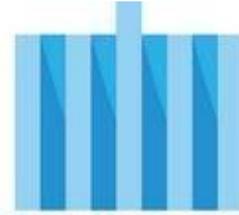




UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



HOSPITAL DE CLINICAS
Dr. Manuel Quintela

Infeción urinaria por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Hospital de Clínicas. Año 2018

Br. Britos Diego, Br. Pozzi Ivanna
Br. Rodriguez da Silveira Maria, Br. Senattore
Carolina, Br. Sosa Kimberly, Br.
Trinidad Denis

Orientadores:

Prof. Adj. Dra. Pilar Gadea
Prof. Adj. Dr. Andrés Bálsamo

Departamentos participantes:
Laboratorio de Patología Clínica. Orientación Epidemiología y
Bacteriología
Medicina Preventiva y Social

Ciclo de Metodología Científica II- 2018 Grupo 48
Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”
Facultad de Medicina, Universidad de la República

Octubre 2018

INDICE

RESUMEN:.....	2
<i>INTRODUCCIÓN:</i>	3
OBJETIVOS:.....	8
METODOLOGIA:.....	9
RESULTADOS:.....	11
DISCUSIÓN:.....	18
CONCLUSIÓN:.....	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:.....	21
AGRADECIMIENTOS:.....	23
ANEXOS:.....	24

RESUMEN:

Introducción: la infección urinaria (IU) es una de las infecciones más frecuentes en nuestro medio. Es de relevancia conocer los agentes etiológicos involucrados y su perfil de susceptibilidad antibiótica para lograr un correcto tratamiento disminuyendo los perfiles de resistencia y de esta forma optimizar los recursos del Sistema de Salud.

El objetivo general del presente trabajo fue describir las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de la IU comunitaria de los pacientes que consultaron en la emergencia del HC en el periodo enero-junio de 2018, causada por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

Material y método: se realizó un estudio observacional descriptivo, con recolección de datos retrospectivos, en base a la revisión de historias clínicas. Se estudiaron 169 pacientes del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” en el periodo enero-junio 2018, de los cuales 137 eran del sexo femenino (FR 81%) y 32 del sexo masculino (FR 19 %).

Resultados: se observó una prevalencia de IU por *E. coli* de 64.3% y de 9% por *K. pneumoniae*. *E. coli* presentó una gran sensibilidad a diferentes antibióticos, demostrando un predominio de sensibilidad a cefuroxima (93,9%), nitrofurantoína (91,9%), gentamicina (87,2%) y ciprofloxacina (85,8%). Con respecto a las cepas de *K. pneumoniae* se muestra un perfil que difiere de *E. coli*, destacando una sensibilidad de 71,4% para cefuroxima, nitrofurantoína, gentamicina y trimetoprim-sulfametoxazol. Globalmente la resistencia a ampicilina fue elevada, siendo 43.9% para *E. coli* y 100% para *K. pneumoniae*, dado la resistencia natural de este patógeno a dicho antibiótico.

Conclusiones: Se registró una mayor prevalencia de IU en mujeres y en pacientes procedentes de barrio Cerro de Montevideo. Los síntomas más destacados fueron: disuria, polaquiuria, dolor lumbar y urgencia miccional. Al igual que muestran otros estudios la IU por *E. coli* fue la más prevalente. El tratamiento instaurado empíricamente con cefuroxime axetil fue el adecuado de acuerdo a la etiología y a los perfiles de susceptibilidad de estos microorganismos.

PALABRAS CLAVES: INFECCIÓN URINARIA, E. COLI, K. PNEUMONIAE, BLEE, SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIÓTICA.

INTRODUCCIÓN:

La IU adquirida en la comunidad es un motivo muy frecuente de consulta médica en el primer nivel de atención. Se asocia con elevada morbilidad, pudiendo llevar a recurrencias y complicaciones graves, principalmente en las edades extremas de la vida. Afecta fundamentalmente al sexo femenino, estimándose que el 50% de las mujeres sufre al menos un episodio de IU a lo largo de su vida, mientras que en el adulto mayor aumenta su prevalencia en relación a las patologías prostáticas y/o exploraciones urológicas. Independientemente del tipo de IU, su principal etiología es bacteriana siendo los bacilos gramnegativos los agentes más frecuentemente aislados y entre ellos *E. coli* la especie más relevante. Estos microorganismos se caracterizan por poseer una gran plasticidad genética, que entre otros factores les permite adquirir mecanismos de resistencia antimicrobiana transferible entre distintas especies. Este hecho sumado al amplio uso de antibióticos para el tratamiento empírico de las IU y otros procesos infecciosos, lleva a la generación de microorganismos multirresistentes, los cuales son un desafío para el médico clínico y un problema de salud pública local y mundial.

Nuestro país no escapa a esta realidad y por ello, dado las pocas publicaciones locales sobre la epidemiología y etiología de la IU se propone investigar este evento en el HC, durante un periodo de 6 meses, en relación a factores de riesgo, epidemiología y etiología (haciendo énfasis en *E. coli* y *K. pneumoniae*), analizando en particular los perfiles de sensibilidad antibiótica de las cepas aisladas y sus principales mecanismos de resistencia antimicrobiana. Los resultados obtenidos permitirán ajustar los tratamientos empíricos locales y, por ende, mejorar el tratamiento clínico, disminuyendo la morbimortalidad por esta causa y contribuir al uso más adecuado de los antibióticos.

