UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA
CARRERA DE BIOQUIMICA

RECOPILACION Y ANÁLISIS DE DATOS DE PATOGENOS AISLADOS EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO DETECTADOS MEDIANTE CULTIVO BACTERIOLÓGICO, REALIZADOS EN NIÑOS MENORES A 14 AÑOS, QUE ACUDIERON AL HOSPITAL DEL NIÑO "DR. OVIDIO ALIAGA URIA" DE LA CIUDAD DE LA PAZ – BOLIVIA, DURANTE ENERO A AGOSTO DE 2009

Elaborado por:

Vera Boyán Pamela Lourdes

Asesora:

Loretta Durán Arias Msc.

Tesina para optar al titulo de Licenciatura en Bioquímica

La Paz – Bolivia
2010

RESUMEN 1

I. INTRODUCCION 2

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 2

A. JUSTIFICACIÓN. 2

III. OBJETIVOS 4

A. OBJETIVO GENERAL. 4

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 5

IV. DISEÑO TEÓRICO 5

A. MARCO REFERENCIAL 5

1. MODELO TEÓRICO 5

2. ANTECEDENTES 6

3. DESCRIPCIÓN DEL ÁMBITO DE ESTUDIO 7

B. MARCO TEÓRICO 7

1. Definición 7

2. Etiología de la infección urinaria 9

3. Etiopatogenia 9

4. Vías de Acceso 10

5. Gérmenes causales 12

a. Enterobacterias 12

I) Escherichia coli 12

II) *Klebsiella sp* 13

III) *Proteus sp* 13

IV) *Enterobacter, Citrobacter* 13

V) *Pseudomonas aeruginosa* 13

b. *Staphylococcus* 14

I) Estafilococos coagulasa negativos 14

6. Cuadro clínico 15

7. Criterios diagnósticos 16

a. Bacteriuria sintomática de las vías urinarias 16

b. Bacteriuria asintomática de las vías urinarias 17

8. Diagnostico de Laboratorio 17

a. Recolección de orina 17

b. Conservación y/o Transporte 18
c. Detección de bacteriuria 19
d. Procesamiento de la muestra 19
I) Examen cuantitativo 21
II) Examen cualitativo 22
9. Características generales de los principales antibióticos en el tratamiento de ITU 23
a. Mecanismo de Acción 23
I) Penicilina 23
II) Cefalosporinas 23
III) Aminoglucosidos 24
IV) Nitrofurantoina 24
V) Quinolonas 24
b. Mecanismos de Resistencia 25
I) Resistencia a beta lactámicos 26
II) Resistencia a aminoglucósidos 29
III) Resistencia a la Quinolonas Fluoradas 31
IV) Resistencia a los glucopéptidos 33
V) Resistencia a Macrólidos y Lincosaminas 33
C. MARCO CONCEPTUAL 35
V. DISEÑO METODOLÓGICO 36
A. POBLACIÓN 36
B. CRITERIOS DE SELECCIÓN 36
C. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN 36
D. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN 36
1. RECOLECCIÓN 36
2. ELABORACIÓN 37
a) Revisión 37
b) Recuento 37
3. ANÁLISIS 37
IV. METODOLOGÍA 37
A. Procedimiento para Bacilos 38
B. Procedimiento para Cocos 39
V. RESULTADOS 40

A. RESULTADOS GENERALES **40**
B. RESULTADOS ESPECÍFICOS **40**
VI. CONCLUSIÓN **52**
VII. DISCUSIÓN **52**
VIII. RECOMENDACIONES **55**
IX. PREVENCIÓN **56**
X. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA **56**
ANEXOS

RESUMEN

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas frecuentes en pediatría. Con el objetivo de caracterizar niños con Infección del tracto urinario que consultan en un servicio de urgencia Boliviano (Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría"), se revisaron 567 Registros de Bacteriología, donde se solicitó urocultivo, y de ellos 229 fueron positivos.

Respecto al grupo de riesgo en cuanto a la edad, vemos que el valor más elevado se encuentra en el intervalo de edad de 1 – 5 años, en ambos sexos. El riesgo relativo para Infección del Tracto Urinario, fue mayor en mujeres que en varones con un 64 % de casos positivos con respecto al total de datos analizados que dieron un resultado tangible.

Luego de analizar las cifras, fueron clasificados en cuanto a patógenos aislados en episodios de Infección Urinaria, durante el transcurso de Enero a Agosto de 2009; En síntesis se pudo evidenciar que el patógeno mayormente aislado fue *Escherichia coli*, con un 65 %, además de *Staphylococcus coagulasa negativos* con 8%, *Klebsiella. sp* con 7%, *Proteus. sp* con 6%, al igual que *Enterobacter sp.*, además de *Pseudomonas aeruginosa* con 3%, *Citrobacter sp.* con el mismo porcentaje, y por ultimo Salmonella sp, con 1 caso analizado, concordando así con el agente etiológico mayormente aislado (*Escherichia coli*), como gran parte de los trabajos examinados, similares al ahora propuesto.

El predominio de *Escherichia coli* como agente causal de estas infecciones, seguido por *Staphylococcus coagulasa negativos*, o*tras enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella* , no fue motivo de ninguna sorpresa, sólo reproduce los estándares nacionales e internacionales de la frecuencia de esta etiología bacteriana.

El presente estudio resume los conceptos actuales sobre la resistencia antimicrobiana en agentes etiológicos de infección urinaria y sobre la recomendación para la prevención de infecciones tanto comunitarias como intrahospitalarias, causadas por dichos microorganismos.

I. INTRODUCCION

Las infecciones urinarias después de las respiratorias constituyen el grupo de infecciones que con mayor frecuencia se atienden en pacientes que acuden a las consultas ambulatorias y en pacientes hospitalizados.

Los últimos cuarenta años han sido de avances significativos en el manejo de estas infecciones, lo cual ha permitido su mejor control y tratamiento. Entre estos avances está la mejor calidad diagnóstica, consecuencia del análisis más eficiente del laboratorio de bacteriología y la estandarización del concepto de bacteriuria, que ha contribuido al entendimiento definitivo y a la evaluación de los casos problemáticos.

Las infecciones del tracto urinario resultan un motivo relevante de consulta y hospitalización en los niños. El pronóstico es generalmente bueno, pero depende en muchas ocasiones de una oportuna y adecuada terapia antimicrobiana que evite posibles complicaciones sistémicas.
La terapia antimicrobiana, generalmente se inicia empíricamente, antes de que el resultado del urocultivo esté disponible, pero para conseguir un eficiente resultado terapéutico es imprescindible el aislamiento del microorganismo responsable y de su sensibilidad correspondiente.
El propósito del estudio fue el de identificar, describir y analizar los uropatógenos más significativos aislados de niños atendidos en el Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uria” de la ciudad de La Paz - Bolivia, así como también evaluar su sensibilidad antimicrobiana.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

A. JUSTIFICACION.

Las infecciones del tracto urinario (ITU), representan uno de los problemas que se encuentra con mayor frecuencia en la práctica médica diaria. Se denomina ITU a la invasión microbiana en las vías urinarias capaz de sobrepasar la capacidad defensiva del huésped y de causar lesión. Se caracteriza por una bacteriuria significativa, sea esta asintomática o con manifestaciones de cistitis, pielonefritis o sepsis.

Si bien en nuestro medio, las infecciones respiratorias agudas (IRAs) y las diarreas (EDAs), tienen un papel protagónico en lo que se refiere a atención primaria en salud, la ITU puede tener una significativa, en el ámbito de las enfermedades infecciosas.

Es posible que su estudio y detección se haya postergado debido a que las manifestaciones clínicas pueden ser más solapadas y menos específicas. Sin embargo, las consecuencias tanto a largo como a corto plazo pueden afectar seriamente a la población infantil. Por otra parte aunque la mayoría de las infecciones tienen comportamiento benigno y pronostico favorable, en el niño pueden constituir la primera expresión clínica de anomalías anatómicas y funcionales de las vías urinarias que requieren tratamiento médico o quirúrgico especializado; además, el seguimiento de individuos con ITU durante la infancia revela en cierta proporción de ellos, recurrencias, cicatrices renales, hipertensión arterial o insuficiencia renal crónica.

La determinación de la morbilidad, el cuadro clínico y los agentes etiológicos mas frecuentes; permitirá una visión mas completa del problema para el médico de nuestro medio, además de proporcionar datos útiles para evaluar la terapéutica y capacidad de detección de esta enfermedad.

Las infecciones del tracto urinario son frecuentes en el lactante y en la infancia. Los niños por debajo de los 2 - 3 años de edad tienen un mayor riesgo de daño renal y dificultades para el diagnóstico seguro, ya que los síntomas son menos específicos y la recogida de orina suele ser más complicada. En los niños pequeños las infecciones son de gran preocupación para los padres y un desafío para el médico cuyo enfoque no solo deberá limitarse a brindar tratamiento medicamentoso oportuno, sino a determinar los factores predisponentes que permitan tomar medidas preventivas para evitar futuros episodios.

Todos los autores concuerdan en la importancia del diagnostico precoz que descansa en tres pilares:

- ✓ La identificación de la población en riesgo de daño renal.
- ✓ La certificación del germen responsable.
- ✓ La prescripción del antibiótico necesario.

En consecuencia, estas infecciones son un problema de salud pública que deben ser enfrentadas con estrategias basadas en conocimiento de la epidemiología local para determinar la cuantía y calidad de recursos que demanda la asistencia inmediata de los enfermos con infección urinaria y para identificar a los individuos en los cuales es necesario concentrar recursos complejos de diagnóstico y tratamiento.

De tal manera que el presente trabajo pretende responder a las siguientes interrogantes:

- ¿Cual es el microorganismo mayormente aislado en pacientes diagnosticados con infeccion urinaria en casos analizados en el Hospital del Niño?

- ¿Cuál es el perfil en cuanto al índice de sensibilidad o resistencia antimicrobiana en la población seleccionada, relacionado con el tipo de microorganismo aislado?

- ¿Existe alguna relación en cuanto a la edad del paciente que presenta ITU y la etiología de la misma?

- ¿Cuál género es afectado mayoritariamente por una ITU?

III. OBJETIVOS.

A. OBJETIVO GENERAL.

- Recopilar y analizar datos de patógenos aislados en infecciones del tracto urinario detectados mediante cultivo bacteriológico que fueron realizados a niños menores de 14 años, que acudieron al Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría” de la ciudad de La Paz – Bolivia, durante Enero a Agosto de 2009.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Recopilar y analizar datos del perfil de resistencia a antimicrobianos, en las cepas aisladas en Urocultivos de niños menores a 14 años, que acudieron al Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría" de la ciudad de La Paz – Bolivia, durante enero a agosto de 2009.

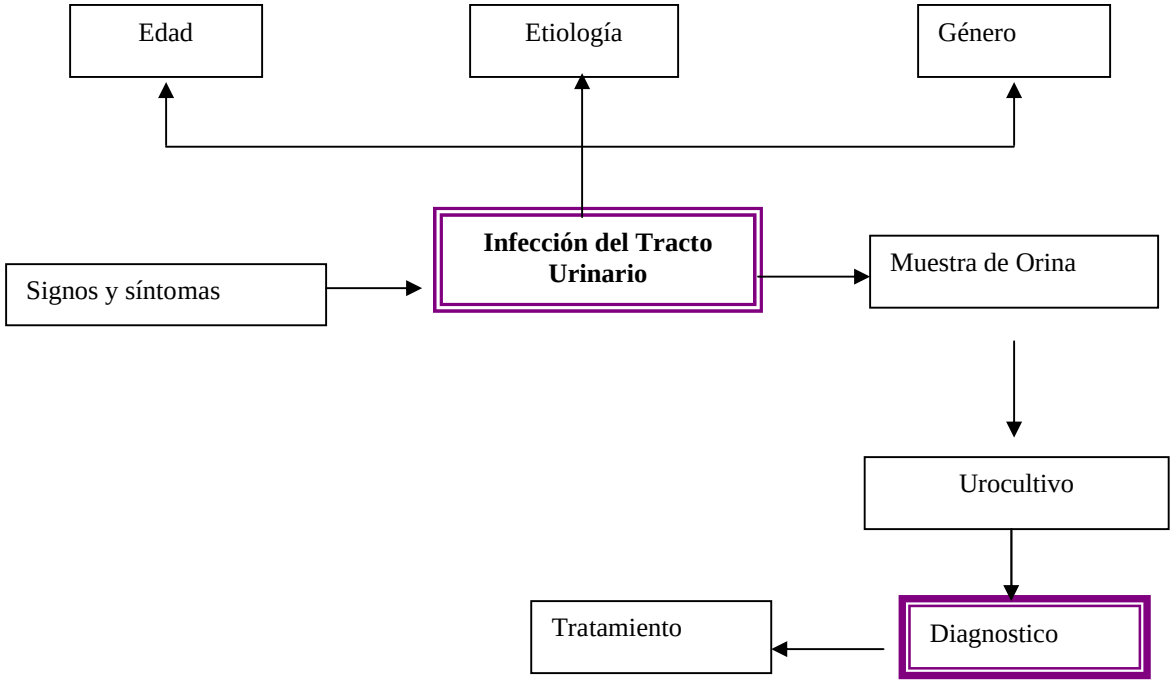
- Determinar el intervalo de edad en la que se presenta mayor número de casos de ITU en la población descrita anteriormente

- Distinguir el género que es más susceptible a adquirir una infección del Tracto Urinario en la población descrita.

IV. DISEÑO TEORICO.

A. MARCO REFERENCIAL

1. MODELO TEORICO



2. ANTECEDENTES.

Un estudio realizado en nuestra ciudad (La Paz - Bolivia) nos muestra que la verdadera incidencia de infección del tracto urinario (ITU) en la edad pediátrica es difícil de estimar porque la mayoría de niños pequeños sólo presentan fiebre y no signos y síntomas urinarios (disuria, polaquiuria, dolor en ángulo costovertebral). Se considera que el sexo y la edad son los factores que tienen mayor influencia sobre la prevalencia de la enfermedad. El promedio en recién nacidos prematuros (RN) es 2.9% y en niños de término 0.7%; existe predominio en el sexo masculino (cinco a ocho veces más) durante los tres primeros meses de vida. Las infecciones sintomáticas ocurren 10 a 20 veces más en preescolares del sexo femenino que en varones. En términos de recurrencia cabe destacar que el 25% de los RN tienden a repetir la infección.

En la ITU se cree que los agentes bacterianos ingresan por la uretra. Las bacterias residentes del tracto gastrointestinal colonizan la mucosa periuretral, posteriormente ascienden hacia la vejiga y a través de los ureteres hasta el riñón.

Existen factores que alteran la defensa del huésped, tal el caso de la obstrucción de la vía urinaria con urostasis, alteraciones en el vaciamiento urinario, constipación y anormalidades anatómicas como vejiga neurogénica. (1)

Según un estudio realizado en el Hospital San Gabriel de la Ciudad de La Paz la prevalencia general de infecciones del tracto urinario de niños comprendidos entre los 0 y 14 años de edad, estudiada en el periodo 1997 – 1999 es de 14.5% de las consultas de pacientes correspondientes al grupo etáreo en cuestion. Además de 533 pacientes diagnosticados con ITU, el 20% fueron urópatas, encontrándose una prevalencia general de uropatías 2,9 casos por mil consultas de niños de 0 a 14 años de edad. De todos los casos con infección urinaria revisados, los urópatas representaron el 20%.

Del total de pacientes urópatas, el 31.% correspondieron al sexo masculino y el 69.% al femenino, la frecuencia encontrada por grupos etareos fue 43.5% (5 a menores de 10 años) 17% (2 a menores de 5 años), 17% (10 a menores de 15 años), 13% (1 año a menores de 2 años), 8.% (29 días a menores de 1 año y de 4.% (0 a 28 días).

En cuanto a la población en la que se detectó la presencia de uropatías, el predominio del sexo femenino fue de 3:1 y la mayor frecuencia de casos correspondió al grupo de edad comprendido entre los 5 y 10 años.

El 90% de los pacientes urópatas presentaron urocultivo de los cuales el 65% reportó *E.coli*, 15% *Enterobacter*, 10% Proteus, 5% *Pseudomonas* y el 5% *Staphylococcus.*

El agente patógeno más frecuente en niños con ITU fue *Escherichia coli* en el 64% de los casos (2)

3. DESCRIPCIÓN DEL AMBITO DE ESTUDIO.

El Hospital del Niño" Dr. Ovidio Aliaga Uría" esta ubicado en la calle Mayor Zubieta de la zona Miraflores y presta sus servicios desde el 10 de agosto de 1972 como un hospital pediátrico publico destinado a la atención de niños y niñas hasta los 14 años.

Se ha convertido en un centro de referencia de la patología pediátrica a nivel local y nacional gracias a la incorporación de especialistas con formación en las diferentes áreas de la pediatría brindando atención cada vez mas sofisticada de acuerdo a las necesidades de la población infantil, ha contribuido en su desarrollo con la formación del recurso humano siendo la primera residencia de pediatría en nuestro país y pionera en la elaboración de normas y aplicación de políticas de salud para contribuir a la disminución acelerada de la mortalidad infantil.

A su vez este hospital cuenta como área de estudio complementario a Bacteriología, lugar donde se desarrolla el actual trabajo. (4)

B. MARCO TEORICO.

1. Definición

La **infección urinaria** o **infección del tracto urinario** (**ITU**), es la existencia de gérmenes patógenos en la orina por infección de la uretra, la vejiga, el riñón o la próstata. Los síntomas que acompañan a una infección urinaria son los que componen el síndrome miccional, teniendo en cuenta que las infecciones de orina también pueden ser asintomáticas. (5)

Desde el punto de vista microbiológico, cuando se detecta un crecimiento de 10.000 unidades formadoras de colonia por mililitro (UFC/mL) en una muestra de orina bien recogida, puede existir una infección urinaria. Cuando existen síntomas urinarios o piuria se considera ITU con valores mucho menores (hasta 100 UFC/mL). Cuando el recuento de colonias es superior a 10.000 UFC/mL y hay más de dos especies de gérmenes indica contaminación de la muestra. Se considera *bacteriuria asintomática* cuando, en ausencia de síntomas, hay más de 10.000 UFC/mL) de un microorganismo en cultivo puro en dos muestras diferentes.

