productoras de BLEE, en pacientes no hospitalizados, entre los que destacan diabetes mellitus, hospitalizaciones previas, ITU recurrentes y uso previo de quinolonas (50). Aunque no está totalmente definido, se podría afirmar que también pudiera influir en el aumento de estas cepas en la comunidad la ingesta de ciertos productos alimenticios, como los de origen animal (51).

En conclusión, el perfil bacteriológico de los uropatógenos y su patrón de sensibilidad a los antimicrobianos mostraron escasa variabilidad a lo largo del período de tiempo evaluado y los datos obtenidos son similares a otros estudios del ámbito nacional e internacional. Es necesario continuar con un uso racional de los antibióticos en función de los antibiogramas locales para lograr la máxima eficacia en el tratamiento de las infecciones urinarias pediátricas.

REFERENCIAS

1. **Salas P, Álvarez E, Saieh C.** Pautas de diagnóstico y tratamiento en infección urinaria en niños. Documento de la Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr.* 2003 Jun; (3): 311-4.
2. **Zore JJ, Kiddoo DA, Shaw KN.** Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Abr; 18: 417-22.
3. **Cavagnaro F.** Infección urinaria en la infancia. *Rev Chil Infect.* 2005 Jun; 22 (2): 161-8.
4. **Heffner VA, Gorelick MH.** Pediatric urinary tract infection. *Clin Ped Emerg Med.* 2008 Dic; 9: 9233-7
5. **Hoberman A, Charron M, Hickey R, Baskin M, Kearney D, Wald E.** Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *N Engl J Med.* 2003 Ene; 348: 195-202.
6. **Rushton HG.** Urinary tract infections in children. Epidemiology, evaluation and management. *Pediatr Clin North Am.* 1997 Oct; 44: 1133-69.
7. **Riccabona M.** Urinary tract infections in children. *Curr Opin Urol.* 2003 Ene; 13: 59-62.
8. **Schlager T.** Urinary tract infections in infants and children. *Infect Dis Clin North Am.* 2003 Oct; 17: 353-65.
9. **Ma J, Shortliffe L.** Urinary tract infection in children: etiology and epidemiology. *Urol Clin North Am.* 2004 Mar; 31: 517-526.
10. **Sociedad Chilena de Infectología.** Comité de Microbiología Clínica. Recomendaciones para el diagnóstico microbiológico de la infección urinaria. *Rev Chil Infect.* 2001 Jun; 18: 57-63.
11. **Holden N, Totsika M, Dixon L, Catherwood K, Gally D.** Regulation of P-Fimbrial Phase Variation Frequencies in *Escherichia coli* CFT073. *Infect. Immun.* 2007 Abr; 75(7): 3325-34
12. **Kölsjalg S, Truusalu K, Vainumäe I, Stsepetova J, Sepp E, Mikelsaar M.** Persistence of *Escherichia coli* Clones and Phenotypic and Genotypic Antibiotic Resistance in Recurrent Urinary Tract Infections in Childhood. *J. Clin. Microbiol.* 2009 Ene; 47(1): 99-105
13. **Totsika M, Moriel D, Idris A, Rogers B, Wurpel D, Phan M, et al.** Uropathogenic *Escherichia coli* mediated urinary tract infection. *Curr Drug Targets.* 2012 Oct; 13(11):1386-99.
14. **Hasan R, Pawelczyk E, Urvil P, Venkatarajan M, Goluszko P, Kur J, et al.** Structure-function analysis of decay-accelerating factor: identification of residues important for binding of the *Escherichia coli* Dr-adhesin and complement regulation. *Infect Immun.* 2002 Ago; 70:4485-93.
15. **Schwan W.** Regulation of fim genes in uropathogenic *Escherichia coli*. *World J Clin Infect Dis.* 2011 Dic; 30(1): 17-25.
16. **Aberg A, Shingler V, Balsalobre C.** (p)ppGpp regulates type 1 fimbriation of *Escherichia coli* by modulating the expression of the site-specific recombinase FimB. *Mol Microbiol.* 2006 Jun; 60: 1520-33.