Marco teórico:

Entre las infecciones más importantes que afectan el ser humano, la IU constituye un importante problema de salud que afecta a millones de personas cada año. Es la segunda causa de infección más frecuente en las personas, solo superada por las infecciones del tracto respiratorio en el ámbito de la asistencia primaria en salud. (1)

Las IU son clasificadas de diversas formas: alta o baja, aguda o crónica, no complicada o complicada, sintomática o asintomática, nueva o recurrente y comunitaria o nosocomial. (1)

Se estima que 1 cada de cada 3 mujeres desarrollará una IU que requerirá tratamiento antibiótico antes de los 24 años. Constituyen una patología muy frecuente de elevada morbilidad. En muchos pacientes son recurrentes o pueden determinar complicaciones graves como sepsis o secuelas importantes como daño renal.(2)

Se define bacteriuria como la presencia de bacterias en la orina y bacteriuria sintomática la que se acompaña de síntomas vinculados al aparato urinario. (3)

Desde el punto de vista anatómico se las puede diferenciar en infección del tracto urinario bajo (vejiga y uretra) y tracto urinario alto (riñones, pelvis renales y uréteres). (4)

La IU baja se caracteriza por la aparición de disuria, polaquiuria y micción urgente, con menos frecuencia se observa incontinencia, tenesmo y dolor suprapúbico.

La IU alta se presenta con clínica característica que incluye comienzo súbito, fiebre elevada y afectación del estado general. Se acompaña también de dolor en fosa lumbar que puede irradiar al flanco, a la fosa ilíaca del mismo lado o al epigastrio, náuseas, vómitos y puede estar precedido de una IU baja. (5)

Se considera IU complicada como aquella que se presenta en pacientes con al menos una condición subyacente pudiendo fracasar el tratamiento antibiótico: sexo masculino, más de tres episodios de IU en el último año (IU recurrente), embarazo, monorreno, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica y uropatía obstructiva donde se incluyeron todas las alteraciones del tracto urinario que cursan con obstrucción del mismo.

En condiciones normales, solo la uretra distal está colonizada por flora cutánea y vaginal. La vía ascendente es la principal forma de adquisición de la IU. Otra forma menos frecuente es por vía descendente, por ejemplo, tras bacteriemia. (6)

Esquemáticamente, la IU no complicada comienza cuando los uropatógenos que residen en el intestino, contaminan la región periuretral siendo capaces de colonizar la uretra. Subsecuentemente migran a la vejiga donde a través de la expresión de *pili* y adhesinas colonizan e invaden las células sombrilla (umbrella, en inglés) del epitelio vesical. La respuesta inflamatoria del huésped incluye la infiltración de neutrófilo, los cuales comienzan a destruir a las bacterias extracelulares. Algunas bacterias evaden la respuesta inmune, a través de la invasión celular y cambios morfológicos que las hacen resistentes a los neutrófilos, multiplicándose y formando biofilms o biopelículas (exopolisacáridos). A través de los cuales pueden persistir y causar infecciones recurrentes. (7) Además, estas últimas producen toxinas y

proteasas que inducen el daño celular, liberando nutrientes esenciales que promueven la supervivencia bacteriana y su posterior ascenso renal.

La colonización renal resulta en la producción de toxinas bacterianas y daño tisular. Si la IU renal no se trata puede progresar a la bacteriemia si el patógeno cruza la barrera epitelial tubular renal. Los uropatógenos que causan IU complicadas siguen los mismos pasos que los descritos para infecciones no complicadas incluyendo la colonización periuretral, progresión uretral y migración a la vejiga. Sin embargo, para que causen infección la vejiga debe estar comprometida, siendo la principal causa la cateterización, dado que esta lleva a la acumulación de fibrina, lo que provee un ambiente ideal para la adherencia de los uropatógenos que expresan proteínas de unión al fibrinógeno.

Desde el punto de vista microbiológico, en más del 95% de los casos, un único microorganismo es el responsable de la IU. El agente etiológico más frecuente en ambos sexos es *E. coli*, responsable del 75% a 80% de casos; el 20% a 25% restante incluye microorganismos como *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *K. pneumoniae*, *Streptococcus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosa* (1,2)

E. coli es un bacilo gramnegativo (BGN) que forma parte de la familia *Enterobacteriaceae*. Se trata de la especie aerobia dominante en el tubo digestivo; son bacterias móviles, fermentadoras de lactosa, urea y citrato negativo. Las cepas de *E. coli* uropatógenas (UPEC) suelen diferir de otras cepas de *E. coli* que integran la flora fecal, no asociadas a IU. UPEC muestra una mayor capacidad de adherencia a células del epitelio vaginal y urinario, resistencia al poder bactericida del suero, producción de hemolisina y mayor producción de antígeno capsular (antígeno K). Las cepas UPEC forman comunidades bacterianas intracelulares a través del biofilm que las protege de neutrófilos, antibióticos y otros factores de estrés microbiano, actuando como barreras físicas.

El género *K. pneumoniae* integra junto a *E. coli* la familia *Enterobacteriaceae*, son BGN inmóviles a menudo capsulados. Su cápsula es de naturaleza polisacáridica, existiendo más de 70 tipos capsulares diferentes. Al igual que UPEC y otros uropatógenos *K. pneumoniae* produce adhesinas de tipo *pili* y las cepas capsuladas les permiten una mayor invasividad al evadir la respuesta inmune. (8) Un porcentaje elevado de aislamientos de *K. pneumoniae* contienen plásmidos de resistencia a los antibióticos, como betalactámicos, aminoglucósidos y otros, los cuales pueden ser transferidos entre distintas especies, incluyendo *E. coli* (9).

Con respecto a la resistencia antibiótica, las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son capaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación. Se trata,

sobre todo, de bacterias gramnegativas, la mayoría enterobacterias y entre ellas las más frecuentes, *E. coli* y *K. pneumoniae*. Dado el origen plasmídico (extracromosómico) de este mecanismo de resistencia antibiótica, las cepas se asocia habitualmente con multirresistencia ya que los plásmidos pueden portar mecanismos de resistencia a otros grupos de antibióticos como aminoglucósidos y fluoroquinolonas. De ahí la importancia de detectar este mecanismo de resistencia, no sólo para optimizar el tratamiento antibiótico sino para controlar su diseminación ya que son mecanismos potencialmente transferibles de una especie a otra, lo cual se debe tener en cuenta al planificar el control de infecciones. (10)

Algunos de los factores de riesgo para tener una infección por BLEE son tratamientos médicos prolongados, internaciones hospitalarias, uso previo de antibióticos, sondas o vías, heridas quirúrgicas o quemaduras graves, enfermedades crónicas y edad avanzada (mayor de 60 años). La presencia de bacterias productoras de BLEE se considera un factor de riesgo para IU complicada, siendo su principal reservorio el tracto digestivo, principalmente el colon.