El término infección urinaria engloba diversas entidades clínicas caracterizadas por la colonización e invasión del tracto urinario por microorganismos patógenos. La clasificación de las ITU se basa en la localización y frecuencia de la infección, así como en factores que pueden complicarla.

La pielonefritis o infección del tracto urinario alto afecta al riñón y pelvis renal, en tanto que la cistitis, uretritis, prostatitis y epididimitis quedan catalogadas como infecciones del tracto urinario bajo. A su vez una ITU puede clasificarse como no complicada o complicada; la ITU no complicada afecta a individuos que tienen un tracto urinario estructural y funcionalmente normal. Por contra, una ITU complicada implica la existencia de factores del huésped que pueden promover la persistencia o recurrencia de la infección, tales como embarazo, anomalías estructurales o funcionales del sistema excretor, una infección adquirida en el hospital, manipulación reciente de la vía urinaria, diabetes mellitus, estados de inmunosupresión (incluyendo infección por VIH), enfermedad renal poliquística y uso reciente de antimicrobianos.

La recurrencia de una ITU puede obedecer a recidiva o reinfección; una recidiva es una infección recurrente producida por el mismo microorganismo, que acontece por regla general en las dos semanas que siguen a la conclusión del tratamiento antimicrobiano; una reinfección es producida por especies diferentes de cepas microbianas y de forma habitual ocurre más allá de dos semanas de la finalización del tratamiento.

La bacteriuria significativa denota la presencia de más de 10^5 bacterias patogénicas por mililitro de orina, con o sin síntomas. La bacteriuria asintomática es una bacteriuria significativa sin manifestación clínica.

La piuria representa un marcador de bacteriuria significativa y se define como un recuento en orina de más de 10 leucocitos/mL en una cámara cuenta glóbulos o, de forma menos precisa, un recuento superior a 6 leucocitos por campo mediante objetivo de alto aumento (5)

2. Etiología de la infección urinaria

Muchos gérmenes distintos pueden invadir el tracto urinario, pero los microorganismos más frecuentes son los bacilos Gram - negativos como:

- *Escherichia coli*: Provoca el 80% de las infecciones urinarias agudas en general.
- *Proteus* y *Klebsiella* son las bacterias aisladas con más frecuencia en personas con litiasis.
- *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas*.

Entre las bacterias Gram positivas encontramos:

- *Staphylococcus epidermidis*
- *Enterococcus*: Indica infección mixta o patología urinaria orgánica.
- *Staphylococcus aureus*: Cuando está presente debe descartarse la contaminación urinaria por vía hematógena si el paciente no es portador de sonda urinaria. (6)

3. Etiopatogenia

Las infecciones urinarias bajas comunitarias están causadas por un escaso número de especies bacterianas y más del 95% de ellas son producidas por una sola especie (infección monomicrobiana). La mayoría de episodios están producidos por microorganismos aerobios gramnegativos provenientes del colon, son las enterobacterias de la flora fecal que colonizan la zona urogenital. Una minoría de episodios posee una etiología exógena, es decir están producidos por microorganismos ambientales con frecuencia introducidos en las vías urinarias durante su manipulación. (2)

Las enterobacterias, en una primera fase, colonizan el introito vaginal y la región periuretral (en mujeres) y el prepucio (en varones), desde estas localizaciones un pequeño número de bacterias ascienden a vejiga y más excepcionalmente a pelvis y parénquima renal. En circunstancias normales estas bacterias son eliminadas por el flujo y las propiedades antibacterianas de la orina y en menor medida por la presencia de Ig A secretora y los escasos polimorfonucleares presentes en la superficie vesical. (4)

Si dichas bacterias no pueden ser eliminadas, se inicia o bien una colonización (adhesión del microorganismo al uroepitelio, su reproducción y eliminación por orina) o bien una infección (implica lesión del epitelio vesical), dependiendo del equilibrio entre la virulencia de la bacteria, el tamaño del inóculo, los mecanismos defensivos locales y la presencia o no de alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario. Si no se produce una lesión inflamatoria de la mucosa vesical, dicha colonización es asintomática, se produce una **bacteriuria asintomática**. Cuando el microorganismo adherido al epitelio produce un daño tisular, que se traduce en la aparición de sintomatología clínica de tipo inflamatorio - dolorosa, se genera la infección sintomática (cistitis) (4)

4. Vías de Acceso

El mecanismo habitual de producción de una ITU es el ascenso de gérmenes desde la uretra y tejidos periuretrales a la vejiga (cistitis) y riñón (pielonefritis). Menos de un 3% de los casos de ITU y pielonefritis obedecen a infección hematógena. En condiciones normales la orina y las vías urinarias son estériles. El primer paso en la patogénesis de una ITU es la colonización de la uretra distal y vestíbulo vaginal por microorganismos patógenos. El reservorio de estos gérmenes es el tracto gastrointestinal, debido a la proximidad, en la mujer, del ano a la uretra. (5)

Patogénicamente los gérmenes pueden llegar al tracto urinario por dos vías: hematógena y ascendente retrógrada. En la mayoría de los casos la infección está causada por la vía ascendente a partir de:

1. Proveniente del tracto gastrointestinal.

2. Por reservorio debajo del prepucio en hombres.

3. Ascendente por la uretra, la cual se favorece en niñas mayores de 6 meses porque la uretra es más corta, también al realizar cateterización vesical o instrumentación, por vaciamiento incompleto de la vejiga voluntario o involuntario.

4. La infección urinaria se produce por la habilidad que tienen las bacterias de adherirse a las células uroepiteliales de la superficie mucosa, por medio de adhesinas o fimbrias que son proteínas de la pared celular bacteriana; producción de hemolisinas que son polipéptidos, excretados extracelularmente que lisan eritrocitos y otras células; y por la liberación de varias endotoxinas, como el lípido A que disminuye el peristaltismo ureteral y produce inflamación, el antígeno O que es tóxico e induce fiebre e inflamación y es nefritogénico, el antígeno K que aumenta la resistencia bacteriana a la fagocitosis.(4,5)

Los factores de riesgo que influyen en la aparición de infección urinaria son:

- A nivel de periné. Higiene inadecuada, presencia de oxiuriasis, incontinencia fecal, exposición a baño de burbujas prolongadas, fimosis.
- Predisposición a colonización uretral por relaciones sexuales, abuso sexual, masturbación, constipación por la proximidad anatómica de la vejiga, uretra y recto y su similar inervación espinal por uretra y recto que favorece que las anomalías de un sistema afecten al otro.
- Colonización vesical por orina residual.
- Cistitis por obstrucción y anomalías de la micción.
- Pielonefritis por reflujo y obstrucción.

Son factores protectores una osmolaridad baja en orina menor de 250 mOsm/Kg, pH ácido menor de 5,5, concentración de úrea, concentración de ácidos orgánicos y producción de proteína de Tamm-Horsfall que hacen que la orina sea un medio bactericida.

Igualmente la mucosa vesical y las células epiteliales tienen un mecanismo antimicrobiano, el vaciamento vesical repetido y el peristaltismo ureteral. (5)

5. Gérmenes causales

El grupo de enterobacterias constituyen los organismos más aislados en ITU no complicada; de estos *Escherichia coli* es responsable de 70 a 90% de las infecciones. *Pseudomonas aeruginosa* es el agente prevalente entre los patógenos Gram negativos no entéricos. *Enterococcus spp* es muy común en niños pequeños, en tanto que *Staphylocccus aureus* rara vez causa pielonefritis o cistitis en pacientes no expuestos a catéter vesical. *Proteus mirabilis* es frecuente en mayores de un año de edad. Adenovirus causa cistitis hemorrágica, siendo éste el único agente viral encontrado como patógeno del tracto urinario. (6)

Así, si se estudia la etiología de la infección urinaria por tipo de infección, en la mujer joven sin factores de riesgo están producidas casi exclusivamente por *Escherichia coli* (80-90% de los casos). Aunque *Escherichia coli* sigue siendo el agente más frecuente de las infecciones no complicadas, otros microorganismos como *Proteus spp, Enterococcus, Pseudomonas aeruginosa* o levaduras se comportan como agentes habituales. *Proteus sp.* es más frecuente en pacientes con sonda vesical permanente o en pacientes con litiasis coraliforme. También puede estar presente *Enterococcus,* sobretodo en ancianos, pacientes con sonda vesical permanente o pacientes que han recibido previamente tratamiento antibiótico. Menos habitual es la presencia de Staphylococcus saprophyticus y los microorganismos anaerobios raramente son patógenos en el tracto urinario.

Seguidamente se detallan los principales agentes causales para producir infección urinaria (6)

a. Enterobacterias

I) Escherichia coli

Las cepas responsables proceden del tracto gastrointestinal y la enfermedad se asocia con serotipos específicos, sobre todo el O4, O6 y O 75.

La capacidad de estas bacterias para resistirse a la acción bactericida del suero, producir hemolisinas y unirse a las células uroepiteliales, se asocia con virulencia aumentada. (7)

II) Klebsiella sp.

Los miembros de este genero tienen una capsula prominente, responsable del aspecto mucoide de las colonias aisladas y de la mayor virulencia de los gérmenes *in vivo. (7)*

III) Proteus sp.

La infección del tracto urinario por Proteus mirabilis es la enfermedad más frecuente producida por miembros del genero. Las cepas de Proteus producen grandes cantidades de ureasa, una enzima que descomponen la urea en CO_2 + NH_3. Eso eleva el pH de la orina y facilita la formación de cálculos renales. La mayor alcalinidad de la orina resulta perjudicial también para el uroepitelio. A pesar de la diversidad serologica de estos microorganismos, la infección no ha sido relacionada con ningún serotipo específico. Además, en contraste con *E. coli*, la presencia de pili puede disminuir de hecho la virulencia de Proteus al facilitar la fagocitosis de los bacilos. (7)

IV) Enterobacter, Citrobacter

Rara vez causan infecciones primarias en sujetos inmunodeprimidos. Se asocian con más frecuencia con infecciones hospitalarias en pacientes que sufren compromiso del sistema inmune. (7)

V) Pseudomonas aeruginosa

Los miembros de este género generalmente son móviles gracias a uno o más flagelos polares que poseen, son catalasa positivos y no forman esporas. Algunas especies sintetizan una cápsula de exopolisacáridos que facilita la adhesión celular, la formación de biopelículas y protege de la fagocitosis, de los anticuerpos o del complemento aumentando así su patogenicidad.

Sus procesos infecciosos tienen 3 etapas:

a) Unión y colonización bacteriana (se unen por pili o fimbrias al epitelio respiratorio, células bucales, traquea dañada o mucina traqueobronqueal)

b) Invasión local (enzimas)

c) Diseminación e invasión sistémica (toxinas)

El género demuestra una gran diversidad metabólica, y consecuentemente son capaces de colonizar un amplio rango de nichos. (8)

b. *Staphylococcus*

I) Estafilococos coagulasa negativos

Entre 20 - 65 % de todas las infecciones de dispositivos prostésicos, catéteres están causadas por estafilococos coagulasa negativos. Esta complicación se ha convertido en un problema importante con la introducción de catéteres permanentes para alimentación y tratamiento de pacientes críticos. (9)

Los estafilococos coagulasa negativos están particularmente adaptados para producir esas infecciones, gracias a su capacidad de sintetizar un polisacarido “limo” que puede ser un factor responsable de la adhesión de estos microorganismos a las superficies de plástico, su resistencia a la fagocitosis y el fracaso del tratamiento antimicrobiano (9)

Existen cepas de Enterobacterias con capacidad potencial para invadir el uroepitelio y causar ITU. Las cepas patogénicas también poseen otros factores de virulencia tales como producción de aerobactina (secuestro de hierro) y hemolisina.

Proteus sp, otros bacilos gramnegativos entéricos y *Staphylococcus saprophyticcus* sintetizan la enzima ureasa, favoreciendo la generación de cálculos renales. Aunque el mecanismo de colonización más importante está basado en la presencia en el uroepitelio de receptores específicos para la fijación de serotipos del germen provistos de filamentos de naturaleza proteica (pili o fimbrias). *Proteus* y *Klebsiella sp* pueden fijarse también al uroepitelio al igual que *Staphylococcus saprophyticus*. (9)

La mayoría de las enterobacterias tiene fimbrias tipo I que se unen a la manosa de las células epiteliales, con un tipo de unión que puede inhibirse competitivamente por alfa metilmanósidos,

por lo que se les designa como manosa sensibles (MS). Se conocen diferentes tipos de fimbrias pero la mejor estudiada es la fimbria P (denominada así por su similitud estructural con componentes de los glucoesfingolípidos neutros, que constituyen los antígenos del grupo sanguíneo P). Se sabe que la adherencia de las fimbrias a las células del epitelio urinario puede bloquearse en algunos casos mediante la adición de manosa. Las fimbrias P, a diferencia de otras, son resistentes a la manosa y existe una fuerte asociación entre este tipo de fimbrias y cepas de *E. coli* productoras de pielonefritis, en especial en las formas bacteriémicas.

Otro mecanismo de virulencia que poseen algunas cepas uropatógenas, es la presencia de antígenos capsulares como el Ag K, que protege a las bacterias de la fagocitosis por los leucocitos. (10)

6. Cuadro clínico

En el recién nacido se caracteriza por el predominio de signos generales como fiebre, hipotermia, trastorno digestivos (vómitos, diarreas, rechazo a la alimentación), llanto asociado a la micción. Otras veces su único signo es el aplanamiento de la curva de peso. También pueden presentarse con deshidratación, acidosis metabólica, letargia e ictericia aunque estos últimos evidencian un estado séptico. Bacteriemia se presenta en aproximadamente un tercio de los RN con ITU provocando un cuadro muy severo con sepsis y ocasionalmente meningitis. En una serie, la incidencia de bacteriemia durante un episodio de ITU fue de 31% en RN, 18% en lactantes de 1 a 3 meses y 6% en lactantes de 3 a 8 meses.

Los lactantes y niños que empiezan a andar, también presentan signos poco localizados y el diagnóstico se consigue gracias a las pruebas de detección sistemática.

En lactantes es frecuente un cuadro infeccioso prolongado con fiebre y sin foco aparente, acompañado o no de diarrea y vómitos, palidez, inapetencia, o no aumenta el peso y por pesquisa el antecedente de orinar y el cambiado frecuente de los panales. En el examen físico no se encuentran signos positivos fuera de las características del cuadro infeccioso. En niños menores de 2 años la fiebre elevada sin foco es uno de los síntomas que obliga a pensar en la sospecha de ITU. (11)

En los niños mayores de 2 años puede observarse el cuadro clínico más clásico de cistitis o pielonefritis, aunque casi el 40% de las IU son asintomáticas y predominan en la primera infancia. Los síntomas como disuria, hematuria, retención urinaria, dolor suprapúbico, polaquiuria, prurito, incontinencia, orinas fetidas y enuresis pueden hacer sospechar una cistitis. Usualmente sin fiebre, leucocitosis, ni elevación de la eritrosedimentación.

Los síntomas de la pielonefritis pueden ser similares a los de la cistitis pero se asocia a fiebre elevada (> 38º), escalofríos con compromiso del estado general o dolor costovertebral espontáneo y a su palpación e insuficiencia renal y sepsis (con probable foco renal) Los datos de laboratorio indican VSG elevada, leucocitosis superior a 10000, con neutrofilia, sedimento urinario patológico, con cilindruria o células redondas.

En el preescolar y el escolar los síntomas se orientan al árbol urinario. Los síntomas presentes pueden ser fiebre, disuria, polaquiuria, enuresis secundaria, urgencia miccional, tenesmo vesical, hematuria, orinas de mal olor, ardor, dolor abdominal y dolor lumbar. En el examen físico se debe prestar atención a la presencia de palidez, hipertermia, retraso pondoestatural, dolor lumbar, dolor abdominal, chorro miccional entrecortado y el registro del peso y la presión arterial y un examen genital buscando signos de vulvitis o vaginitis, sinequia de labios, fimosis y balanitis; examen de columna lumbosacra buscando signos de disrafia como nevos, hemangiomas etc. (11)

7. Criterios diagnósticos (12)

a. Bacteriuria sintomática de las vías urinarias

Es diagnosticada por cualquiera de los dos siguientes criterios:

- Presencia de uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre (> 38ºC), tenesmo, polaquiuria, disuria o dolor suprapúbico y cultivo de orina con ≥ 10^5 UFC/mL con no más de dos especies de organismos.
- Presencia de dos de los siguientes signos o síntomas: fiebre (> 38ºC), tenesmo, polaquiuria, disuria o dolor suprapúbico, más cualquiera de los siguientes:

- ☑ Nitratos o leucocito-estearasa positivo.
- ☑ Piuria > 10 leucocitos/mL.
- ☑ Visualización de microorganismos en la tinción de Gram.
- ☑ Urocultivo con ≥ 10^5 UFC/mL de orina de un solo patógeno en paciente tratado con terapia antimicrobiana apropiada.

b. Bacteriuria asintomática de las vías urinarias (12)

Paciente asintomático (ausencia de fiebre, tenesmo, polaquiuria, disuria y dolor suprapúbico), al que se le detecta una concentración bacteriana ≥ 10^5 UFC/mL con no más de una o dos especies de microorganismos.

8. Diagnostico de Laboratorio

a. Recolección de orina

La recogida de una muestra de orina válida (no contaminada) es determinante para efectuar un diagnóstico adecuado de ITU. La orina puede obtenerse de tres formas: 1) por micción espontánea (porción media del chorro); es la técnica habitual, si bien está sujeta a un mayor riesgo de contaminación dada la presencia de bacterias en la uretra distal y áreas periuretrales. 2) mediante punción suprapúbica, técnica empleada fundamentalmente en la población pediátrica. Obviamente está exenta de riesgo de contaminación. 3) mediante cateterización, que puede ser requerida en pacientes que son incapaces de colaborar por alteración del estado mental o control esfinteriano. (13)

Esta técnica impone los siguientes requisitos:

- El paciente debe tener como mínimo de tres a cuatro horas de retención de orina, y la muestra más representativa es la primera orina de la mañana.