Resistencia de uropatógenos de pacientes pediátricos de Venezuela

17. **Wullt B, Bergsten G, Samuelsson M, Gebretsadik N, Hull R, Svanborg C.** The Role of P Fimbriae for Colonization and Host Response Induction in the Human Urinary Tract. *J. Infect. Dis.* 2001 Ene; 183: S43-6.
18. **American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management.** The diagnosis and management of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics.* 2011 Sept; 128(3): 749-70.
19. **Karacan C, Erkek N, Senel S, Akin S, Catli G, Tavil B.** Evaluation of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in children. *Med Princ Pract.* 2010 Mar; 19(3):188-91
20. **Ochoa C, Brezmes M.** Tratamiento antibiótico recomendado en episodios de infección urinaria. *An Pediatr.* 2007 Jul; 67(5):485-497.
21. **de Cueto M.** Diagnóstico microbiológico de la infección del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005 Sept; 23(Supl. 4):9-14.
22. **Sobel J & Kaye D.** Urinary tract infection. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. P. 957-85.
23. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-second informational supplement M100-S22. 2012.
24. **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).** Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Fourteenth Informational Supplement M100-S14; 2010.
25. **Pigrau C.** Infección del tracto urinario. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona (España): Salvat Edit; 2013.
26. **Stamm WE.** Urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2003 Abr; 17: 1-471.
27. **WHONET.** Sistema internacional de vigilancia de la resistencia. Organización Mundial de la Salud. [En Línea]. 2005. Disponible en: <http://www.Whonet.paho.org>.
28. **Málaga S.** Evidencias científicas en la infección urinaria. *An Pediatr.* 2007 Nov; 67: 431-34.
29. **Fernández M, Solís G, Málaga S, Fernández E, Menéndez C, Fernández J, et al.** Comparación temporal y bacteriológica de la infección urinaria neonatal. *An Pediatr.* 2008 Dic; 69(6):526-32.
30. **Riccabona M.** Urinary tract infection in children. *Curr Opin Urol.* 2003 Ene; 13: 59-62.
31. **Ochoa Sangrador C, Brezmes Valdivieso M,** Grupo Investigador del Proyecto “Estudio de la Variabilidad e Idoneidad del Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia”. Métodos para la recogida de muestras de orina para urocultivo y perfil urinario. *An Pediatr (Barc).* 2007 Nov; 67 (5): 442-49.
32. **Zorc J, Kiddoo A, Shaw M.** Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Abr; 18:417-22.
33. **Smith G.** Management of urinary tract infection. *Curr Paediatr.* 2004 Jul; 14: 556-62.
34. **Pardo R, Morán M, Fernández E, Díaz E, Villar M, Otero L.** Estudio comparativo de las infecciones urinarias en un área sanitaria (1992-2006). *Bol Pediatr.* 2008 Oct; 48: 271-75.
35. **Whiting P, Westwood M, Bojke L, Palmer S, Richardson G, Cooper J, et al.** Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: A systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2006 Oct; 10: 1-17.
36. **American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Urinary Tract Infection.** Diagnosis and management of an initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics.* 2011 Sept; 128: e749-70.
37. **Hellerstein S. Acute urinary tract infection: evaluation and treatment.** *Curr Opin Pediatr.* 2006 Abr; 18:134-38.
38. **Shaikh N, Morone N, Bost J, Farrell M.** Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Abr; 27(4): 302-08.
39. **Molina J, Ochoa S.** Criterios de ingreso hospitalario en las infecciones urinarias. *An Pediatr (Barc).* 2007 Nov; 67(5): 469-77.
40. **Castaño I, González C, Buitrago Z, De Rovetto C.** Etiología y sensibilidad bacteriana en infección urinaria en niños. Hospital Infantil Club Noel y Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia. *Colombia Médica.* 2007 Abr ;38:100-6.
41. **Ochoa C, Eiros J, Pérez C, Inglada L.** Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioterap.* 2005 Jun; 18: 124-35.
42. **Puñales Medel I, Monzote López A, Torres Amaro G, Hernández Robledo E.** Etiología bacteriana de la infección urinaria en niños. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2012 Dic; 28(4): 620-29.
43. **Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J.** Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child.* 2003 Mar; 88: 215-18.
44. **Andreu A, Alós J, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García-Rodríguez J,** Grupo Cooperativo Español

para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005 Ene; 23: 4-9.

45. **Newman TB.** The New American Academy of Pediatrics Urinary Tract Infection Guideline. *Pediatrics.* 2011 Sept;128: 572-75.
46. **Eiros J, Ochoa C, Grupo Investigador del Proyecto** Estudio de la variabilidad e idoneidad del manejo diagnóstico y terapéutico de las infecciones del tracto urinario en la infancia. Perfil etiológico de las infecciones urinarias y patrón de sensibilidad de los uropatógenos. *An Pediatr (Barc).* 2007 Nov; 67: 461-68.
47. **Bours P, Polak R, Hoepelman A, Delgado E, Jarquin A, Matute A.** Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines. *Int J Infect Dis.* 2010 Sep; 14(9): 770-4.
48. **Pérez C, Ochoa C,** Grupo Investigador del Proyecto. Indicaciones de la profilaxis antibiótica en la infección urinaria. *An Pediatr (Barc).* 2007 Jun; 67: 478-84.
49. **Morales R.** Terapia de bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido. *Rev Chil Infect.* 2003 Oct; 20 (Supl 1): S24 -7.