Respecto al manejo terapéutico de estas bacterias el tratamiento de elección son los carbapenems, sobre todo en las infecciones graves. El retraso o fallo en el tratamiento adecuado impacta negativamente en la morbimortalidad.

Las fluorquinolonas (norfloxacina y ciprofloxacina) son la terapéutica empírica más frecuentemente utilizada en nuestro medio para el tratamiento de la IU (11)

Es fundamental que cada institución cuente con sus propios datos microbiológicos, de identificación y perfiles de sensibilidad antibiótica, dadas las características únicas de cada centro.

El urocultivo es el método *gold standard* para el diagnóstico microbiológico de la IU. Y el método de obtención de orina más comúnmente utilizado para el urocultivo es el método del “chorro medio”, ya que consiste en la recolección de la segunda parte de la orina. Para ello se debe higienizar la zona perianal y descartar la primera parte de la micción, la cual elimina por mecanismo de arrastre la flora uretral y así evitar al máximo la contaminación de la orina por la flora comensal normal de la uretra. (8) Para el urocultivo debe haber una retención mínima de 3 horas sin administración previa de antibióticos. Dado que la orina representa un excelente medio de cultivo microbiano, tras su recogida, ésta se ha de transportar y procesar lo más rápidamente posible. El transporte de la muestra se realizará en un tiempo no superior a 2 horas tras su emisión y se mantendrá refrigerada a 4°C. (12)

Los criterios para la interpretación de resultados de bacteriuria significativa varían. Desde Kass en 1956 se consideran significativos recuentos monomicrobianos $\geq 10^5$ UFC/ml, los que se pueden aplicar a la mayoría de las muestras. Este criterio es aplicable en bacteriurias significativas en varones, y en mujeres. Pero en orinas obtenidas por punción suprapúbica cualquier recuento se considera significativo, en mujeres con cistitis se valoran recuentos $\geq 10^3$ UFC/ml y en varones también, dado que la obtención de la muestra en estos, es más difícil que se contamine. En orinas obtenidas por cateterismo vesical se consideran significativos recuentos $\geq 10^3$ UFC/ml de cualquier microorganismo. Por lo tanto, es muy importante que el laboratorio de microbiología, acceda a los datos clínicos que ayuden a aplicar estos criterios. Los cultivos con crecimiento mixto, con dos o más microorganismos, en pacientes con IU no complicada adquirida en la comunidad indican probablemente contaminación por flora periuretral, aunque cultivos mixtos en pacientes sondados, hospitalizados o de más de 65 años se han de valorar con cautela. (13)

Otro examen complementario para evaluar al paciente con una IU es el examen de orina. Se basa en la evaluación física, química y microscópica de la orina, valorando los siguientes parámetros: color y turbidez, células, cristales, cilindros urinarios, proteínas, glóbulos rojos y otros elementos anormales.

Mediante microscopía se visualiza la presencia de microorganismos.

Al examen químico se realiza la cuantificación de esterasas leucocitarias y la presencia de nitritos.

La esterasa leucocitaria es eficaz para detectar un proceso infeccioso contra uno inflamatorio por medio de la presencia de leucocitos en orinas, es una enzima secretada por neutrófilos recluidos en el sitio de infección.

La orina es rica en nitratos. La presencia de bacterias en la orina transforma estos nitratos en nitritos. Los nitritos positivos son una señal indirecta de la presencia de bacterias. Pero no todas las bacterias tienen la capacidad de metabolizar el nitrato, por eso, el examen de orina, con nitrato negativo de ninguna manera descarta IU.

La detección simultánea de nitritos y esterasa leucocitaria, presenta resultados muy variables debido a la heterogeneidad de los estudios, pero se considera que, si ambos resultados son negativos, se podría excluir la IU, dado que dichos parámetros se asocian con un alto valor predictivo negativo.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

- Describir las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de la IU comunitaria de los pacientes que consultan en la emergencia del HC en el periodo enero-junio de 2018.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir características clínicas de IU alta, IU complicada y no complicada de la población objetivo.
- Conocer la prevalencia de IU causada por *E. coli* y *K. pneumoniae* en esta población.
- Describir los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de ambos microorganismos.
- Comparar los planes terapéuticos empíricos y definitivos posteriores al resultado microbiológico.
- Analizar si los resultados de examen de orina son significativos.

METODOLOGIA:

Se realizó un estudio observacional descriptivo, con recolección de datos retrospectivos, en base a la revisión de historias clínicas.

Población de estudio: Se seleccionaron 169 pacientes mayores de 18 años con signos y síntomas sugestivos de infección urinaria que consultaron en emergencia del Hospital de Clínicas “Dr Manuel Quintela” en el periodo enero-junio 2018, con urocultivo obtenido por el método de “chorro medio”, en el que se aisló *E.coli* o *K.pneumoniae*.

Prueba diagnóstica

Urocultivo obtenido a partir de muestras de orina de chorro medio.

Se analizó la base de datos de muestras de orina obtenidas por el método de “chorro medio” en las cuales se aislaron *E.coli* y *K.pneumoniae*, consideradas como bacteriuria significativa.