- El paciente no debe haber recibido tratamiento antimicrobiano durante los tres días anteriores a la recolección, exceptuando los casos de control de tratamiento, y paciente gravemente enfermos.

Esta técnica no es apropiada para niños que no controlan sus esfínteres, en cuyo caso se procede a hacer limpieza de los genitales y a fijar un recolector de orina estéril (especial para bebés). Se deja en esta posición hasta que el niño realice su micción; se despeja el recolector y se sella inmediatamente. No debe dejarse colocado el recolector por tiempo prolongado. La alta probabilidad de contaminación en muestras de orina de lactantes, obliga a realizar el estudio en tres muestras sucesivas de micción espontánea.

En ciertas ocasiones se justifica el sondeo uretral o la aspiración suprapúbica. No obstante, existe un pequeño riesgo de infección tras sondeo uretral, el cual varía según el tipo de paciente. Debido a la colonización por bacterias de la uretra, suele ser difícil definir si los microorganismos aislados a partir de orina tomada con sonda son de origen urinario o uretral.

En los pacientes con sonda uretral permanente con drenaje cerrado, la orina para cultivo se recoge después de desinfectar la pared de la sonda en su punto de unión con el tubo de drenaje. Se aspira la orina por medio de punción en la sonda con una aguja. En ningún momento deberá sacarse de la bolsa de drenaje material para cultivo. (14)

b. Conservación y/o Transporte

En lo que respecta al transporte y conservación de muestras de orina, hay que tener en cuenta que la orina constituye un excelente medio de cultivo para casi todas las bacterias, por lo que una vez recogida, la muestra debe enviarse de inmediato al laboratorio, previa colocación del envase en un recipiente que contenga cubos de hielo. Este procedimiento permite que el número de bacterias permanezca relativamente constante por un tiempo considerable. (15)

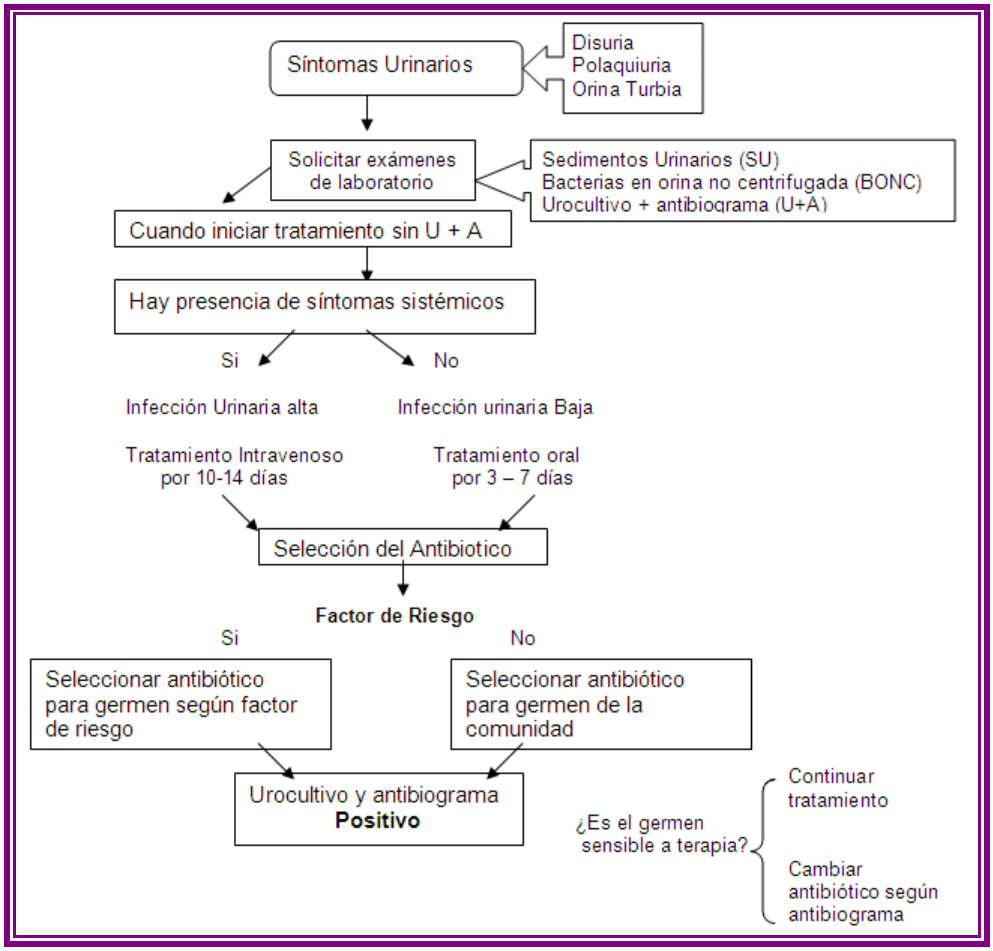
c. Detección de bacteriuria

Uno de los criterios mayores en determinar la validez del resultado de un cultivo es cuantificar el número de colonias bacterianas por mililitro de orina cultivada (UFC/mL). Una vez recogida una muestra de orina válida en un recipiente estéril, se remitirá al laboratorio antes de 1 hora desde

su obtención para su procesamiento. La muestra se siembra en agar CLED y se incuba durante 24 horas a 37 °C. Realizando la siembra con asas calibradas que retienen 0,01 o 0,001 mL de orina podemos obtener el número de colonias/mL de orina.

En niños asintomáticos un recuento superior a 10^5 UFC/mL corresponde en el 80% de los casos a una bacteriuria significativa. Un segundo cultivo positivo para el mismo germen eleva a un 95% la probabilidad de bacteriuria significativa. En pacientes con síndrome cistítico y leucocituria se considera significativo el hallazgo de un microorganismo en cultivo puro en recuentos superiores a

10^2 UFC/mL. Si la muestra de orina se obtiene por punción suprapúbica cualquier recuento es indicativo de infección. En pacientes sondados debe considerarse positivo recuentos superiores a 10^3 UFC/mL de orina obtenida por punción del catéter. (16)



d. Procesamiento de la muestra

Una vez se ha obtenido la muestra de orina se homogeneiza en dos partes:

- ✍ Una parte de la muestra va destinada al **Examen en Fresco**.
- ✍ La otra parte va destinada al **Urocultivo**.

Cuando se desean observar las características de las colonias de un microorganismo, las placas de Petri resultan muy adecuadas para tal fin. La poca profundidad de la placa y la extensa superficie de cultivo facilitan el examen macroscópico de las colonias, así, como si fuera necesario, la observación microscópica de las mismas.

El agar Mc Conkey es un medio selectivo-diferencial. Los microorganismos aislados de orina pueden ser fermentadores o no fermentadores de la lactosa. Se emplean medios diferenciales para distinguir unos de otros. El medio Mc Conkey se utiliza para diferenciar los microorganismos intestinales fermentadores de la lactosa de los que no presentan esta propiedad. En el agar, los nutrientes básicos son el agar y la peptona.

Los microorganismos que fermentan la lactosa producen ácido láctico, que neutraliza la sal biliar y absorbe el colorante dando colonias rojizas. Los microorganismos que no fermentan la lactosa dan una reacción alcalina, no toman el rojo neutro y dan lugar a colonias incoloras. (17)

El otro medio de cultivo utilizado es diferente según la casa comercial. Uno de los más utilizados es el agar CLED. El medio CLED (Cistina-Lactosa-Deficiente en Electrolitos) se recomienda para bacteriología urinaria. La deficiencia en electrolitos evita el crecimiento invasivo de *Proteus spp. ,* al mismo tiempo que se consigue una buena diferenciación de colonias para la mayor parte de los patógenos. (18)

La orina vesical normalmente no contiene microorganismos. Sin embargo, los primeros 10 a 15 mL de orina emitidos por personas normales de cualquier edad o sexo, siempre presentan bacterias, las que proceden de la flora corriente de la uretra anterior, prepucio, región vulvovaginal o de contaminación fecal. La flora de estas localizaciones es variada y está

constituida por estafilococos coagulasa-positivo y negativos, estreptococos diversos, bacilos difteromorfos, enterobacterias, lactobacilos, micoplasmas, bacterias anaerobias, levaduras y muchos microorganismos. (19)

El examen microbiológico se ha de hacer desde un punto cuantitativo y cualitativo.

1) Examen cuantitativo

Método de ***conteo* en placa o recuento de colonias**. Introducido por Kaas para evitar los riesgos del cateterismo vesical y diferenciar bacteriuria verdadera de contaminación, se realiza de la siguiente manera:

- Se homogeneiza la muestra mediante agitación.
- Se deposita 1 ml. de cada dilución en placas de Petri esterilizadas, sobre las cuales se vacía un tubo de agar-tripticasa o medio CLED, fundidos y enfriados a 45°. Mediante rotación suave, se favorece la distribución homogénea de la siembra.
- Se incuban todas las siembras a 37° durante 24 a 48 horas.

Para calcular el número de colonias se eligen placas que contengan entre 30 y 300 colonias.

Contadas éstas, basta multiplicar su número por la dilución respectiva para obtener la cuenta total. (20)

- Método del asa calibrada. Esta estimación cuantitativa consiste en sembrar una placa con medio de agar CLED en una muestra de orina, sin centrifugar, empleando asa de platino calibrada (4 mm. de diámetro). Después de incubar las siembras a 37° durante 24 a 48 horas, se cuenta el número de colonias desarrolladas y el resultado se multiplica por 100, ya que la asada de platino contiene 0.01 mL de orina.

Los resultados del estudio cuantitativo se informan de la siguiente manera:

- Ausencia de desarrollo microbiano.
- Menos de 10 000 colonias por mL
- Más de 100 000 colonias por mL

Por lo general, las muestras contaminadas tienden a mostrar cuentas inferiores a 10000 colonias/mL. Cuando el recuento revela valores intermedios, entre 10000 y 100000 colonias /mL, el examen debe repetirse. Conviene advertir que pueden pasar inadvertidas infecciones urinarias verdaderas, si no se toman en cuenta cuentas inferiores a 100000 colonias por mL, ya que existen diversos factores que pueden explicar recuentos bajos en infecciones urinarias verdaderas, diuresis acentuada, obstrucción uretral, infecciones crónicas e infecciones por cocos Gram - positivos. (20)

2) Examen cualitativo

El estudio cualitativo, que conduce a la identificación del agente, se realiza mediante la siembra de la muestra homogeneizada, en placas con agar-sangre, agar-CLED, o Mac Conkey. Es recomendable el medio CLED, porque favorece el desarrollo de bacterias patógenas urinarias y permite la identificación de los microorganismos contaminados. Su contenido en cisteína y lactosa y su deficiencia en electrolitos facilitan, por una parte, el reconocimiento de colonias de bacterias y, por otra, inhiben el carácter invasor de las colonias de *Proteus.* Así se facilita la identificación de estafilococos, bacilos difteromorfos, lactobacilos y otros agentes que pueden contaminar la orina.

La identificación final de los agentes se hace mediante el estudio de sus propiedades bioquímicas y características serológicas. Esto permite establecer relaciones de identidad entre microorganismos aislados en cultivos sucesivos o de control, y definir el estado de reinfección. (20)

9. Características generales de los principales antibióticos en el tratamiento de ITU

a. Mecanismo de Acción

I) Penicilina

Es un antibiótico beta lactámico con una muy buena absorción oral. Su excreción es fundamentalmente urinaria (75%). Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales y dermatológicos (rash). Debe emplearse en IU documentadas microbiológicamente y con

sensibilidad conocida a la misma, dada la resistencia creciente de E coli a esta droga, Amoxicilina-clavúlanico Ampicilina-sulbactam: dado que la producción de beta lactamasas es responsable de la principal forma de resistencia de las bacterias frente a los beta lactámicos la adición de ácido clavulánico ó sulbactam actúa en forma sinérgica inhibiendo la producción de beta lactamasas. Tienen buena absorción por vía oral. Se excretan por orina. Los efectos adversos son fundamentalmente gastrointestinales. (23)

II) Cefalosporinas

El mecanismo de acción es semejante al de las penicilinas, inhibiendo la formación de la pared celular bacteriana. Dentro de las de primera generación las más usadas son cefalotina, que se administra por vía intravenosa y cefalexina por vía oral. Las de segunda generación son poco empleadas en IU. Cefotaxima, ceftiaxona, cefoperazona y ceftazidima son cefalosporina de tercera generación. Las dos últimas con espectro dirigido a P. Aeruginosa. Ceftriaxona tiene una vida media prolongada por lo que puede administrarse en una dosis diaria y en pacientes con buena perfusión periférica por vía intramuscular la cefixima es una cefalosporina de tercera generación que se puede administrar por vía oral. Su cobertura frente a bacilos gram negativos es superior a la de las cefalosporinas de primera generación y al tener vida media prolongada se puede dar una vez por día.

Las cefalosporinas en general tienen muy buena tolerancia. La excreción es fundamentalmente renal. Los efectos adversos son gastrointestinales y de hipersensibilidad. En un 5-10% pueden presentar reacciones cruzadas con penicilinas. (23)

III) Aminoglucosidos

Su mecanismo de acción es desconocido, pero produce la inhibición de la síntesis proteica. Son bactericidas. Tienen un espectro de acción excelente frente a bacilos gram negativos. No se absorben por vía oral por lo que deben administrarse por vía parenteral. Sus efectos adversos son: nefrotoxicidad, ototoxicidad. Sí bien la vida media es de 2 horas el efecto post-antibiótico de los mismos permiten administrarlos una ó dos veces por día. Su excreción es renal y alcanzan niveles urinarios 100 veces mayores que los séricos. Dentro de ellos se encuentran la

gentamicina y la amikacina como los más usados. La alta nefrotoxicidad de la gentamicina, por lo que en pacientes con compromiso de la función renal es necesario controlar las concentraciones séricas de creatinina y las máximas y mínimas del fármaco. (24)

IV) Nitrofuranos

Su mecanismo de acción no es claramente conocido pero produciría un daño del ADN bacteriano y muerte celular. Tiene buena adsorción, pero la concentración en tejidos es baja por lo que no debe ser empleada si se sospecha pielonefritis. Puede ser utilizada en tratamiento de cistitis y como profilaxis de infección urinaria. Los efectos adversos son gastrointestinales y de hipersensibilidad. Se excreta por vía renal. No se recomienda su uso en menores de 1 mes. (24)

V) Quinolonas

Producen la inhibición del ADN bacteriano. Son bactericidas. Tienen excelente cobertura frente a bacilos gram negativos incluyendo Pseudomona aeruginosa. Pueden administrarse por vía parenteral u oral, siendo bien toleradas. Dentro de los efectos adversos figuran trastornos gastrointestinales, dermatológicos, temblores y cefalea. Las más utilizadas son norfloxacina, ciprofloxacina, perfloxacina, etc. Su uso en niños debe reservarse en aquellos casos de infección urinaria complicada por gérmenes resistentes (24)

b. Mecanismos de Resistencia

Consideramos a la resistencia microbiana como la pérdida de la sensibilidad de un microorganismo a un antimicrobiano al que originalmente era susceptible. Este hecho involucra necesariamente la aparición de un cambio permanente en el material genético del microorganismo, que se transmite a sus descendientes, los que por este motivo resultan también insensibles al antimicrobiano en cuestión. Si bien cualquier microorganismo puede desarrollar resistencia a los antimicrobianos, este fenómeno ha sido estudiado más ampliamente en las bacterias. (25)

La resistencia microbiana constituye un problema de grandes implicancias clínicas, pues obliga al desarrollo y utilización de nuevos agentes antimicrobianos, siempre más costosos y muchas veces más tóxicos que los empleados habitualmente en el tratamiento de las infecciones; además ha obligado a abandonar y eliminar del arsenal terapéutico a muchas drogas que inicialmente fueron muy útiles.

Cuando se prueba inicialmente una droga antimicrobiana se le define el espectro de microorganismos sobre los cuales es eficaz o ineficaz. Este patrón inicial frecuentemente va cambiando a medida que la droga se utiliza clínicamente.

Se ha demostrado cambios en el sitio de acción del antimicrobiano en los siguientes casos (26)

a) Para aminoglucósidos, cambios en la proteína receptora de la subunidad 30S.

b) Para beta lactámicos, alteraciones o aparición de nuevas proteínas fijadoras de penicilinas.

c) Para eritromicina y clindamicina, metilación del RNA ribosomal en la subunidad 50S.

d) Para quinolonas, alteraciones en la DNA girasa.

e) Para trimetoprim, cambios en la dihidrofolato reductasa bacteriana.

f) Para sulfonamidas, cambios en la dihidropteroico sintetasa.

g) Para rifamicinas, alteraciones en la RNA polimerasa DNA dependiente.

h) Para vancomicina, cambios en los péptidos de la pared celular bacteriana.

En lo relativo a la adquisición por parte de la bacteria de la capacidad de formar enzimas que inactiven a antimicrobianos, se conocen los siguientes casos:

a) Para aminoglucósidos, la aparición de enzimas adenilantes, acetilantes y fosforilantes.

b) Para cloramfenicol, la producción de acetiltransferasa.

c) Para beta lactámicos, la destrucción de los antibióticos por enzimas beta - lactamasas.

Finalmente, los cambios bioquímicos que reducen la captación, ya sea porque reducen el ingreso o porque aumentan la salida o eflujo del antimicrobiano, se han encontrado los siguientes casos: a) Aumento del eflujo: Para tetraciclinas, macrólidos y quinolonas, mediante la adquisición de nuevos sistemas de transporte en la membrana citoplasmática. b) Reducción del ingreso por disminución de la permeabilidad: Para trimetoprim, quinolonas, tetraciclinas, cloramfenicol y beta lactámicos, por cambios en la constitución de la membrana celular externa.

Los mecanismos bioquímicos sólo pueden ser adecuadamente comprendidos si se recuerdan los mecanismos de acción de los antimicrobianos, así como los mecanismos mediante los cuales estas drogas acceden al microorganismo. (27)

Dado que en el momento actual los antimicrobianos más utilizados son los β- Lactámicos, los aminoglucósidos, las quinolonas, tetraciclinas, glucopeptidos y macrólidos, dedicaremos especial atención a la resistencia para estos fármacos.