Para el urocultivo se sembró un volumen conocido de orina (10µL) con técnica de aislamiento en medios ricos como agar sangre, CLED, cromoagar; y medios selectivos y diferenciales como MacConkey lactosa (McL) para BGN. Se realizó el recuento microbiano y en aquellos con recuentos significativos se realizaron los estudios de identificación microbiana y sensibilidad antibiótica a través de los sistemas automatizados VITEK® y MICROSCAN®. Además, en aquellos que lo requirieron se realizaron estudios de sensibilidad antibiótica adicionales, para confirmar o descartar mecanismos de resistencia. (3,9)

Criterios de exclusión

- todo paciente menor de 18 años
- toda IU causado por *E. coli* y *K. pneumoniae* cuya muestra fue obtenida por otros métodos distintos al chorro medio
- toda IU causado por microorganismos distintos de *E. coli* y *K. pneumoniae*
- internación en el último mes

Variables seleccionadas:

- | | |
|---------------------|--|
| 1) Edad. | 5) Susceptibilidad antibiótica. |
| 2) Sexo. | 6) Antibioticoterapia en los últimos tres meses. |
| 3) Examen de orina. | |
| 4) Microorganismo. | 7) Comorbilidades. |

VARIABLE
Edad
Sexo
Examen de orina
Microorganismo
Susceptibilidad antibiótica
Comorbilidades

Las variables fueron seleccionadas en base a factores que se consideran de suma importancia para el estudio de las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de la IU. Ver tabla 1.

Tabla 1. Distribución de las variables de estudio

Recursos materiales: Se utilizaron 169 planillas de recaudación de datos.
 Recursos humanos: seis estudiantes de la carrera Dr. en Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de la República. Dos tutores, Prof. Adj. Dra. Pilar Gadea y Prof. Adj. Dr. Andrés Bálsamo.

Normas Éticas: Se presentó el protocolo de este estudio al Comité de Ética del Hospital de Clínicas el cual fue aprobado, contemplándose los aspectos bioéticos a tener en cuenta en las investigaciones con seres humanos.

-Beneficios: el beneficio de este estudio se centró en revisar la susceptibilidad antibiótica en aquellos pacientes que se diagnostiquen con IU comunitaria en la Emergencia del Hospital de Clínicas en el periodo enero – junio 2018 por medio de un urocultivo.

-Protección de riesgos y confidencialidad: no se realizó ninguna intervención, los resultados de la paraclínica realizada fueron con fines asistenciales. Toda la información necesaria para llevar adelante la investigación se mantuvo en anonimato, protegiendo el derecho a la confidencialidad del paciente, siendo informado previamente a la institución (Hospital de Clínicas) donde se llevó a cabo.

-Conflicto de intereses: Los integrantes de esta investigación no recibieron ningún tipo de remuneración económica. Los beneficios fueron exclusivamente académicos, constando en la aprobación del curso Metodología Científica II, de la carrera “Doctor en Medicina”.

RESULTADOS:

Los datos utilizados fueron recabados a partir de una base de datos del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica del Hospital de Clínicas y posteriormente se recopiló información necesaria mediante la revisión de historias clínicas en el Departamento de Registros Médicos.

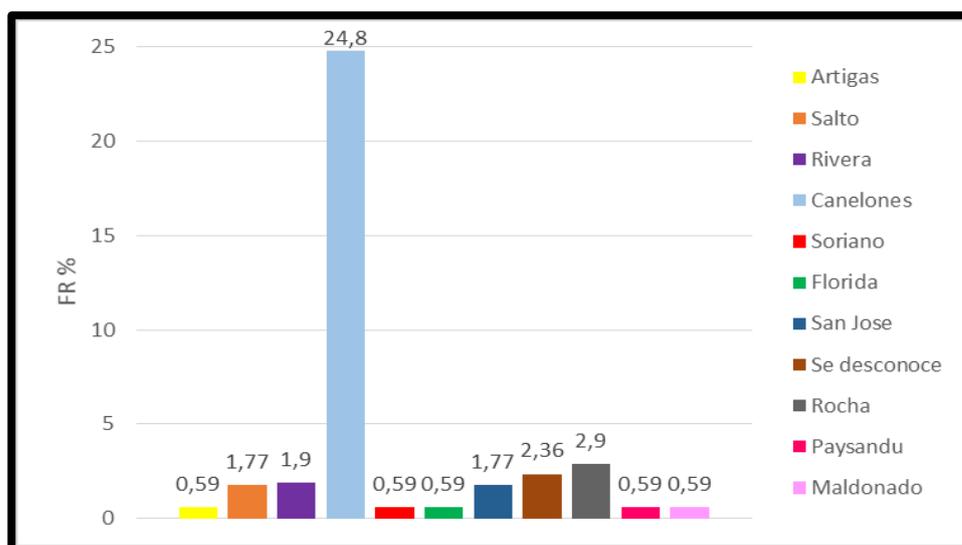
Para describir las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de las IU que consultaron en la Emergencia del Hospital de Clínicas en el periodo enero – junio 2018 se analizaron un total de 230 urocultivos positivos, de los cuales 169 fueron de interés para este estudio dado el aislamiento de *E. coli* y *K. pneumoniae*.

De los pacientes seleccionados, se identificaron 137 del sexo femenino (FR 81%) y 32 del sexo masculino (FR 19%).

La media y el desvío estándar de edad en mujeres y hombres fue 40,1 años (DE 20,7) y 51,8 (DE 21,8) años, respectivamente. Esta diferencia en la edad promedio de presentación es diferente en ambos sexos, siendo estadísticamente significativa (test de t: $p=0,05$).

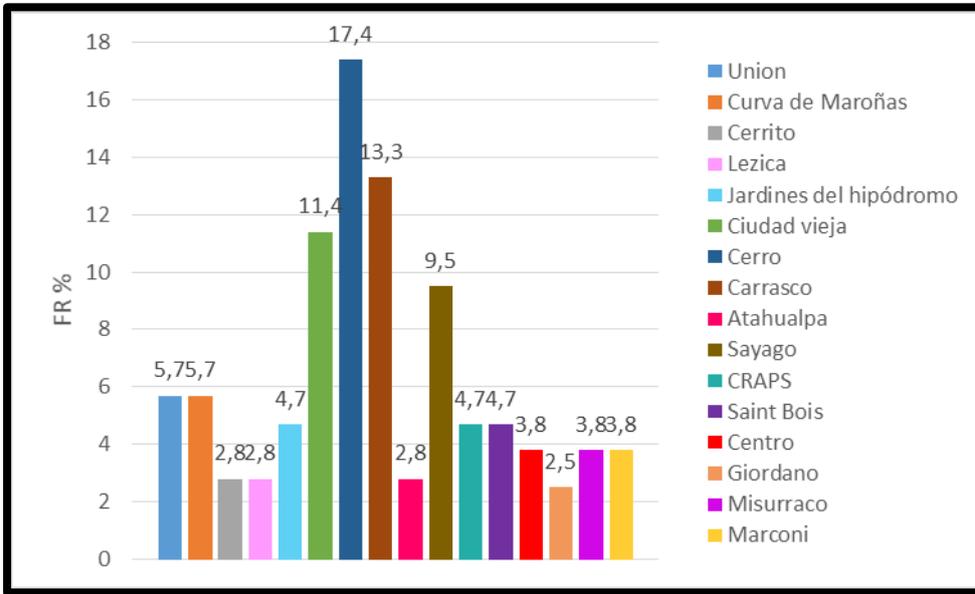
Se analizó la procedencia de todos los pacientes, distribuidos por zonas geográficas para evaluar la epidemiología de las IU que consultaron en Emergencia del Hospital de Clínicas, evaluando si había una relación en frecuencia entre procedencia e IU. En el sistema de registro del Hospital de Clínicas se informa su policlínica de referencia, no así su barrio de residencia.

Se observó que el 62,1% de las muestras eran de pacientes procedentes de Montevideo. En el interior del país el departamento que mostró una clara prevalencia de IU fue Canelones (24.8%), seguido del departamento de Rocha (2.9%).



Gráfica 1- Distribución de pacientes por Departamento en el interior de país.

De la población estudiada con residencia en Montevideo, el 17% son procedente de barrio Cerro, 13 % Carrasco y 11% Ciudad Vieja (Gráfica 2).



Gráfica 2 - Distribución por barrios de la población de estudio de Montevideo

Describir características clínicas de IU alta, IU complicada y no complicada de la población objetivo.

Se observa que los cuatro síntomas más frecuentes en las IU alta son disuria, polaquiuria, dolor lumbar y urgencia miccional. La

SINTOMAS-SIGNOS	FA	FR %
Disuria	104	61,18
Polaquiuria	77	45,29
Dolor Lumbar	71	41,76
Urgencia miccional	64	37,65
Fiebre	46	27,06
Hematuria	10	5,88
Tenesmo	7	4,12
Vómitos	5	2,94
Pujos	3	1,76
Cefalea	2	1,18
Dolor abdominal	2	1,18
Oliguria	2	1,18
Coluria	2	1,18
Otros	10	5,88

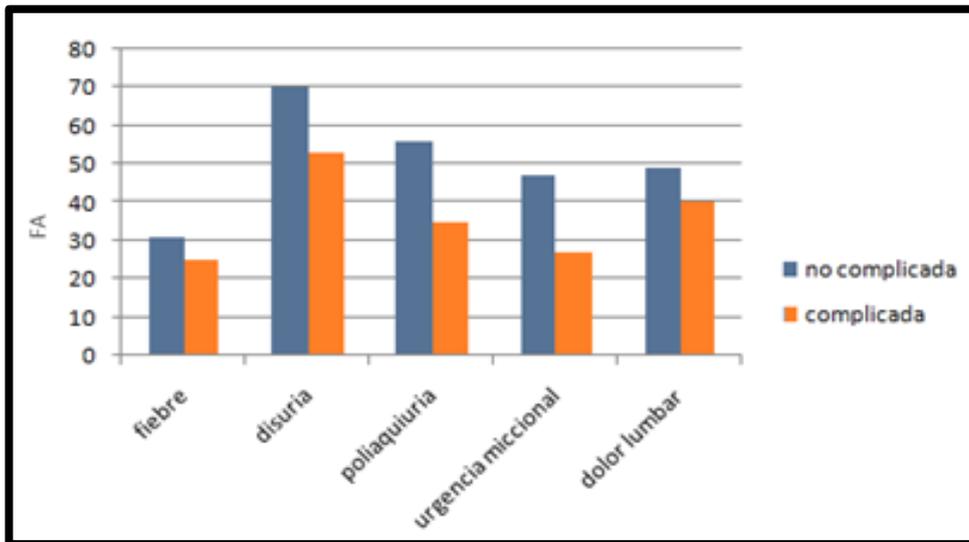
distribución por frecuencia se presenta en la tabla 2.

Otros elementos clínicos observados en menor proporción fueron: fiebre, hematuria, tenesmo, vómitos, pujos, cefalea, dolor abdominal, oliguria y coluria. El total de pacientes fueron clasificados según si estos presentaban una IU complicada o no complicada, 68 y 101 pacientes, respectivamente.

Tabla 2. Distribución de los signos y síntomas de la población con IU

De las IU complicadas 32 se presentaron en pacientes de sexo masculino, 16 presentaban Diabetes Mellitus, 9 tenían insuficiencia renal, 6 eran embarazadas, 4 inmunodeprimidos y 1 paciente monorreno.

Se evaluó qué síntomas y signos presentaba cada grupo, obteniendo en conclusión que los pacientes con IU no complicada fueron más sintomáticos que los pacientes con IU complicada. (gráfica 3).



Gráfica 3. Comparación de los signos y síntomas en las IU complicadas y no complicadas

Conocer la prevalencia de IU causada por *E. coli* y *K. pneumoniae* en esta población.

La prevalencia de IU por *E. coli* fue de 64.3% y por *K. pneumoniae* de 9% en la población objetivo, en el periodo estudiado.

Con respecto a los microorganismos aislados, se desprende de este análisis que 148 fueron *E. coli* y 21 *K. pneumoniae*. De estos, 125 *E. coli* y 13 *K. pneumoniae* se presentaron en mujeres y 23 *E. coli* y 8 *K. pneumoniae* en hombres; mostrando un claro predominio de *E. coli*, sobre todo, en personas de sexo femenino.

En relación al tipo de IU, de las 68 IU complicadas, 57 (FR 83.8%) fueron por *E. coli* y 11 (FR 16.1%) por *K. pneumoniae*. No hallando diferencias significativas respecto a la prevalencia de IU complicada y no complicada.