I) Resistencia a beta lactámicos

Estos antibióticos tienen un mecanismo de acción común. Inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana, en especial la formación de puentes cruzados entre las diversas capas de peptidoglicano, que normalmente brinda rigidez a la pared celular y protege a la membrana celular del ingreso de cantidades excesivas de agua a la bacteria, que ocurriría debido a la elevada concentración de solutos en estos microorganismos. La formación de puentes cruzados es efectuada por proteínas con acción de transpeptidasas, denominadas proteínas fijadoras de penicilinas (PFP). Debe también recordarse que cuando los antibióticos beta lactámicos son expuestos a enzimas del grupo de las beta lactamasas, estos se convierten en inactivos, debido a destrucción (ruptura) del anillo beta lactámico. (27)

Relacionado a este último aspecto, se ha logrado sintetizar antimicrobianos que son resistentes a las beta lactamasas del *Staphylococcus aureus*, como por ejemplo, la dicloxaclina. Las bacterias gram negativas, como *Escherichia coli* o *Pseudomonas aeruginosa*, también han aprendido a sintetizar beta lactamasas que destruyen a los antimicrobianos que clásicamente eran eficaces frente a bacilos gram negativos, como aminopenicilinas, carboxipenicilinas y

ureido penicilinas, así como cefalosporinas de primera y segunda generación. Ello obligó al desarrollo de cefalosporinas de tercera generación, de monobactamos y de carbapenems, con la idea de contrarrestar la resistencia microbiana.

Las bacterias gram negativas poseen en el cromosoma un gen (amp C) que codifica para una beta lactamasa más activa frente a cefalosporinas que frente a penicilinas; además, muchos bacilos gram negativos poseen genes reguladores de la producción de esta beta lactamasa ampC. En algunas oportunidades y por procesos de mutación, las bacterias se convierten en productoras de grandes cantidades de la enzima, que aunque no es muy eficaz para destruir los beta lactámicos, es tan grande la producción que al final aparece la resistencia, como se ha observado con *Enterobacter cloacae*. Existen también casos, como en *Escherichia coli* resistente a ampicilina, en los cuales la mayor producción de beta lactamasa ampC es debida a modificaciones en la zona promotora del ampC que le permiten una expresión genética más eficaz.

Aunque los mecanismos anteriores tienen cierta importancia, en la mayor parte de casos la resistencia a los beta lactámicos, se debe a la adquisición en la capacidad de sintetizar beta lactamasas mediante la intervención de un plásmido. En las bacterias gram negativas las más importantes de estas beta lactamasas ligadas a plásmidos son la TEM-1 y en menor grado la SHV-1 (en *K. pneumoniae*) y la PSE-1 (en *Pseudomonas aeruginosa*). Estas enzimas brindan resistencia a las bacterias gram negativas frente a aminopenicilinas, carboxipenicilinas y cefalosporinas de primera y segunda generación. Se ha descrito además la existencia de beta lactamasas de espectro ampliado, ligadas a plásmido, especialmente en *Klebsiella pneumoniae*, que producen la inactivación de cefalosporinas de tercera generación y monobactamos. Estas enzimas están relacionadas a TEM-1 y TEM-2 (16 enzimas) y a SHV-1 (4 enzimas), y en ellas sólo hay variación de uno a tres aminoácidos en relación a las β - lactamasas originales TEM-1, TEM-2 y SHV-1. (27)

Las β- lactamasas de espectro ampliado no destruyen a la cefoxitina y su actividad puede ser anulada combinando un beta lactámico con un inhibidor de las beta lactamasas como ácido clavulánico o sulbactam. Existe una tercera clase de beta lactamasas de espectro ampliado y que está relacionada a la beta lactamasa ampC que sí brinda resistencia frente a cefoxitina y

que no es inhibida por ácido clavulánico ni sulbactam. El Imipenen no es afectado por ninguno de los tres tipos de beta lactamasas de espectro ampliado, pero sí por algunas beta lactamasas ligadas a genes cromosómicos, en bacterias como *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter cloacae* y *Serratia*.

Se conoce también que existen cepas de estafilococos resistentes a la meticilina. En la mayor parte de estos casos, la resistencia se debe a la producción de una enzima que mantiene la integridad de la pared celular bacteriana a pesar de que las proteínas fijadoras de penicilinas normales son inactivadas por el antibiótico. Esta enzima es una proteína fijadora de penicilina denominada PFP 2a o PFP2`. Esta es codificada por un gen cromosómico adquirido denominado mecA, el que está ausente cuando la bacteria es sensible a meticilina.

Aunque el gen mecA está presente sólo en estafilococos, otros microorganismos también fabrican PFP de baja afinidad por los beta lactámicos, como es el caso de los enterococos y de los neumococos resistentes a penicilina. El gen que existe para PFP en estos casos es diferente al de los neumococos sensibles en varios segmentos, los cuales probablemente han sido insertados en el gen original provenientes de otros estreptococos. (27)

Un porcentaje reducido de cepas de *Staphylococcus* son sensibles, en la actualidad, a la penicilina. El fenotipo más frecuente en este género incluye resistencia a penicilina y a ampicilina por producción de penicilinasa.

Esta betalactamasa es inhibida por el ácido clavulánico, por lo que estas cepas son sensibles a la asociación de amoxicilina - ácido clavulánico. La hiperproducción de esta enzima puede ocasionar, de forma excepcional, un incremento de concentración inhibitoria mínima (CIM) a la oxacilina (1-8 mg/mL); este tipo de cepas son muy poco frecuentes, no presentan resistencia cruzada con otros betalactámicos y la resistencia no está asociada con multirresistencia a otros antibióticos no betalactámicos. (29)

Es relativamente frecuente la detección de cepas de *Staphylococcus* con resistencia a meticilina (y a oxacilina) por la adquisición del gen *mec A* que codifica la proteína fijadora de penicilina (PBP) PBP2a, que no posee afinidad por betalactámicos. La expresión fenotípica de la resistencia a meticilina puede ser heterogénea (CIM a oxacilina: 1-1. 6 mg/mL) u homogénea (CIM > 1 6 mg / mL). Las cepas con expresión heterogénea se caracterizan porque sólo una pequeña proporción de la población (<0,1%) sobrevive con concentraciones de oxacilina

superiores a 10 mg / mL, mientras que la mayor parte de la población muere con bajas concentraciones del antibiótico. Estas cepas se caracterizan porque presentan gran heterogeneidad en el tamaño de las colonias cuando crecen en agar. En las cepas con expresión homogénea la mayor parte de la población expresa la resistencia y el tamaño de las colonias es también homogéneo. Se ha demostrado que es posible la transformación de una expresión heterogénea en una expresión homogénea de la resistencia a meticilina, y se ha observado que esto se encuentra asociado a la selección de mutaciones cromosómicas y de reorganizaciones genéticas o a un incremento en la producción de la PBP2a5. Las cepas con resistencia a meticilina (homogénea o heterogénea) relacionada con el gen *m e c*A presentan resistencia cruzada al resto de betalactámicos y generalmente se relaciona con multirresistencia a antibióticos no betalactámicos (aminoglucósidos, macrólidos, quinolonas y tetraciclina, entre otros). La observación de multirresistencia debe hacer sospechar en la posibilidad de resistencia a meticilina. En ocasiones las cepas con resistencia heterogénea se manifiestan como resistentes a oxacilina, pero sensibles a otros antibióticos betalactámicos. Sin embargo, debido a la resistencia cruzada con otros betalactámicos, estas cepas deben considerarse e informarse como resistentes a todos ellos. (28)

II) Resistencia a aminoglucósidos

La resistencia a los aminoglucósidos puede ocurrir mediante la intervención de tres mecanismos, que son:

a) Variaciones en el receptor, a nivel de la subunidad 30S.

b) Modificación enzimática del antibiótico.

c) Reducción del ingreso del antibiótico a la célula bacteriana.

De estos mecanismos, es indudable que el segundo es el más importante y el que mejor ha sido estudiado. La modificación del aminoglucósido puede efectuarse por fosforilación, adenilación o acetilación.

Algunas enzimas bacterianas tienen doble capacidad funcional y pueden ser, por ejemplo, fosforilantes y acetilantes a la vez, como ocurre con la enzima 6` acetilante y 2` fosforilante que

brinda capacidad defensiva al *Staphylococcus aureus* frente a gentamicina y otros aminoglucósidos; esta enzima fosforila a la gentamicina en 2` mientras que es capaz de acetilar en 6` a la amikacina y kanamicina.

Los genes que codifican para esta enzima en estafilococos pueden ser adquiridos de otros estafilococos por plasmidos o por DNA en forma de transposones. Se han descrito también muchas otras enzimas capaces de modificar aminoglucósidos como la 4`-0-nucleotidiltransferasa de bacilos gram negativos como *E. coli*, *Klebsiella* o *P. aeruginosa* que puede inactivar a kanamicina, tobramicina o amikacina. La 4`,-nucleotidiltransferasa modifica a los mismos antibióticos y es producida por *Serratia* y varios estafilococos. Los aminoglucósidos más importantes pueden ser inactivados por acetilación mediante la 3`-N-acetiltransferasa o por la 6`-N-acetiltransferasa producidas especialmente por bacilos Gram negativos. (27)

Dado que los antibióticos aminoglucósidos deben ingresar al interior de las bacterias para impedir la síntesis proteica y teniendo en cuenta que el ingreso de estas drogas es un proceso activo que involucra la intervención de mecanismos oxidativos, las bacterias han logrado desarrollar resistencia a los aminoglucósido bloqueando su ingreso, es decir haciéndose impermeables al antibiótico, tal como se ha observado en *Pseudomonas aeruginosa*. La adición de antibióticos de pared como las penicilinas a la terapia con aminoglucósidos puede incrementar la entrada del aminoglucósido al interior de la bacteria aumentando así la eficacia de la acción antimicrobiana.

En *Staphylococcus*, a diferencia de lo que se observa en *Enterococcus*, no existe de forma natural un mecanismo intrínseco de resistencia de bajo nivel. El fenotipo sensible es el más frecuente. Los fenotipos de resistencia coinciden bastante bien con los fenotipos que posteriormente se comentarán al considerar la resistencia de alto nivel en *Enterococcus*, aunque en *Staphylococcus* no se han detectado las enzimas fosfotransferasas.

Finalmente, los cambios en la composición de la proteína receptora en el ribosoma 30S tienen menor importancia clínica. Estos cambios, algunas veces en un solo aminoácido de la proteína ribosomal pueden ocurrir por mutación. Porcentajes importantes de *Streptococcus faecalis* no son capaces de ligar aminoglucósidcos y ello explica la resistencia que puede ocurrir por parte

de estos gérmenes a la estreptomicina. En estos casos no hay sinergismo entre penicilinas y aminoglucósidos. (28)

III) Resistencia a la Quinolonas Fluoradas

Las quinolonas son los quimioterápicos antimicrobianos que han tenido un mayor desarrollo en los últimos 10 años. Actúan tanto sobre bacterias extracelulares como sobre las intracelulares y su actividad antimicrobiana depende de su capacidad de inhibir a la DNA girasa, complejo enzimático formado por subunidades A y B, que interviene en los procesos de replicación y de transcripción del DNA.

Se está observando un incremento en la resistencia a las fluoroquinolonas. Esta depende en algunos casos de mutaciones que pueden conferir resistencia a fluoroquinolonas, pero ocurre con menor frecuencia que para quinolonas no fluoradas como el ácido nalidíxico.

Las mutaciones pueden ocurrir ya sea en las subunidades de la DNA girasa, como se ha observado en *Escherichia coli* o en las porinas, proteínas de la membrana celular externa, a través de las cuales ingresan las quinolonas. La mutación es estas porinas reduce el ingreso del quimioterápico a la bacteria, lo que naturalmente disminuye su eficacia. En muchos casos la disminución de la acumulación intrabacteriana de quinolonas depende de un mecanismo activo de eflujo del quimioterápico, mecanismo localizado en la membrana citoplasmática de la bacteria. Las bacterias con alta tasa de resistencia las quinolonas suelen combinar mecanismos de mutación tanto en la DNA girasa como en las porinas. (30)

La frecuencia de aparición de resistencia los antimicrobianos es tan grande y tan rápida que aparentemente está ganando a la velocidad con que se obtienen nuevos antimicrobianos. Por otro lado, la resistencia no ocurre para un solo antimicrobiano sino que en la mayor parte de los casos tiene un carácter múltiple, por lo que en futuro muy cercano, la mayor parte de las infecciones podrían ser producidas por microorganismos con múltiple resistencia. El control en el uso de antimicrobianos se hace cada vez más necesario y evidentemente contribuirá al control en la velocidad de aparición de resistencia.

El uso de antimicrobianos requiere de un adecuado conocimiento de las características y potencialidad de cada droga y de un preciso criterio clínico para utilizar los antimicrobianos sólo en aquellos casos en que están indicados y en caso de tomar la decisión de usarlos, aplicarlos en las dosis adecuadas y por el tiempo suficiente.

Se han descrito varios mecanismos de resistencia a quinolonas en *Staphylococcus* mutaciones en los genes *gyr A* y *gyr B* que codifican la ADN-girasa (topoisomerasa II), mutaciones en los genes *par C* y *par E*, que codifican la topoisomerasa IV, y mutaciones en el gen *nor A*, responsable de un mecanismo de eliminación activa. Las cepas clínicas de *Staphylococcus* sensibles a quinolonas no suelen tener mutaciones en estos genes, pero se han descrito aislamientos con mutaciones para los que la CIM de una o más quinolonas corresponde a la categoría de sensible establecida por el NCCLS y otros comités equivalentes. Existen importantes diferencias en la actividad de las distintas fluoroquinolonas frente a *Staphylococcus*. No todos los compuestos tienen la misma potencia frente a la A D N-girasa y la topoisomerasa IV. Las mutaciones responsables de la resistencia suelen ocurrir habitualmente primero en los genes que codifican la diana primaria de *Staphylococcus* (para la mayoría de compuestos la topoisomerasa IV) y a continuación la diana secundaria (habitualmente la ADN-girasa), contribuyendo estas últimas a incrementar el nivel de resistencia. (28)

IV) Resistencia a los glucopéptidos

Las micobacterias, los hongos y las bacterias gram negativas son resistentes debido a la incapacidad de la molécula de atravesar la membrana externa y por lo tanto de llegar a la diana, siendo excepción algunas cepas de Flavobacterium meningosepticum y de Neisseria gonorrhoeae.

Las cepas de *Staphylococcus* han mantenido en general una elevada sensibilidad a los glucopéptidos, que lo más frecuente es detectar cepas sensibles a vancomicina y a teicoplanina. Sin embargo, en 1997 se describió la detección en Japón de cepas de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina (CIM en el rango 4-8 mg / mL) y este tipo de cepas han sido aisladas posteriormente en otros lugares geográficos. Estas cepas se denominaron VISA *(vancomycin intermediate Staphylococcus aureus)*. Muchas de las cepas VISA presentan

también sensibilidad disminuida o resistencia a la teicoplanina, por lo que hoy día suele utilizarse el término de GISA *(glycopeptide intermediate Staphylococcus aureus)*.

Las cepas GISA se aíslan con una frecuencia muy baja y generalmente después de un tratamiento prolongado con glucopéptidos. Se han observado dos tipos de expresión de la resistencia a glucopéptidos en *Staphylococcus*: *a)* expresión homogénea (CIM a vancomicina 8-16 mg/ml), y *b)* expresión heterogénea (CIM 1-4 mg/ml). Con los puntos de corte establecidos para la detección de la resistencia algunas de estas cepas quedarían clasificadas como sensibles a glucopéptidos y, a lo sumo, como intermedias a vancomicina y a teicoplanina. (31)

V) Resistencia a los Macrólidos y Lincosaminas

Estos grupos de antibióticos por ser hidrofóbicos atraviesan mal la membrana externa por lo que los bacilos gram negativos presentan resistencia natural, aunque modificaciones en las nuevas moléculas como azitromicina parecen disminuir este hecho. Existen además mecanismos de exclusión activa. La resistencia por metilaciones que impiden la unión de los fármacos al ribosoma 50S está codificada por plásmidos en transposones, es cruzada y puede ser inducible (en macrólidos de 14 y 15 átomos) o constitutiva (también para los de 16 y lincosamidas) y aparece en cocos gram positivos y bacilos anaerobios gram positivos y negativos; también la producción de enzimas transferasas puede determinar resistencia de estafilococos para lincomicina y clindamicina.

La presencia de genes *erm* generalmente confiere un fenotipo de resistencia denominado MLSB (resistencia a macrólidos de 14, 15 y 16 átomos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B) y este fenotipo puede ser de expresión constitutiva o inducible (cMLSB o iMLSB). En las cepas con fenotipo iMLSB la eritromicina induce la expresión del mecanismo de resistencia.

Por ello si se estudia la sensibilidad de estas cepas a macrólidos de 16 átomos, clindamicina y estreptograminas del grupo B en ausencia de eritromicina, se manifestarán como sensibles a estos antibióticos, pero algunos autores consideran que deberían informarse como resistentes porque poseen el mecanismo de resistencia.

Los antibióticos del grupo MLS presentan diferencias estructurales, pero poseen mecanismos de acción y de resistencia muy relacionados. En bacterias grampositivas, en general, se han descrito 4 mecanismos de resistencia a antibióticos MLS:

1. Modificación de la diana por la acción de metilasas codificadas por genes *erm*.

2. Expulsión activa del antibiótico relacionado con diferentes genes.

3. Inactivación del antibiótico.

4. Modificación de la diana por mutación del ARNr 23S y/o proteínas ribosomales.(27)

C. MARCO CONCEPTUAL

ITU Infección del tracto urinario

ECN estafilococos coagulasa negativo

Microorganismo Son seres vivos que solo pueden ser vistos por el microscopio, como las bacterias, hongos, protozoos y virus

Antimicrobianos Son substancias químicas que evitan el crecimiento o destruyen a los microorganismos invasores del cuerpo humano o animal, produciendo ninguna o muy baja toxicidad sobre éstos (toxicidad selectiva). Pueden ser naturales, sintéticas o semisintéticas.

Gram positivos Los microorganismos Gram positivos son los que se tiñen con la tinción de Gram debido a sus características estructurales, son más pequeños que los Gram negativos, su pared celular contiene mas del 60% de mucopéptidos, su cápsula muy delgada con un espesor de 15 a 20 milimicrones.

Gram negativos Los microorganismos Gram negativos no se tiñen con la tinción de Gram, se caracterizan por tener una pared celular muy gruesa que contiene gran cantidad de

lipoproteinas y pocos mucopéptidos (10%) esta cubierta por una membrana externa de lipopolisacáridos con múltiples poros.

Bactericida Cuando el antimicrobiano destruye al germen

Bacteriostático Cuando el antimicrobiano inhibe temporalmente el crecimiento o multiplicación del germen, para ser destruido el germen debe ser ayudado por el sistema inmunológico del huésped.

Resistencia Son mecanismos de defensa que crean los gérmenes para evitar que los antimicrobianos los destruyan, se produce no genéticamente (metabólicamente inactivos, sin estructura blanco) y genéticamente (mutación, plasmidos).

V. DISEÑO METODOLOGICO.

A. POBLACIÓN.

La población esta constituida por niños menores a 14 años, que acudan ambulatoriamente o estén internados en el Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría "de la ciudad de La Paz, que tengan como diagnostico presuntivo, una infección del Tracto Urinario, y sean derivados al Servicio de Bacteriología para la realización de un cultivo de orina.

B. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Se seleccionaron todas las muestras de orina referidas al laboratorio de Bacteriología del Hospital de Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uria" durante enero a Agosto de 2009.

C. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN.

El estudio realizado es de tipo retrospectivo, descriptivo y analítico.

D. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.

1. RECOLECCIÓN.

Los datos serán recolectados en el servicio de Bacteriología que es dependiente del Hospital del Niño de la ciudad de La Paz, de acuerdo al Registro Único de Bacteriología.

Toda la información respecto a antibiogramas y desarrollo del germen, provienen del libro de bacteriología donde se consignan a detalle todas las muestras y sus respectivos resultados que llegan a dicha especialidad; este libro lleva la fecha, tipo de muestra recolectada, germen o gérmenes aislados su antibiograma referente mostrando su sensibilidad y / o resistencia a los diferentes antibióticos utilizados.

2. ELABORACIÓN.

a) Revisión.

La información se verificara con los registros RUBAC (Registro Único de Bacteriología).

b) Recuento.

Será de carácter manual.

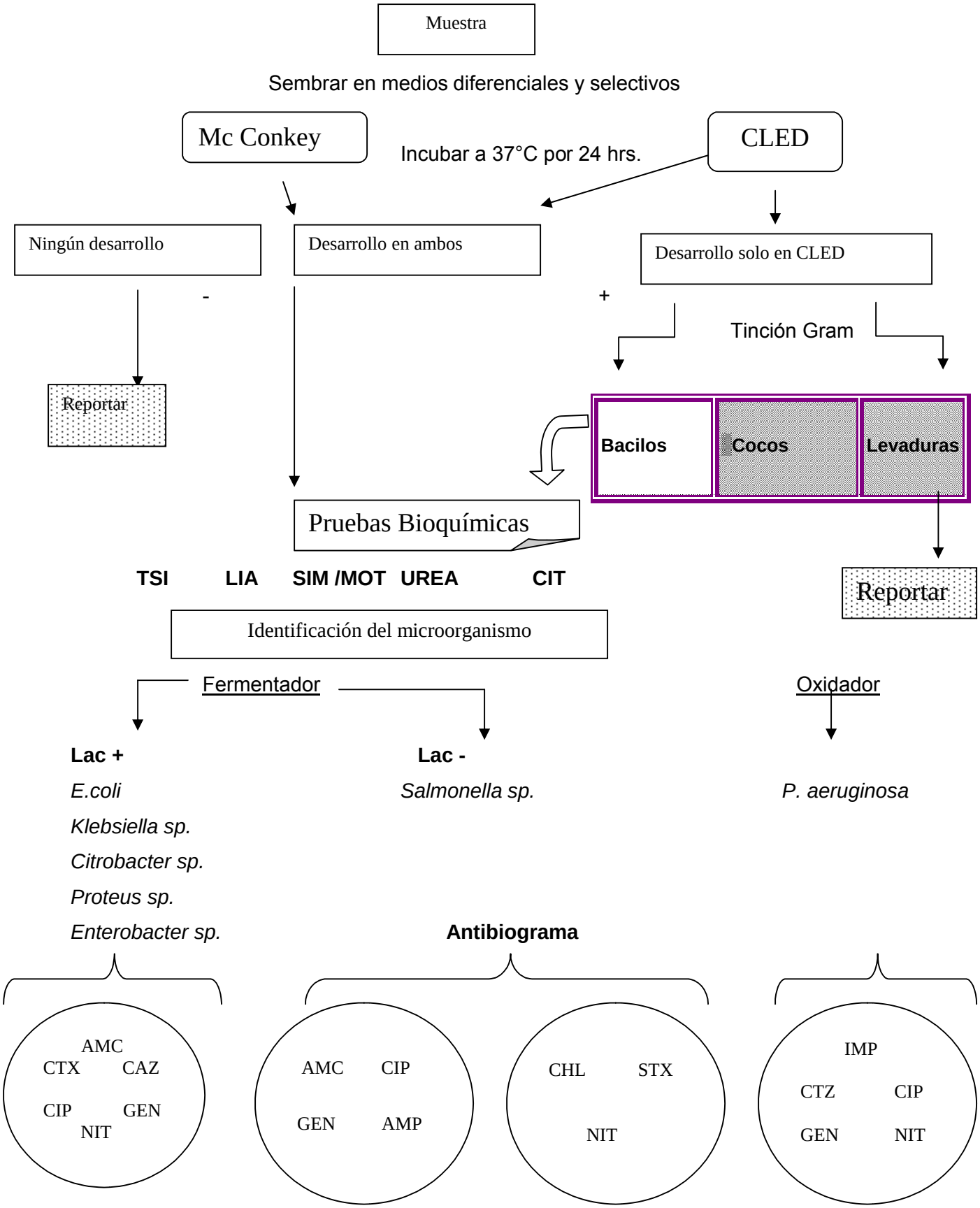
3. ANÁLISIS.

El análisis de los cuadros de elaboración se realizo luego de recolectar toda la información necesaria y de haber seleccionado los datos precisos.

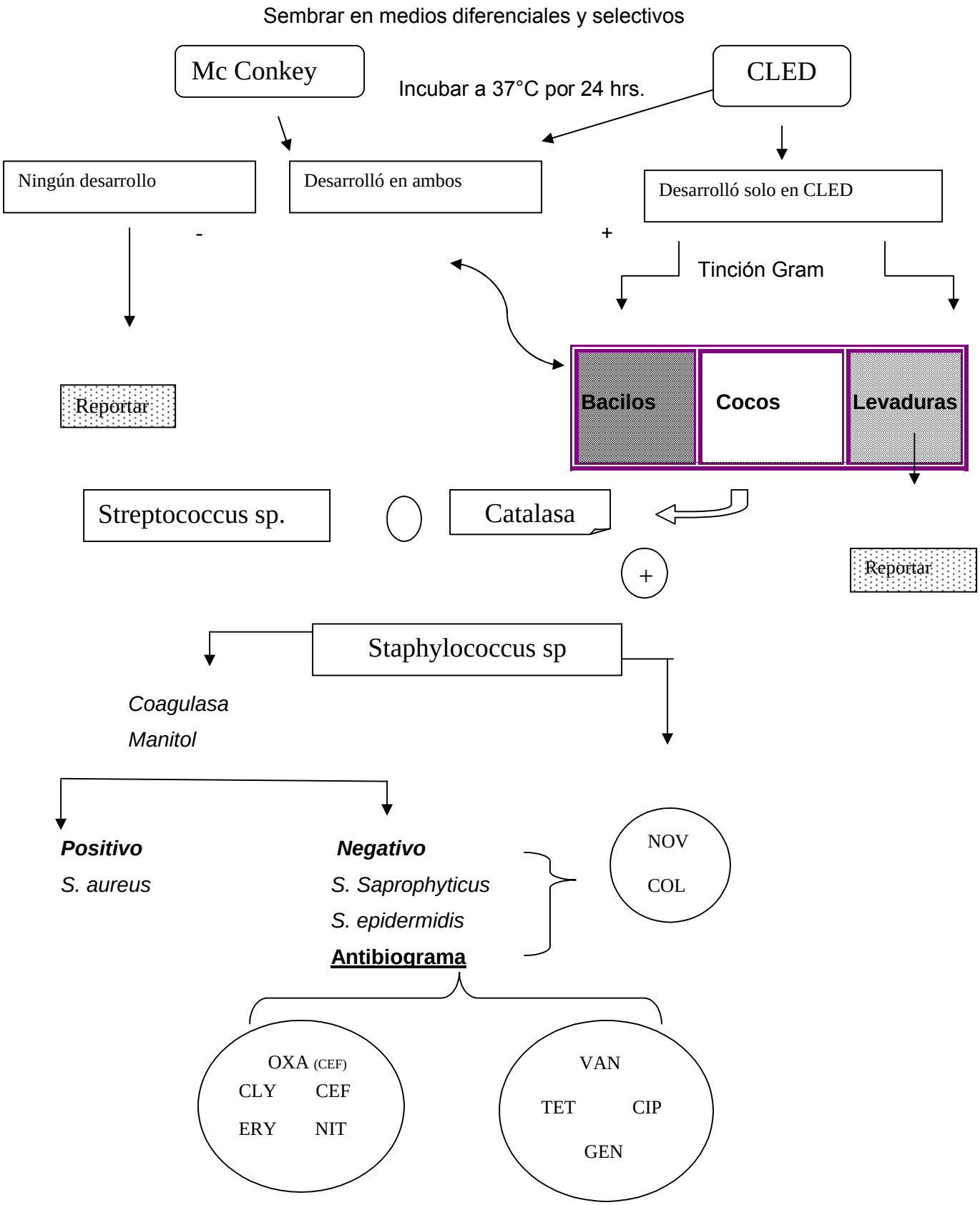
IV. METODOLOGIA

Las muestras de orina que ingresan al servicio de Bacteriología, reciben el siguiente procedimiento, y como se logro aislar tanto bacilos Gram (-) como cocos Gram (+), se diferenciara mediante este hallazgo el procedimiento a seguir.

A. Procedimiento para Bacilos



B. Procedimiento para Cocos



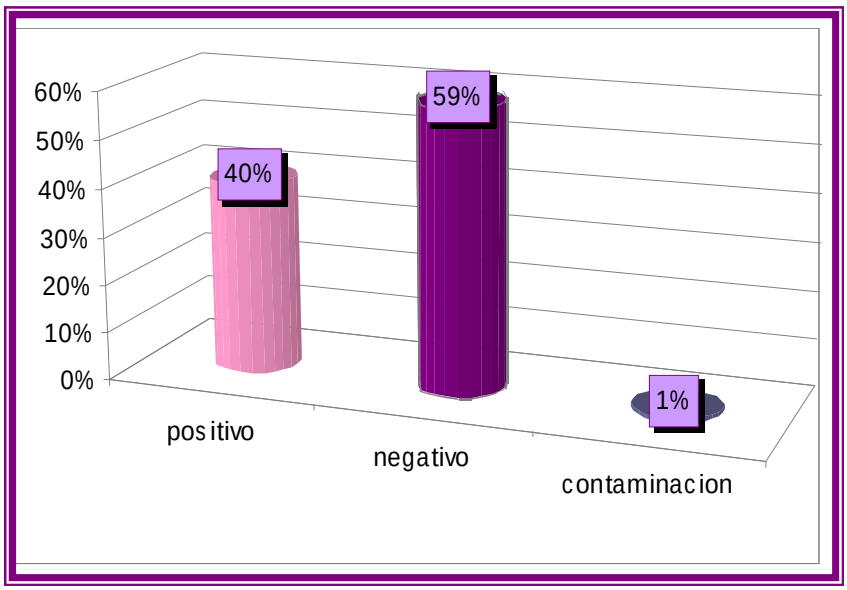
V. RESULTADOS

A. RESULTADOS GENERALES.

Se ha analizado un total de 567 muestras de las cuales fueron positivas 229 muestras (40 %), como se muestra en el Grafico Nº 1

Grafico Nº 1

Frecuencia de casos positivos para ITU, obtenidos según el registro RUBAC (Registro Único de Bacteriología) en el Hospital del Niño, durante Enero a Agosto de 2009

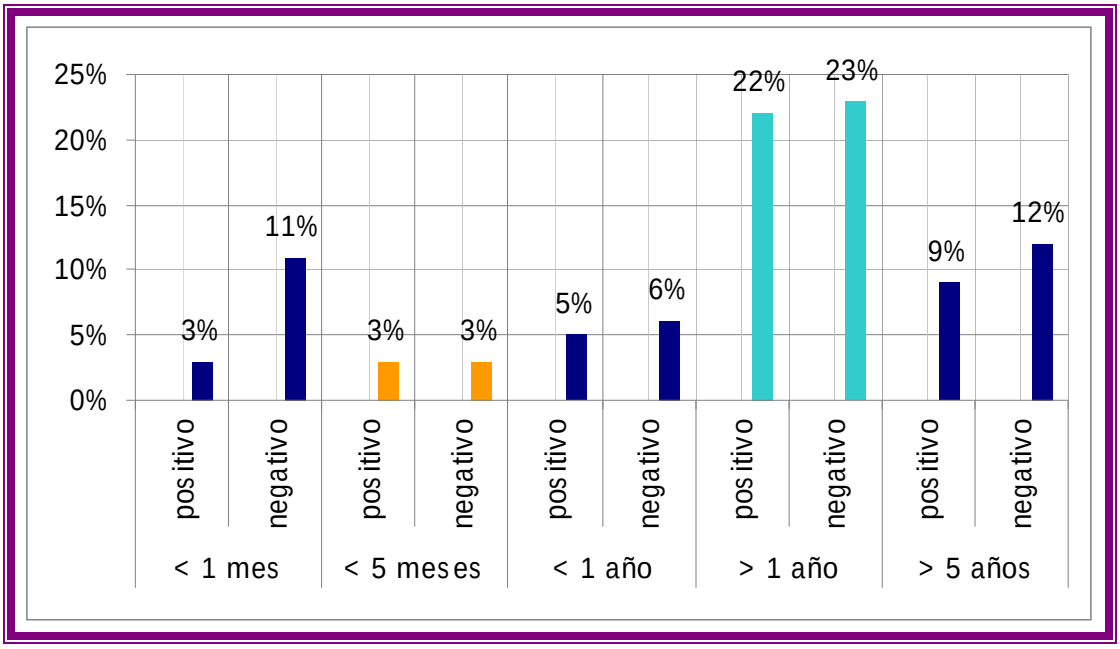


Fuente: Propia, Hospital del Niño, Enero a Agosto 2009,

Respecto a la frecuencia en cuanto a la edad, esta se detalla en el Cuadro N ° 1. Donde podemos observar que el valor más elevado se encuentra en el intervalo de edad de 1 – 5 años, tanto en varones como en mujeres. Por lo que es necesario clasificar el porcentaje mayoritario en cuanto a la variable sexo, que se observa en los cuadros Nº 2 y Nº 3. Donde podemos percatarnos que las muestras que presentaron desarrollo son en su mayoría del sexo femenino, concordando con la literatura analizada.