Describir los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de ambos microorganismos.

En relación a la sensibilidad y resistencia a los antibióticos, se realiza una comparación de los perfiles antimicrobianos, evaluando así la respuesta a los antibióticos indicados en la Emergencia del Hospital de Clínicas.

SENSIBILIDAD %	E.coli	K,pneumonia
Cefuroxima	93,3	71,4
Nitrofurantoina	91,9	71,4
Gentamicina	87,2	71,4
Ciprofloxacina	85,8	66,7
Trimetoprim/sulfametoxazol	73	71,4
Ac. Nalidixico	63,5	23,8
Cefalotina	57,4	52,4
Ampicilina	53,4	0
Amoxicilina/Ac. clavulánico	26,4	23,8
Fosfomicina	14,2	23,8
Piperacilina/Tazobactam	14,2	19
Amikacina	13,5	23,8
Ampicilina/Sulbactam	12,2	33,3
Ceftazidima	10,8	4,8
Ceftriaxona	8,1	0

E. coli presentó una sensibilidad a cefuroxima del 94 %, a nitrofurantoína de 92 %, a gentamicina de 87%) y a ciprofloxacina de 85,8%.

Con respecto a las cepas de *K. pneumoniae* se muestra un perfil que difiere del de *E. coli*, destacando una sensibilidad de 71,4% en estos antibióticos: cefuroxima, nitrofurantoína, gentamicina y trimetoprim-sulfametoxazol. (Tabla3)

Tabla 3 - Perfil de sensibilidad a los antimicrobianos

Se comparan los diferentes perfiles de resistencia antibiótica que presentan estos microorganismos (tabla 4).

Se destaca que ambos microorganismos estudiados presentan gran resistencia a ampicilina, siendo 43.9% en *E. coli* y por su resistencia natural a este antibiótico, 100% en *K. pneumoniae*.

Globalmente, los aislamientos de *K. pneumoniae* presentaron perfiles de resistencia mayores que los de *E. coli*. La resistencia a ampicilina, ampicilina-sulbactam y trimetoprim/sulfametoxazol en los aislamientos de *E. coli* fue superior al 20% y en *K. pneumoniae* se destaca además una resistencia mayor al 33% para ampicilina-sulbactam y

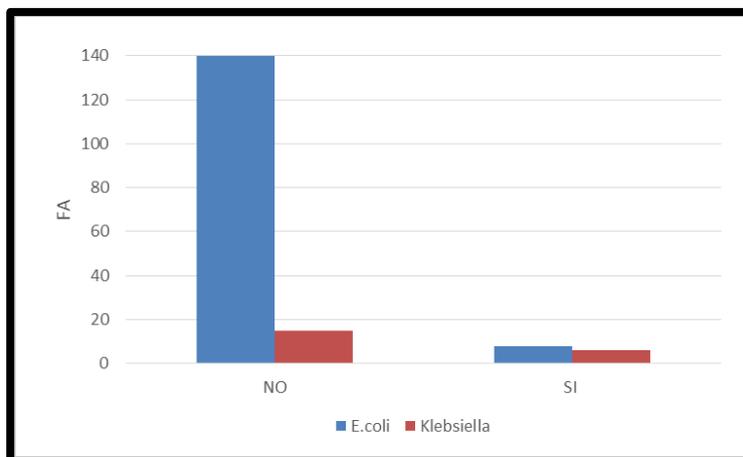
ciprofloxacina. Por lo tanto, no sería recomendable realizar tratamientos empíricos con tales antibióticos ya que ambos patógenos mostraron perfiles de resistencia mayores al 20% para los mismos.

De las muestras analizadas, hubo un total de 14 cepas identificadas como BLEE, 8 *E. coli* y 6 *K.*

RESISTENTES %	E.coli	Klebsiella
Ampicilina	43,9	85,7
Trimetoprim/sulfametoxazol	27	28,6
Ampicilina/Sulbactam	25,7	33,3
Cefalotina	23	14,3
Amoxicilina/Ac. clavulánico	12,2	28,6
Cefuroxima	11,5	28,6
Ciprofloxacina	11,5	33,3
Ac. Nalidixico	10,8	0
Gentamicina	8,1	19
Ceftazidima	7,4	4,8
Ceftriaxona	6,8	23,8
Nitrofurantoina	4,1	23,8
Cefazolina (orina)	2,7	14,3
Piperacilina/Tazobactam	2	9,5
Amikacina	1,4	0
Fosfomicina	1,4	4,8

Tabla 4 - Perfil de resistencia a los antimicrobianos

Con respecto al perfil de susceptibilidad antibiótica de los aislamientos BLEE positivos, todos fueron sensibles a los antibióticos carbapenémicos (imipenem y meropenem), con un 72% de sensibilidad a nitrofurantoina.



Gráfica 4. Distribución de la producción de BLEE entre *E.coli* y *K.pneumoniae*.

pneumoniae. Es decir, que el 5,4% de los aislamientos de *E. coli* y el 28,6% de los aislamientos de *K. pneumoniae* fueron BLEE, con una elevada frecuencia relativa de *K. pneumoniae*. (Gráfica 4).

Un paciente con *K. pneumoniae* BLEE recibió antibioticoterapia 3 meses previos a la IU, lo que es considerado factor de riesgo para la adquisición de microorganismos BLEE.

En las *E. coli* BLEE se vio que tres pacientes presentaban Diabetes Mellitus, una insuficiencia renal y una inmunodepresión. De los 68 casos de IU complicadas, en 7 se aislaron cepas BLEE (4 *E. coli* y 3 *K. pneumoniae*).

Comparar los planes terapéuticos empíricos y definitivos posteriores al resultado microbiológico.

De los pacientes que contaban con registro en su historia clínica del antibiótico administrado, la gran mayoría fue tratada empíricamente con cefuroxime axetil (39), seguido de ceftriaxona (24). Es importante destacar que, al momento de la recolección de datos, 77 casos no contaban con información del tratamiento instaurado, en 7 casos no hubo indicación y en 3 se trató otra patología y no la IU (tabla 5).