Cuadro N° 1

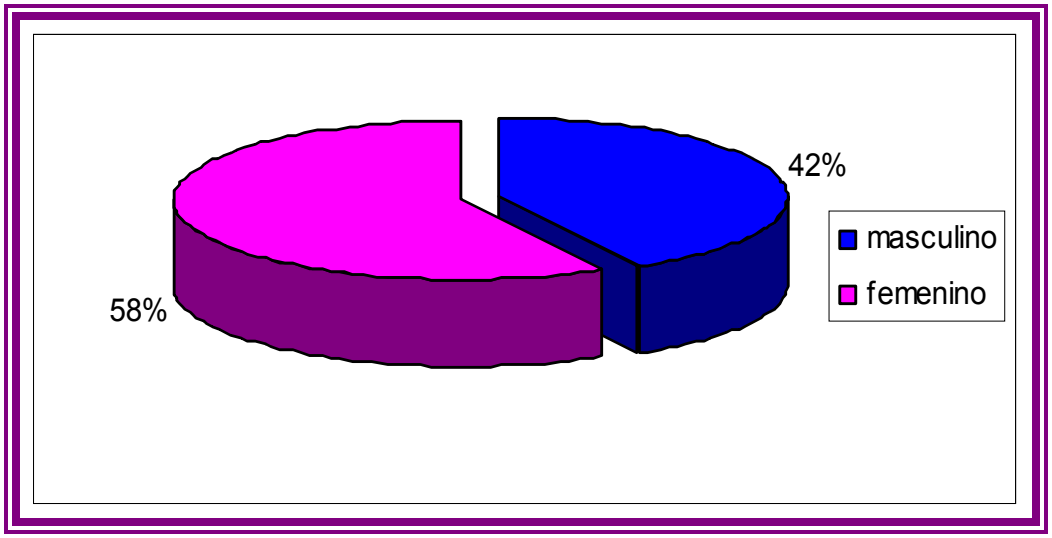
Frecuencia de edad en casos analizados para detectar una ITU, en pacientes, que acudieron al hospital del niño, de La Paz – Bolivia, de Enero – Agosto 2009



Fuente: Propia Hospital del Niño ”Dr. Ovidio Aliaga Uría”, Enero a Agosto 2009,

Grafico N° 2

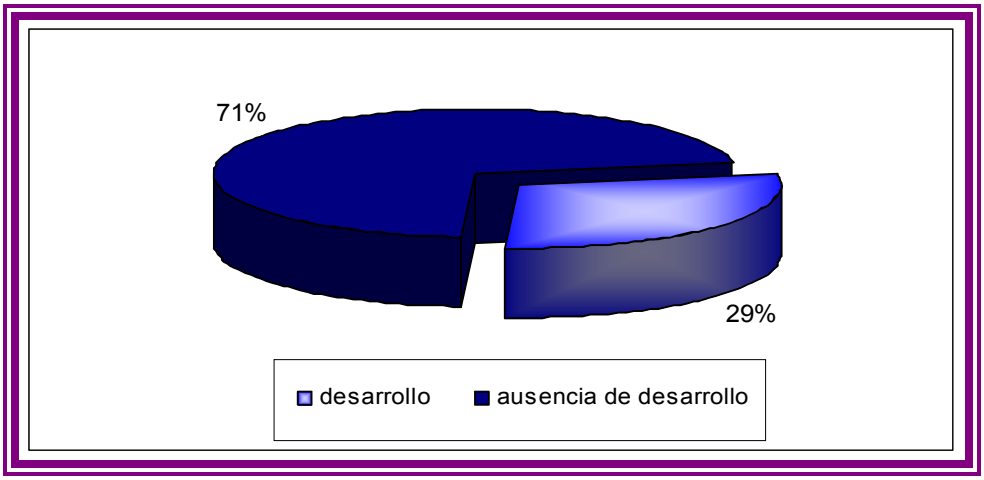
Porcentaje total de personas positivas al desarrollo del urocultivo, que acudieron al Hospital del Niño, La Paz - Bolivia durante Enero – Agosto, 2009



Fuente : Propia Hospital del Niño ”Dr. Ovidio Aliaga Uría”, Enero a Agosto 2009,

Grafico Nº 3

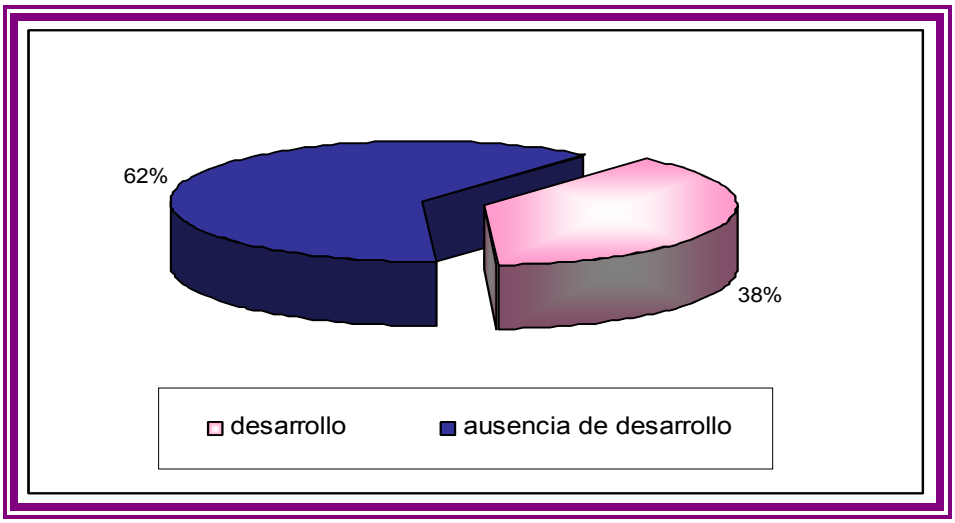
Porcentaje de casos positivos en pacientes masculinos con Infección Urinaria, que acudieron al Hospital del Niño, La Paz - Bolivia durante Enero – Agosto, 2009



Fuente : Propia Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009,

Gráfico Nº 4

Porcentaje de casos positivos en pacientes femeninos con Infección Urinaria, que acudieron al Hospital del Niño, La Paz - Bolivia durante Enero – Agosto, 2009

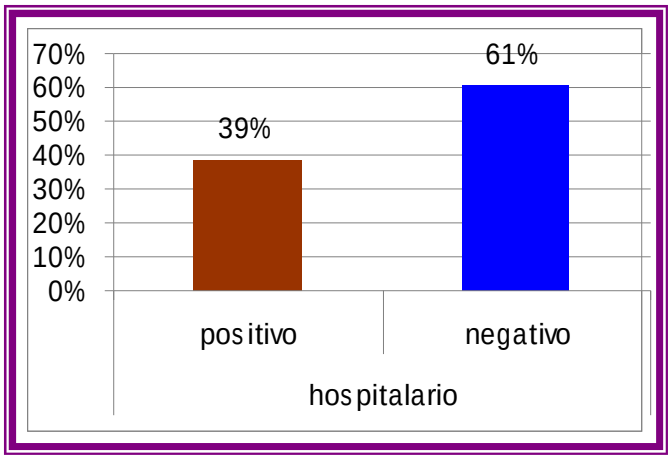


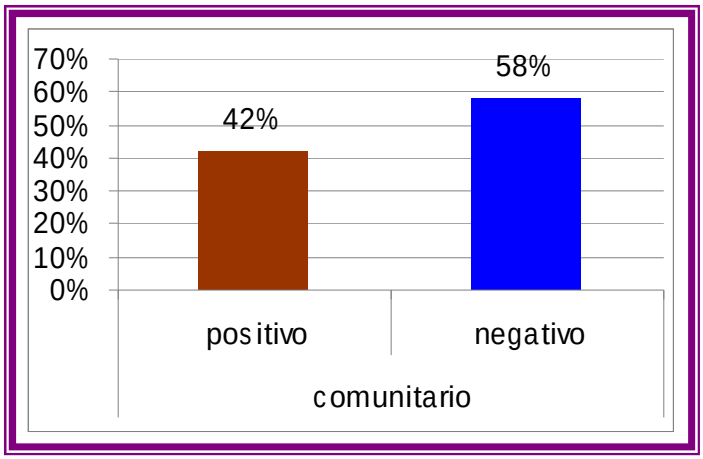
Fuente: Propia Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009,

Fueron analizadas las muestras, y los datos fueron recopilados en cuanto a patógenos aislados en ITU en el periodo mencionado anteriormente, donde en el análisis pudimos comprobar que el patógeno mayormente aislado fue *Escherichia coli*, con un 65 %.

Grafico Nº 5 y Nº 6

Casos analizados en cuanto a tipo de paciente y porcentaje de muestras positivas, en pacientes ambulatorios o intrahospitalarios, que acudieron al Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uria" de Enero a Agosto de 2009

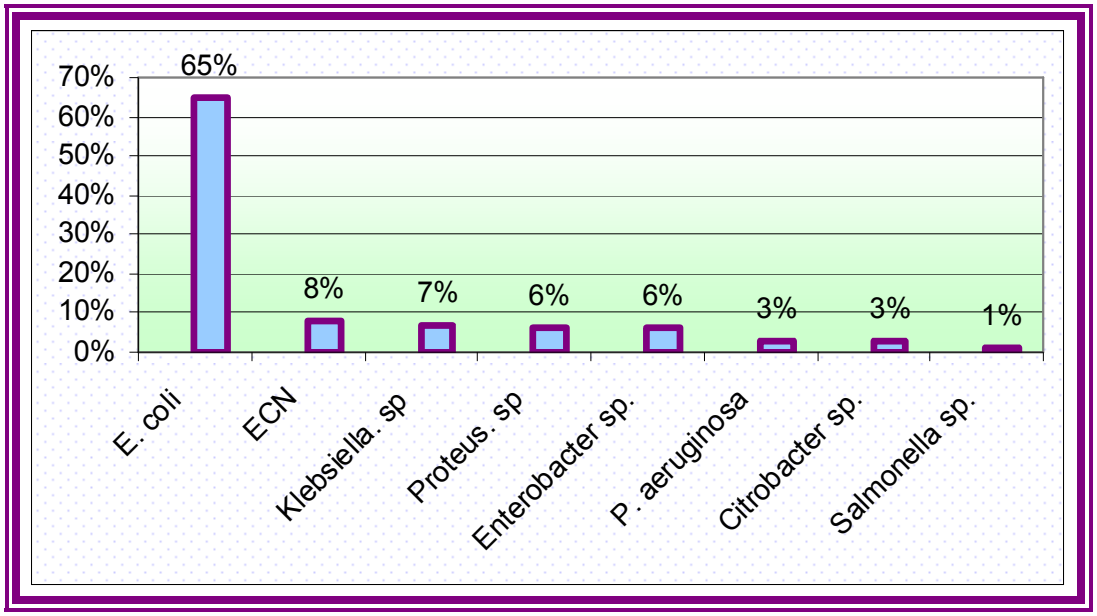




Fuente: Propia, Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009

Grafico Nº 7

Agentes etiológicos aislados durante el tiempo que se realizo el análisis en pacientes que solicitaron urocultivo (Enero – Agosto 2009).



Fuente: Propia, Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009

Entre otros fueron aislados Estafilococos Coagulasa Negativa con 8%, Klebsiella. sp con 7%, Proteus. sp con 6%, al igual que Enterobacter sp., además de P. aeruginosa con 3%, Citrobacter sp. con el mismo porcentaje, y por ultimo Salmonella sp, con 1 caso analizado..

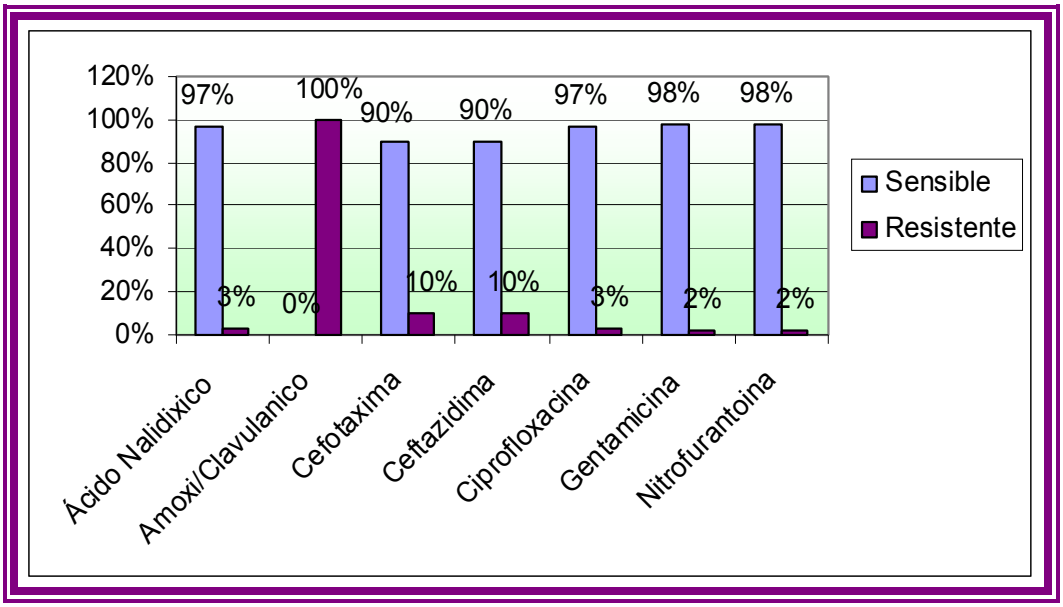
B. RESULTADOS ESPECIFICOS

De acuerdo al perfil de resistencia, a continuación, se resumen los principales hallazgos de las series pediátricas incluidas a partir del gráfico Nº 5 en adelante y se comentan también algunos datos de la revisión.

Cabe recalcar que simplemente se agruparon los géneros, y si bien también se realizo la identificación, género – especie, además de la distinción de proveniencia de las muestras en múltiples casos, para su estudio, solo se nombrarán los géneros.

Grafico Nº 8

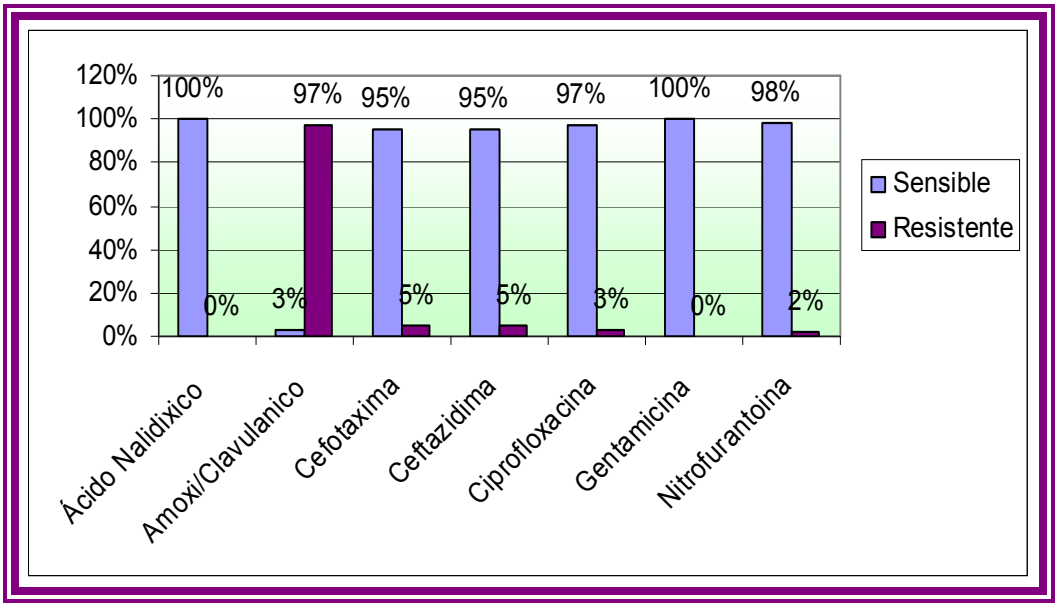
Perfil de resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli comunitario*, aislados en pacientes que acudieron al hospital del Niño, en La Paz - Bolivia durante Enero – Agosto de 2009



Fuente: Propia Hospital del Niño"Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009,

Grafico Nº 9

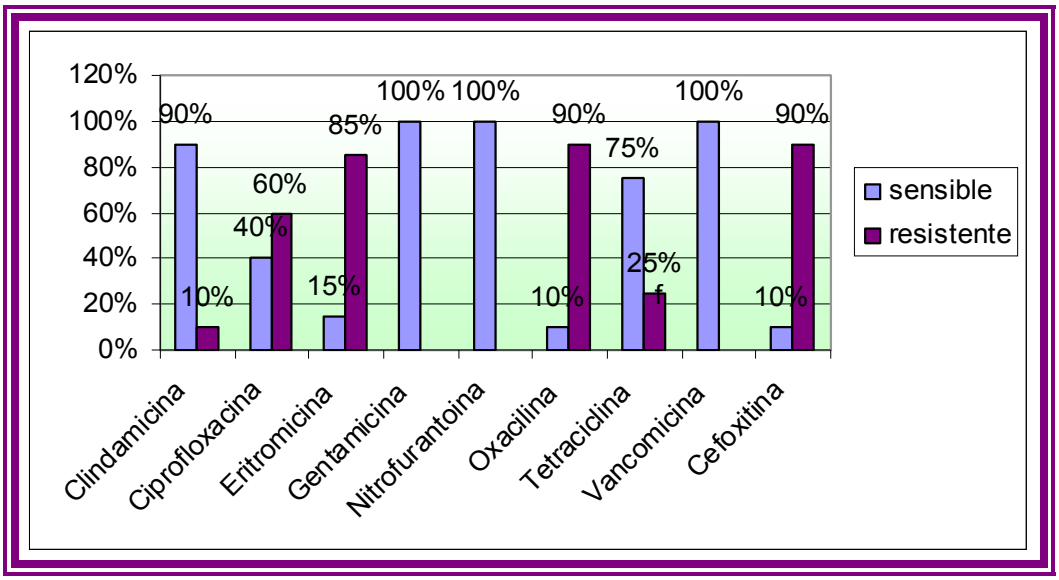
Perfil de resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* nosocomial, aislado en pacientes que acudieron al hospital del Niño, en La Paz - Bolivia durante Enero – Agosto de 2009



Fuente: Propia Hospital del Niño"Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009,

Grafico Nº 10

Perfil de resistencia de *Staphylococcus sp. nosocomial,* aislado en pacientes, en el Hospital del niño, en La Paz- Bolivia durante Enero – Agosto de 2009

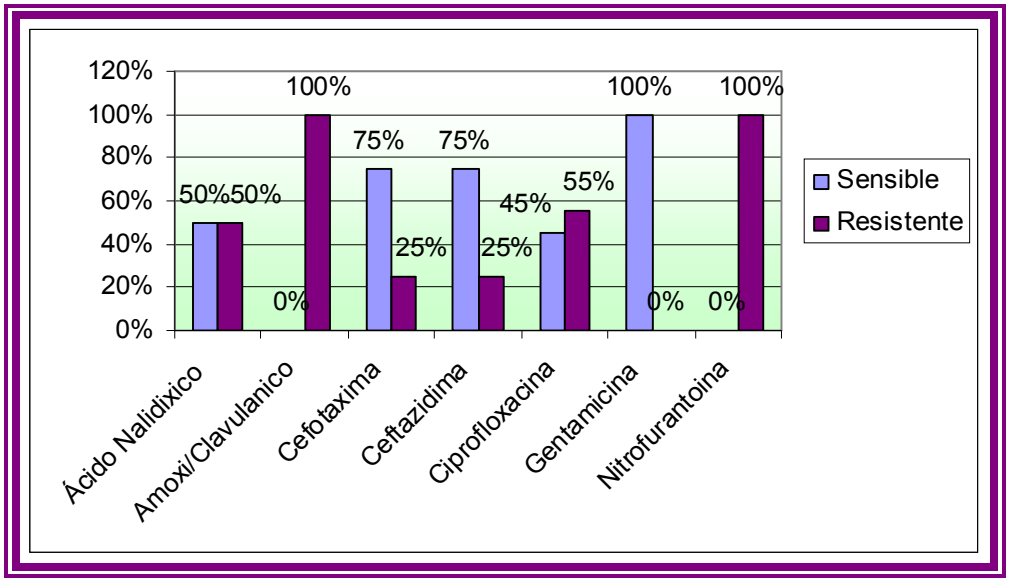


Fuente: Propia Hospital del Niño"Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009,

Para los estafilococos coagulasa negativo, que ocuparon el segundo lugar en cuanto a frecuencia con 8 % del total de casos positivos, las tres especies aisladas fueron *Staphylococcus* epidermidis con 86 %, *Staphylococcus* haemolyticus con 7% y *Staphylococcus klosii* también con 7 % sobre los casos positivos, de los SCN, además recalcar que todos este genero fue aislado de pacientes intrahospitalarios.