Luego de obtenidos los resultados del urocultivo se registró un cambio de fármaco en 14 pacientes para ajustar el tratamiento según el perfil de susceptibilidad antibiótica del

antibiograma. De estos, a 12 pacientes se les cambió el tratamiento empírico a cefuroxime axetil (tabla 6).

Se destaca que a un paciente se le realizó el cambio de ceftriaxona (cefalosporina de tercera generación) a meropenem dado que fue uno de los casos en los que se aisló *K. pneumoniae* BLEE.

ANTIBIOTICO EMPIRICO	FA
No hay registro	77
Cefuroxime axetil	39
Ceftriaxona	24
Ciprofloxacina	8
No se indicó tratamiento	7
Nitrofurantoina	4
Piperaciclina tazobactam	3
Se indicó tratamiento para otra patología	3
Meropenem	2
Ampicilina sulbactam	1
Norfloxacina	1

Tabla 5 -Distribución de la antibioticoterapia empírica indicada

ANTIBIOTICO DEFINITIVO	FA
Cefuroxime axetil	12
Ciprofloxacina	1
Meropenem	1

Tabla 6 -Distribución de la antibioticoterapia definitiva

Con respecto a la duración del tratamiento, en la mayoría de casos fue indicado cefuroxime axetil vía oral por un periodo de 7 días, le sigue en frecuencia 12 pacientes con un periodo de 10 días y destacamos que en 5 pacientes no hay registro de la duración del tratamiento indicado (Tabla 7).

DURACION	FA
3 días	1
5 días	4
7 días	15
10 días	12
14 días	2
No hay registro	5

Tabla 7 -Duración del plan antibiótico indicada

Analizar si los resultados de examen de orina son significativos.

Se obtuvieron los resultados de examen de orina realizados en Emergencia del Hospital de Clínicas que fueron realizados por Laboratorio del mismo. De estos seleccionamos para su análisis los nitritos y las esterasas. Los resultados se pueden observar en las tablas 8 y 9.

En relación a los nitritos, 81 fueron negativos, punto a destacar ya que estos microorganismos estudiados poseen enzimas convertidora de nitratos a nitritos.

En cuanto a las esterasas, el Departamento de Laboratorio informa los resultados de las mismas en relación a su concentración en la orina siendo en nivel creciente: (-), (indicios), (+), (++), (+++). Los resultados, en los casos analizados fueron positivos en su gran mayoría, mostrando variación en su concentración, siendo destacable el valor (+) con una FR de 36.

NITRITOS			
Resultados	SI	NO	No hay registro
FA	64	81	24

Tabla 8. Distribución de frecuencia de los nitritos en orina.

ESTERASAS						
Resultado	+	++	+++	Indicios	-	No hay registro
FA	52	35	31	5	22	24

Tabla 9. Distribución de frecuencia de las esterasas leucocitarias en orina.

DISCUSIÓN:

Destacamos la importancia de este trabajo ya que la IU es una de las infecciones más prevalentes en la práctica clínica, es de interés, instaurar un correcto tratamiento antimicrobiano empírico teniendo en cuenta el perfil de susceptibilidad antibiótica de los gérmenes más frecuentes en la población que consulta por esta patología. Por este motivo seleccionamos pacientes que presentaron IU por *E. coli* y *K. pneumoniae*. Comparamos los resultados con otro estudio de nuestro medio (14) y a nivel internacional (15,16) evidenciando que se repite el patrón de presentación epidemiológica y microbiológica de las IU, mostrando un claro predominio en bacterias *E. coli* sobre *K. pneumoniae*, y de sexo femenino sobre masculino.

La media de edad de presentación de las mujeres fue menor que la de los hombres, coincidiendo con el estudio de referencia realizado en nuestro medio.

A diferencia de estos estudios, en nuestra investigación se observa que la mayor parte de los pacientes consultaron por un cuadro clínico de IU no complicada.

No se encuentran estudios publicados sobre la epidemiología de las IU en el Hospital de Clínicas por lo cual no podemos realizar una comparación de los datos obtenidos, pero se evidencia un gran predominio de consultas de pacientes con centro de referencia de primer nivel de atención en barrio Cerro y Carrasco- Montevideo.

Frente al análisis de los síntomas y signos presentados en los pacientes, se observó en orden decreciente una prevalencia de disuria, polaquiuria, dolor lumbar, urgencia miccional y fiebre, resultado esperable ya que es la clínica característica descrita en la bibliografía de referencia (17).

Con respecto a los microorganismos aislados, 14 de estos fueron BLEE, siendo principalmente aislamientos de *E. coli*. Un 50% de los aislamientos BLEE corresponden a IU complicada.

Por otro lado, la frecuencia relativa de BLEE en *K. pneumoniae* es significativamente mayor en comparación con *E. coli* con un 28,6% frente a un 5,4% respectivamente.

En nuestra serie la sensibilidad global de *E. coli* a cefuroxima fue de 81,1% y de *K. pneumoniae* 71,4%, estos resultados evidencian que ambos microorganismos tienen un perfil de sensibilidad aceptable para su uso empírico, lo cual es acorde con las pautas de tratamiento empíricos instaurados en el Departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas.

Los microorganismos estudiados presentaron una elevada resistencia a ampicilina (*E. coli* 43,9%, *K. pneumoniae* 100%), por lo que podemos afirmar que éste no es un buen antibiótico para administrar en forma empírica.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos con respecto a la susceptibilidad antibiótica podemos decir que el tratamiento empírico que se le brindó a estos pacientes (cefuroxime axetil) fue correctamente indicado.

No se observó una clara relación entre el examen de orina y la capacidad de estas enterobacterias de presentar enzimas convertidoras de nitratos a nitritos dado que la mayoría de los resultados fueron negativos para nitritos.

Consideramos que las principales debilidades que se presentan en este estudio son la falta y la falla en los registros. La falta en cuanto a que en muchos casos no se encontró la historia clínica de la consulta en Emergencia, a su vez la falla se vio en que en la historia de Emergencia no se registró de forma completa el tratamiento antibiótico que se le brindó al paciente o a la duración del mismo.