Grafico Nº 11

Perfil de resistencia antimicrobiana de *Proteus sp. comunitario,* aislados en pacientes que acudieron al hospital del niño, en La Paz- Bolivia durante Enero – Agosto de 2009

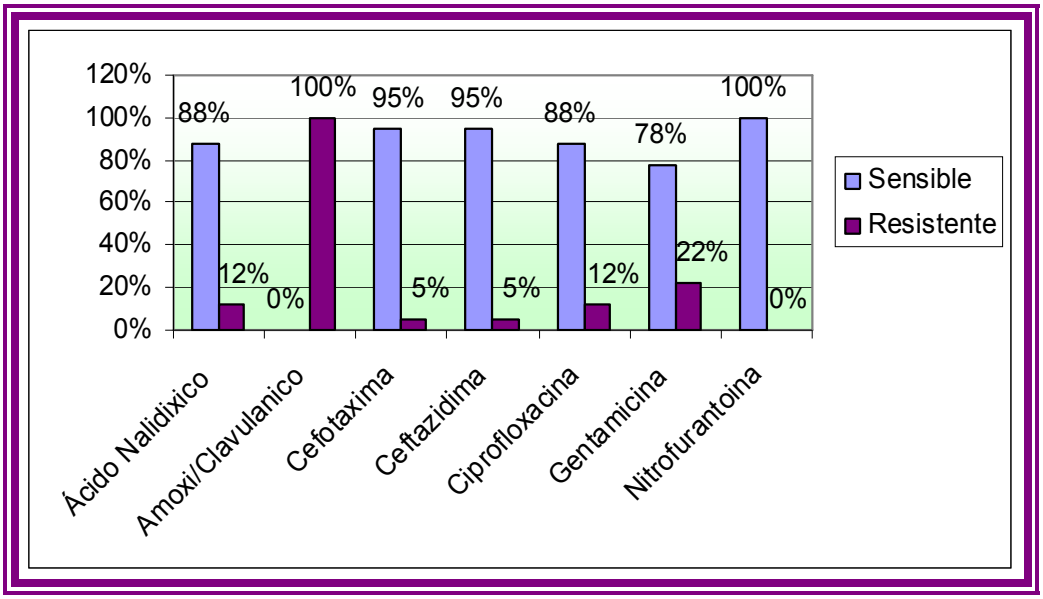


Fuente: Propia Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009

Entre otros agentes causales tenemos: *Proteus sp,* cuya distribución fue la siguiente: P. mirabilis, P. vulgaris y también solo se determino en algunos casos el genero Proteus sp., además cabe mencionar que de los 6 casos analizados, todos son de tipo ambulatorio.

Grafico Nº 12

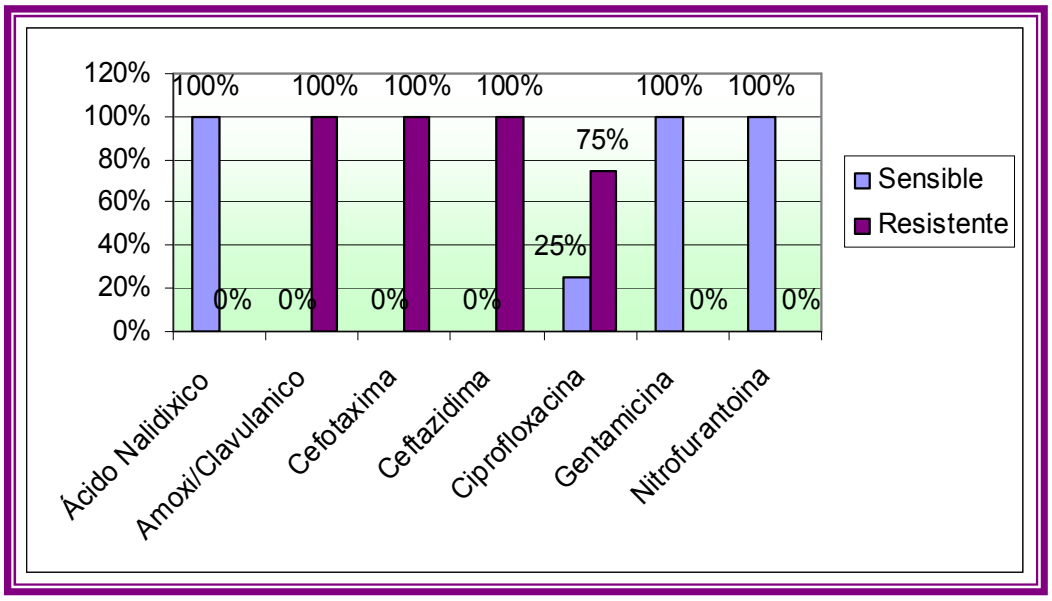
Perfil de resistencia antimicrobiana de *Klebsiella sp*. comunitario, aislado en pacientes que acudieron al hospital del Niño, en La Paz- Bolivia durante Enero – Agosto de 2009



Fuente: Propia Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009,

Grafico Nº 13

Perfil de resistencia antimicrobiana de *Klebsiella sp*. intrahospitalario, aislado en pacientes que acudieron al hospital del niño, en La Paz- Bolivia durante Enero – Agosto de 2009

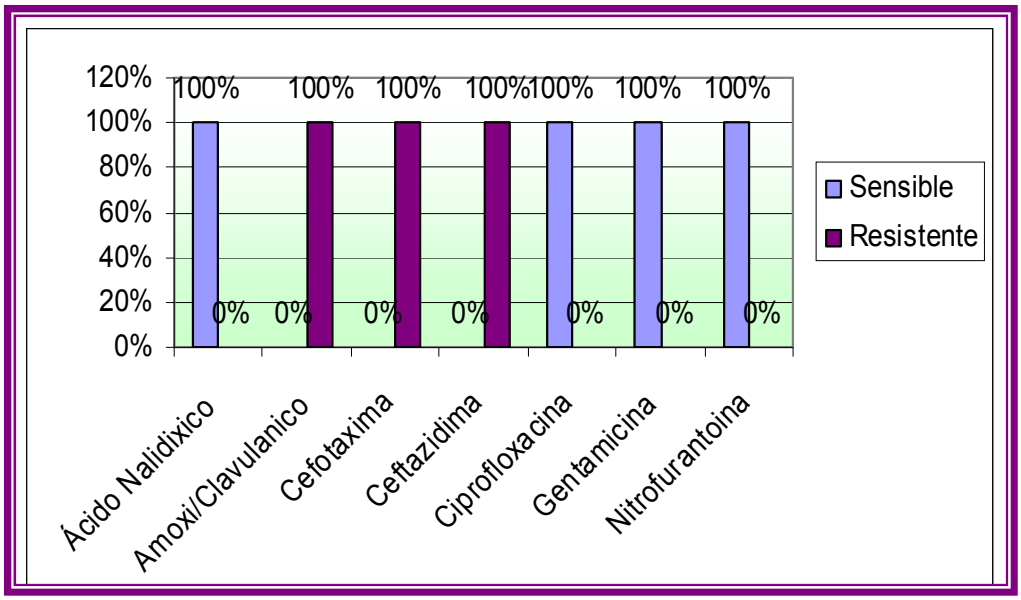


Fuente: Propia Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009,

Para el genero de *Klebsiella*, se aislaron 3 especies: *K. oxytoca, K. pneumoniae, K. rhinoscleromatis*, siendo mayormente aislada la primera en mencionar.

Grafico Nº 14

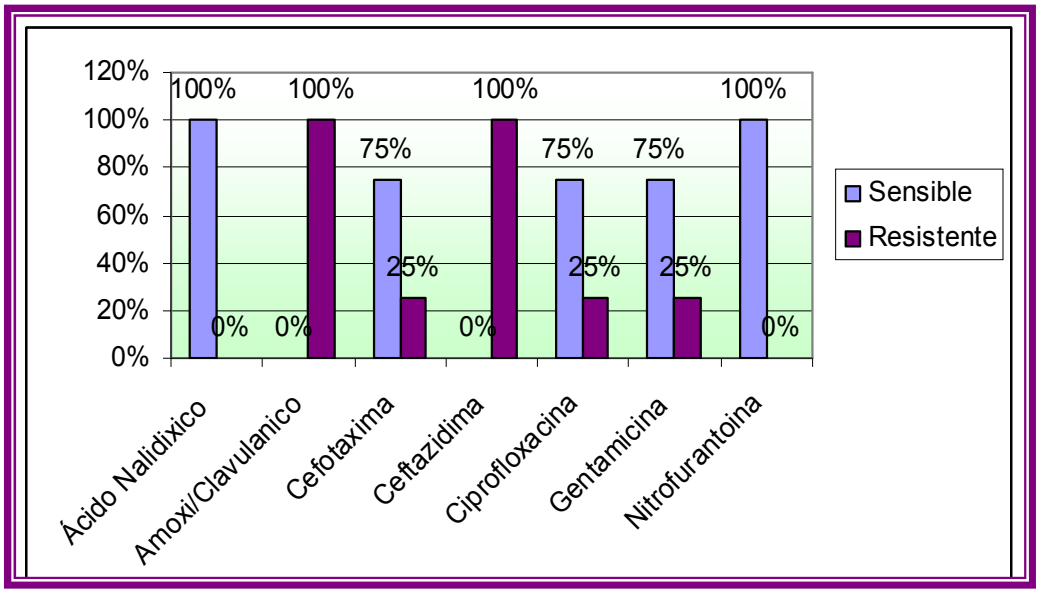
Perfil de resistencia de *Enterobacter sp. comunitario* aislado en pacientes que acudieron al hospital del niño, en La Paz- Bolivia durante Enero – Agosto de 2009



Fuente: Propia Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009,

Grafico N° 15

Perfil de resistencia de *Enterobacter sp.* intrahospitalario aislado en pacientes que acudieron al hospital del niño, en La Paz- Bolivia durante Enero – Agosto de 2009

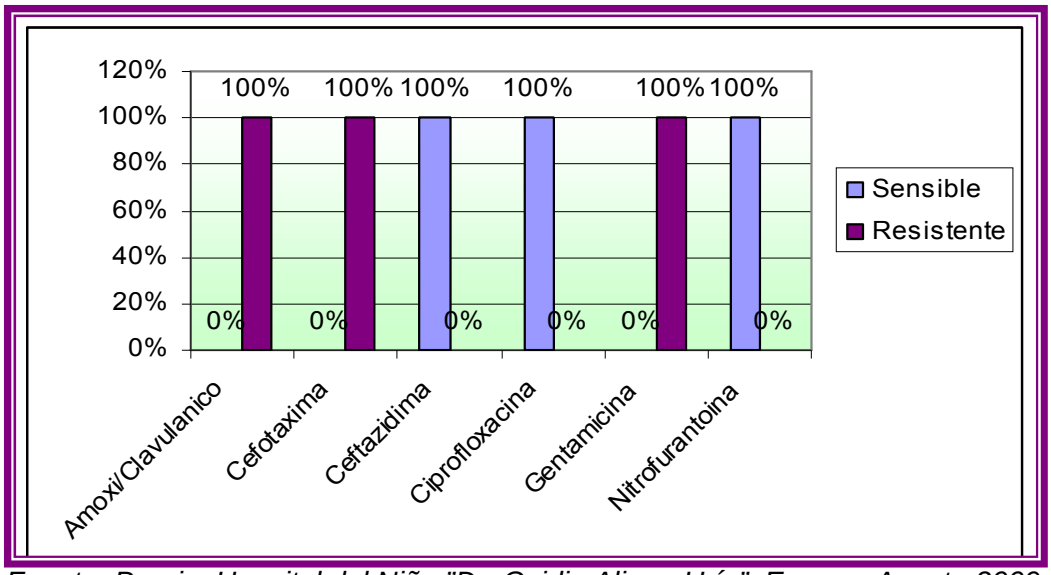


Fuente: Propia Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009

Enterobacter, ocupa en cuanto a porcentaje el mismo lugar que el genero *Proteus sp.*, pero en este caso solo se logro aislar a *E. cloacae*.

Grafico Nº 16

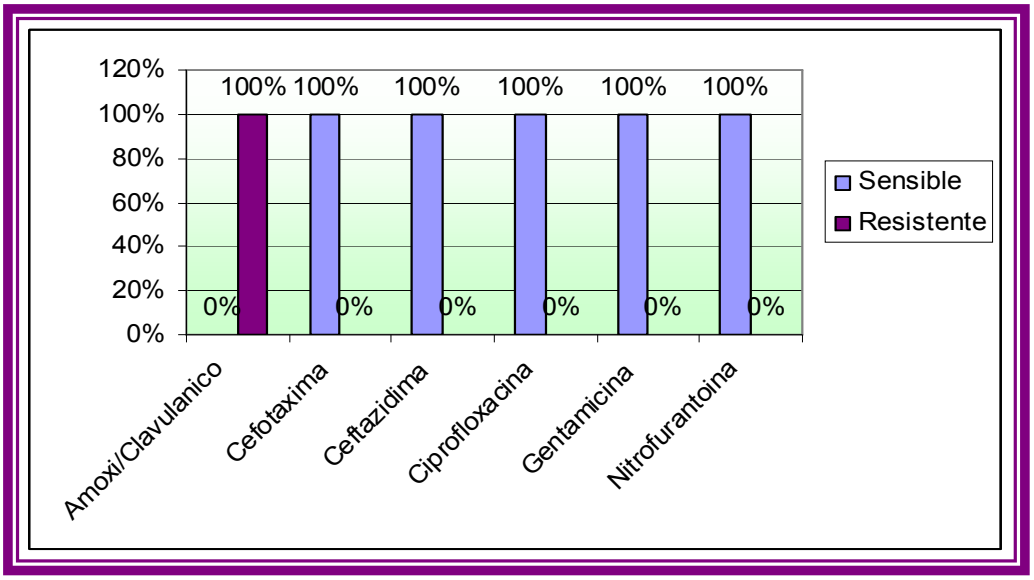
Perfil de resistencia antimicrobiana de *Citrobacter sp.* nosocomial, aislado en pacientes, que acudieron al hospital del niño, en La Paz- Bolivia durante Enero – Agosto de 2009



Fuente: Propia, Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009

Grafico N° 17

Perfil de resistencia antimicrobiana de *Citrobacter sp.* comunitario, aislado en pacientes que acudieron al hospital del niño, en La Paz- Bolivia durante Enero – Agosto de 2009

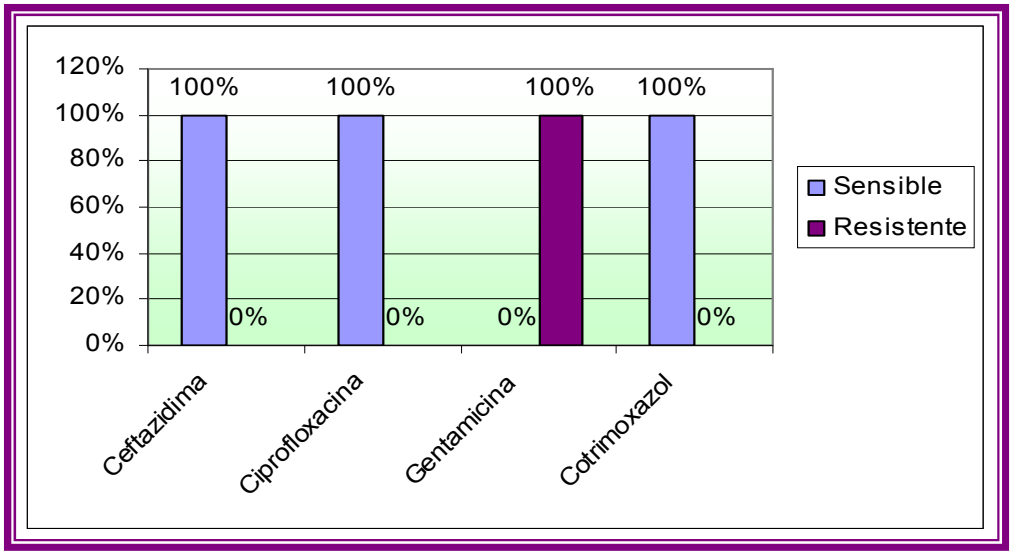


Fuente: Propia, Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009,

Citrobacter sp., donde también se logro identificar a dos especies, *Citrobacter freundii* y *Citrobacter koseri*, ambas especies, tanto en pacientes comunitarios como en nosocomiales.

Grafico Nº 18

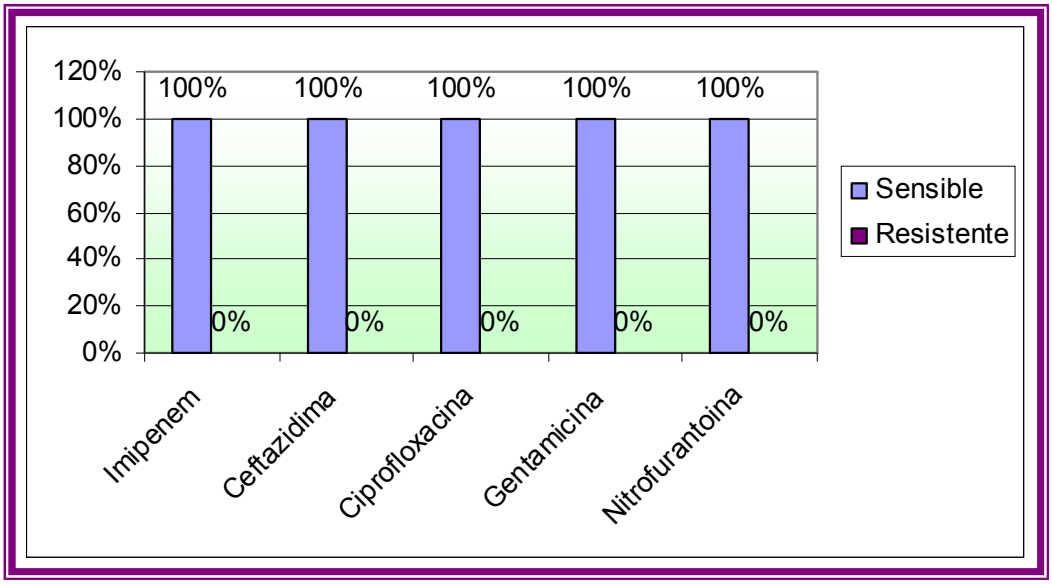
Perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* comunitario, aislado en pacientes, que acudieron al hospital del niño, en La Paz- Bolivia durante Enero – Agosto de 2009



Fuente: Propia, Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009,

Grafico Nº 19

Perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* intrahospitalario, aislado en pacientes, que acudieron al hospital del niño, en La Paz- Bolivia durante Enero – Agosto de 2009

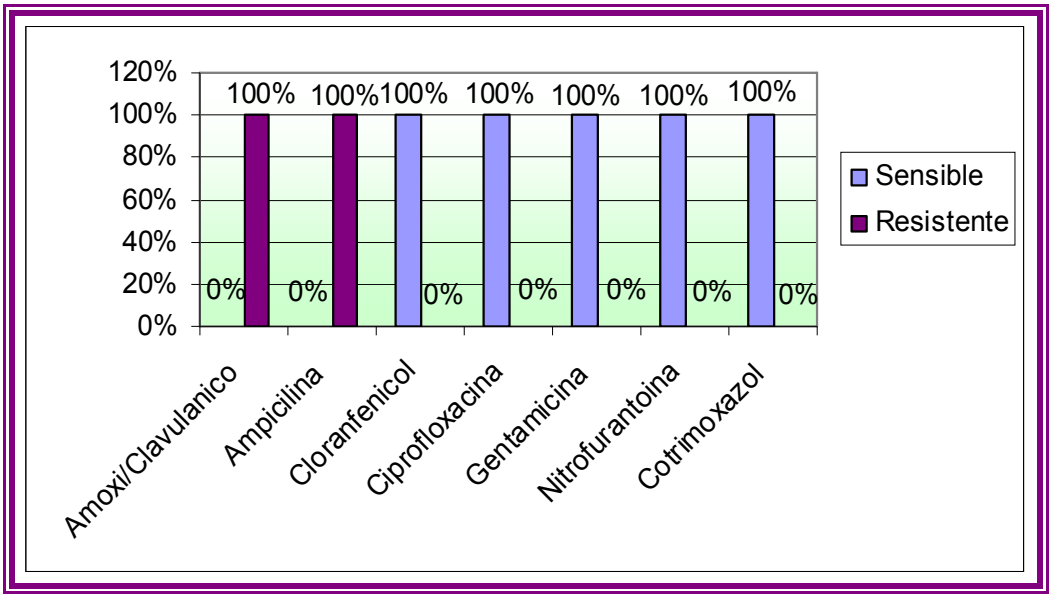


Fuente: Propia Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009,

Por ultimo, las cepas aisladas de *Pseudomonas aeruginosa*, fueron tanto en pacientes hospitalizados como en comunitarios, donde, por revisión bibliográfica conocemos, este microorganismo causa episodios infecciosos a pacientes inmunocomprometidos en su mayoría, al igual que Salmonella sp, que en este estudio, solo se aisló en una muestra de paciente hospitalizado.

Grafico Nº 20

Perfil de resistencia de *Salmonella sp*. intrahospitalario, aislado en paciente que acudieron al hospital del niño, en La Paz- Bolivia durante Enero – Agosto de 2009



Fuente: Propia, Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría", Enero a Agosto 2009,

VI. CONCLUSIÓN

En cuanto al agente etiológico, concordamos con la literatura revisada, ya que en su mayoría de trabajos anteriores, perfilan a *Escherichia coli* como el causante principal de una Infección del Tracto Urinario, además de este microorganismo vemos que el grupo de las Enterobacterias fueron aisladas con más frecuencia, y entre otros también fueron aislados Staphylococcus coagulasa negativos

En cuanto a la variable edad, observamos que el grupo más afectado por una ITU, es de 1 – 5 años de edad y por el contrario el grupo de 1 mes, a 5 meses, fueron los que presentaron menor incidencia.

Con respecto al sexo mayormente afectado, este fue el género femenino, debido que del total de muestras analizadas, la mayor incidencia de casos positivos fue precisamente en este género.

Con respecto al perfil de resistencia, a manera general podemos indicar que existe entre el grupo de las enterobacterias, un alto índice de BLEA, y en menor cantidad BLEE.

VII. DISCUSIÓN

El predominio de urocultivos observados en infantes del sexo femenino, se correlaciona con lo habitualmente descrito en la literatura, donde en el presente trabajo fue de 58%, semejante al descrito en el trabajo de **Iris de Castaño, M.D,** en su trabajo **"Etiología y sensibilidad bacteriana en infección urinaria en niños."** Siempre se ha señalado que estas infecciones son más frecuentes en las niñas que en los varones. Se estima que la prevalencia de la infección del tracto urinario varía por dos atributos primordiales del humano, como lo son el sexo y la edad, siendo mayor en las edades extremas de la vida.

La importancia de los resultados del presente estudio fue la confirmación de *Escherichia coli* como el principal germen productor de ITU, hallazgo también de varios autores, como en los artículos de **José Antonio Satura V. " Infección del tracto urinario en niños guía práctica de medicina basada por evidencia para diagnóstico y tratamiento"** y de **Bernardo Alonso "Infección urinaria en niños: agentes patógenos y sensibilidad antibiótica"** se encuentra como primer agente causal de infecciones urinarias en infantes a *Escherichia coli*, así como en este trabajo en un 65 % , mostrando una resistencia entre 90 a 100 % a inhibidores de betalactamasas así como menciona en el articulo de **Bernardo Alonso** donde muestra una resistencia a aminopenicilinas y cefalosporinas de primera generación donde se puede demostrar que este microorganismo es altamente productora de beta lactamasa de espectro ampliado (BLEA), aunque un 10% también es productor de BLEE, en caso de las cepas de *Escherichia coli* hallado en pacientes comunitarios, y un 5% para pacientes intrahospitalarios.

El predominio de *Escherichia coli* como agente causal de estas infecciones, seguido por *Estafilococos coagulasa negativos*, o*tras enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella* sp., no fue motivo de ninguna sorpresa, sólo reproduce los estándares nacionales e internacionales de la frecuencia de esta etiología bacteriana. La sensibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* continúa siendo, como en el pasado excelente para gentamicina y cefalosporinas de tercera generación, pero no así para las combinaciones de betalactámicos e inhibidores de betalactamasas. El tratamiento empírico se debe indicar con el conocimiento de las estadísticas de sensibilidad antimicrobiana de los urocultivos procesados en la institución hospitalaria, donde se atiende el paciente.

Los datos disponibles sobre fluoroquinolonas, de series de aislamientos de población general, sugieren que no se ha producido un aumento de la resistencia de *E. coli* a ciprofloxacina y otras fluoroquinolonas. Las escasas series pediátricas que analizan estos antibióticos muestran mínimos porcentajes de resistencia. 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, en nuestro trabajo

En cuanto a Staphylococcus coagulasa negativos, vemos que fenotipicamente existe meticilino - resistencia de 90%. La producción de una PBP alterada (PBP2a) con baja afinidad a betalactámicos, mediada por el gen *mec* A, es la responsable de esta resistencia, además se observa una alta tasa de resistencia a fluoroquinolonas, (60%) esto puede ser debido a mecanismos de resistencia tales como: mutaciones en los genes *gyr A* y *gyr B* que codifican la ADN-girasa (topoisomerasa II), y mutaciones en el gen *nor A*, responsable de un mecanismo de eliminación activa, aunque no podemos determinar con exactitud a cual de estos mecanismos se le atribuye esta resistencia.

En el artículo de **Carmen Torres** denominado, **Lectura interpretada del antibiograma de cocos grampositivos** se observa que el fenotipo de resistencia a macrólidos más frecuente en *Staphylococcus* es el MLSbi, y en algunas ocasiones también se detecta el fenotipo MLSbc. En este trabajo vemos que un 75% se trata de MLSb, por mecanismo de eflujo y un 10% es MLSb constitutivo.

Entre otras enterobacterias, podemos mencionar a Proteus sp, que solamente se lo aisló en pacientes ambulatorios, donde se puede observar que 75% de los cuales son productoras de BLEA y 25% poseen Beta lactamasas de espectro extendido, y ya que estos pacientes son de tipo ambulatorio, esta resistencia se puede deber al uso empírico de cefalosporinas y Beta lactamicos, para el tratamiento de una infección urinaria, además como es sabido este microorganismo presenta resistencia natural a Nitrofurantoina, comprobado en este trabajo, ya que del total de cepas analizadas el 100% es resistente a este fármaco.

Pseudomonas aeruginosa fue agente etiológico de Infecciones del tracto urinario tanto intrahospitalarias como comunitarias, viendo que en el primer caso, no se encontró resistencia bacteriana a ningún antimicrobiano, pero en pacientes provenientes de la comunidad, se ve una total resistencia a aminoglucósidos, que puede ser debida a la presencia de enzimas inactivadoras de aminoglucósidos y plásmidos, como menciona **Pedro Navarro** en su trabajo, **Uropatógenos y su sensibilidad antimicrobiana, identificados en niños con infección urinaria**

Observación a tener en cuenta si se piensa en el lugar que todavía ocupan estos antimicrobianos en la terapéutica de las infecciones urinarias. Teniendo en consideración las manifestaciones clínicas del paciente pediátrico y las alteraciones del examen simple de orina.

En cuanto a *Enterobacter sp*. como sabemos, pertenece a microorganismos capaces de sintetizar una enzima cromosómica tipo AMP-C, así como lo hacen también *Serratia sp, M. morganii, Providencia*, y *Citrobacter freundii,* es por eso que como vemos en este trabajo el tipo de enzima que este microorganismo esta expresando es de tipo constitutivo, ya que presenta una total resistencia a los β -lactamicos fusionado con inhibidores de β - lactamasas, además de las cefalosporinas de 3ª generacion, (cefotaxima y ceftazidima), este resultado en cuanto al tipo comunitario, sin embargo en los cultivos intrahospitalarios donde se logro aislar este microorganismo, vemos que existe esta enzima de tipo inducible en un porcentaje bajo,(25%) y un 75 % de estas cepas identificadas, sintetiza una β - lactamasa de espectro extendido, pero con baja actividad ya que solo el 25% del total es resistente a ambas cefalosporinas.

También podemos mencionar que los otros antibióticos exceptuando a la nitrofurantoína, presenta cierta resistencia, por lo que se puede tratar de que esta bacteria tenga dentro de su

batería enzimática, una carbapenemasa o posiblemente una metalo β – lactamasa, lo que se podría identificar solo con procesos moleculares, que aun esta fuera del alcance del laboratorio donde se realizó este trabajo.

Entre otros hallazgos en este microorganismo, se puede observar que no existe una relación directamente proporcional de la sensibilidad entre las quinolonas, aunque internacionalmente se recomienda que solo se utilice un representante por cada grupo, para luego interpolar estos resultados a los demás antimicrobianos con similar estructura química y mecanismo de acción, en el presente trabajo vemos que un 100% es sensible al acido nalidixico, pero solo un 75% es sensible a ciprofloxacina, esto puede ser debido a que se esta expresando fenotipicamente una sensibilidad al acido nalidixico y genotipicamente este sea resistente o viceversa.

Citrobacter sp. también sintetiza una enzima de tipo BLEE, en un ya que solo daño a una de las cefalosporinas, esto en el caso de pacientes nosocomiales, en cuanto a pacientes ambulatorios vemos que se trata de una β –lactamasa de espectro ampliado.

Al contrario en el caso de *Klebsiella sp*. donde podemos observar que el 95 % de las cepas encontradas, sintetizan BLEA y un 5 % BLEE., esto en cuanto a pacientes comunitarios, sin embargo, las cepas encontradas con este microorganismo en pacientes intrahospitalarios representan un 100% como productoras de BLEE.

Para finalizar, el único caso de Salmonella sp. que fue encontrado en el transcurso de la realización de este trabajo presenta producción de enzimas tipo BLEA, que afecta a aminopenicilinas probadas en su antibiograma, el resto de antimicrobianos, aun tiene una alta sensibilidad.

Entonces, teniendo en cuenta que ningún antibiótico garantiza una cobertura al 100 % de todos los posibles microorganismos, en casos de ITU de alto riesgo podemos necesitar asociaciones de antibióticos. Finalmente, resulta excepcional en la infancia tener que recurrir a carbapenémicos con el propósito de cubrir posibles microorganismos multirresistentes (cepas de *Klebsiella* con betalactamasas de espectro ampliado o *Pseudomonas*).

VIII. RECOMENDACIONES

A la hora de analizar los resultados fue un obstáculo la falta de uniformidad en los antibióticos ensayados en los diferentes laboratorios.

Éste es un aspecto a analizar en conjunto, clínicos y bacteriólogos, ya que parece lógico probar en primera instancia a aquéllos considerados de primera línea (aminoglucósidos, cefalosporinas), y dejar sólo para los casos de multirresistencias, otros fármacos. Creo que esta conducta tiene doble impacto ya que condicionaría en forma adecuada al pediatra en la elección del antibiótico y reservaría, sólo para casos excepcionales, el uso de las drogas del segundo grupo (de mayor costo y mayor impacto en la ecología bacteriológica).

IX. PREVENCION

Como medidas generales, en todo paciente con antecedentes de ITU, además de la corrección de eventuales alteraciones anatómicas y/o funcionales, debe ponerse especial énfasis en: su adecuada hidratación, que asegure un buen flujo urinario; educación de hábitos miccionales, especialmente un completo y frecuente vaciamiento vesical; corregir la técnica de higiene perineal; combatir la constipación cuando exista, para disminuir la probabilidad de tener una infección urinaria.

X. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.

1. *Rev.* Sociedad *Boliviana de Pediatria. 2000; 39 (2): 46-49: Infección del tracto urinario, epidemiología de las infecciones urinarias*
2. Tratamiento de la Infeccion Urinaria en Pediatría, Celeste Raquel López
3. www.scribd.org/orina/recuentocolonia/2324234
4. http//:www.hospinino.org
5. www.es.wikipedia.org/wiki/Infección_urinaria
6. Toma de muestras microbiologicas para: Urocultivo, Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Dr. Luis Tisne Brousse

7. Manual de Evaluación Infecciones Del Tracto Urinario, Dr. Roberto Waldo Ramallo Rojas, ed. Trevierre, 2004
8. Algunas consideraciones sobre: La Infección del Tracto Urinario (ITU) en el Adulto mayor, Universidad de Ciencias Médicas de la Habana Cuba Hospital Universitario, Dr. Salvador Allende
9. Schlager TA. Infect Dis Clin North American 2003;17:353-65.Recopilación; *Drs. Ricardo Arteaga Bonilla y Ricardo Arteaga Michel* ,Infección del tracto urinario en lactantes y niños, Sociedad Pediátrica Boliviana
10. Jawetz, Ernest, Microbiología Medica, Manual Moderno, 2002, 721- 722 p
11. www.wikipedia.com/analesmicrobiologia
12. Infección urinaria , Factores de Virulencia , Dr. Antonio Dubravcic-Luksic
13. Infección del Tracto Urinario (I. T. U.) Dra. Annemarie Meyer S, Departamento de Medicina, Universidad De concepción
14. Tratamiento de la infección urinaria en pediatría, Dr. Juan Fernando Gómez Rinesi, Dra.Celeste Raquel López, Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina - N° 123 – Enero 2003 Pág. 3-13
15. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico, Urinary tract infection and antibiotic treatment, Juan Echevarría-Zarate, Fernando Osores-Plenge, Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt.
16. www.petrazzini.com.ar/recoleccion.htm
17. Examen General de Orina, Prof. García de Luna Orozco María del Carmen, , Ed. PROGRAVI, 1987, 112 p
18. Trigoso Christian, Bacteriología Básica, UMSA, 1992, 224-227 p
19. www.seimc.org/documentos/protocolos/.../cap19.asp
20. www.uninet.edu/tratado/c070308.html
21. www.ingesa.msc.es/estadEstudios/.../actualzFasePreanalitica.pdf
22. Schaechter Moeselio, Microbiologia, mecanismo de las enfermedades infecciosas- enfoque mediante resolución de problemas, ed. Panamericana, 1999, 456-476 p
23. *Infecciones Del Tracto Urinario, Infecciones Parenquimatosas e Infecciones Urinarias Especiales*, Dr. J.F. Jiménez Cruz Y Dr. E. Broseta. Servicio De Urología. Hospital Universitario La Fe. Valencia
24. www.wikipedia.com/urocultivo
25. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria, Daza Pérez R.M, 2008

26. www.todobioquim.com/artpdf
27. Sociedad Argentina de Pediatría http:://www.sap.org.ar/publicación/ infeciónurinaria.
28. Los Mecanismos de la Resistencia Microbiana Julio Chirinos Pacheco, Profesor de Farmacología de las Facultades de Medicina de la Universidad Católica de Santa LA REVISTA MÉDICA DEL C.I.E.M.
29. Lectura interpretada del antibiograma de cocos grampositivos, Carmen Torres Área de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de La Rioja. Logroño. España.
30. Guia de manejo en niños con infección urinaria, Dra. Elizabeth Rodríguez Pedroza; Universidad militar Nueva Granada
31. http://www.gfmer.ch/Guidelines/Infecciones_urinarias_es/Infecciones_urinarias_mt.htm
32. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico, Urinary tract infection and antibiotic treatment, Juan Echevarría-Zarate, Fernando Osores-Plenge' Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt.
33. Etiología y sensibilidad bacteriana en infección urinaria en niños. Hospital Infantil Club Noel y Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia, Iris de Castaño, M.D.