CONCLUSIÓN:

En nuestro medio la IU es una de las patologías de consulta más frecuente en el Departamento de Emergencia, siendo los principales agentes etiológicos *E. coli* y *K. pneumoniae*, al igual que en estudios similares tanto a nivel nacional como internacional.

Con respecto a la epidemiología, se observó una mayor prevalencia de IU en mujeres y en pacientes procedentes de barrio Cerro de Montevideo.

En relación a la clínica de IU alta se vio una frecuencia más elevada de cuatro síntomas: disuria, polaquiuria, dolor lumbar y urgencia miccional, siendo la presentación más sintomática la IU no complicada.

Demostramos que el tratamiento instaurado empíricamente con cefuroxime axetil por los profesionales en la puerta de Emergencia fue el adecuado de acuerdo a la etiología y a los perfiles de susceptibilidad de estos microorganismos, obteniendo una respuesta adecuada para combatir la IU y disminuir la morbi-mortalidad. Sin embargo, es importante destacar la eventual realización del urocultivo en casos de duda diagnóstica para confirmación del microorganismo, evaluando el resultado del antibiograma y así evitar la administración innecesaria de antibiótico, para de esta manera no aumentar la resistencia de estos en nuestro medio.

A través de este estudio también se puede concluir que estos agentes etiológicos presentan gran resistencia frente a la ampicilina, mostrando que este fármaco no es adecuado para el tratamiento empírico.

Dado el contexto institucional, en el marco de la creación actual y puesta a punto de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) propio del Hospital de Clínicas, es que consideramos que los resultados obtenidos, sobre la epidemiología, clínica y microbiología de la IU comunitaria de usuarios de este hospital, son un aporte valioso para la creación de guías de diagnóstico y tratamiento de IU como parte de las actividades iniciales del PROA.

Es de vital importancia lograr contar con más investigaciones de los principales centros de referencia de nuestro país, para optimizar el tratamiento que se les brinda a los usuarios, disminuyendo los tiempos de la sintomatología y su recuperación, así como los costos a nivel sanitario.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Singer, M. et al., Bellomo R, Bernard GR, Chiche J, Craig M, Hotchkiss RS, et al. The third international consensus definitions for Sepsis and Septic shock. *Jama*. 2016;315(8):801–10.
2. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *K. pneumoniae* pneumoniae carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: Importance of combination therapy. *Clin Infect Dis*. 2012;55(7):943–50.
3. Schønheyder HC, Paul M. Placing the burden of bacteraemia in perspective. *ClinMicrobiolInfect*. 2013;19(6):489–91.
4. Dato No Publicado. Departamento laboratorio de Microbiología.
5. Catalina P, Inés M. Morfología y estructura Bacteriana. In: FEFMUR, editor. *Temas de Bacteriología y virología Médica*. Montevideo; 2004. p. 23–42.
6. Algorta G, Macedo M, Vola M, Pardo L. Bacteriemias y sepsis. In: Oficina del Libro FEFMUR, editor. *Temas de Bacteriología y Virología Médica*. Montevideo; 2004. p. 195–206.
7. Ref. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Flores-Mireles A., Walker J., Caparon M and Hultgren S. *Nature Reviews Microbiology*. VOLUME 13. MAY 2015.
8. Morosini MI, Cercenado E, Ardanuy C, Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. *EnfermInfeccMicrobiolClin*. 2012;30(6):325–32.
9. Algorta G, Schelotto F. Principales grupos de Bacilos Gramnegativos no exigentes. In: FEFMUR O del L, editor. *Temas de Bacteriología y Virología Médica*. Montevideo; 2004. p. 307–30.
10. Infecciones producidas por bacilos gramnegativos productores de BLEE. *Infectologia critica a distancia*. Blanco y Cremona. CicSati. 2009.
11. Rodriguez G. Géneros *Streptococcus* y *Enterococcus*. In: FEFMUR O del L, editor. *Temas de Bacteriología y Virología Médica*. Montevideo; 2004. p. 265–82.
12. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum beta-Lactamases : a Clinical Update. *ClinMicrobiol Rev* [Internet]. 2005;18(4):657–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22105419>
13. Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *ClinMicrobiol Infect* [Internet]. 2013;19(6):501–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12195>

14. Verónica Seija. Etiología de la infección urinaria de adquisición comunitaria y perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* a los principales agentes antimicrobianos. *RevMedUrug* 2010; 26: 14-24
15. Andreu A, Planells I, Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología de la infección urinaria adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea: estudio multicéntrico nacional. *Med Clin (Barc)* 2008; 130(13): 481-6.
16. Kahlmeter G, ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. *J AntimicrobChemother.* 2003; 51(1): 69-76
17. P. Farreras Valentí, C. Rozman. *Medicina Interna*. XVII ed. España: Elsevier; 2012. p. 861-866

AGRADECIMIENTOS:

A la Dirección del Hospital de Clínicas por su apoyo y aprobación.

A la Unidad Académica de Bioética del Hospital de Clínicas por su aprobación.

Al Departamento de Laboratorio Clínico por brindarnos los recursos para la recolección de datos.

Al Departamento de Registros Médicos por la búsqueda de historias clínicas de los pacientes.

A los Prof. Adj. Dra. Pilar Gadea y Dr. Andrés Bálsamo del Departamento de Laboratorio Clínico por el apoyo y supervisión a lo largo de nuestra investigación.

ANEXOS:

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN

“Infección urinaria por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Hospital de Clínicas. Año 2018.”

Br. Diego Britos, Br. Kimberly Sosa, Br. Ivanna Pozzi, Br. Carolina Senattore, Br. María Rodríguez da Silveira y Br. Emmanuel Trinidad.

Tutores de la investigación: Prof. Adj. Pilar Gadea y Prof. Adj. Dr. Andrés Bálsamo.

Usted ha sido invitado a participar en una investigación que se llevará a cabo por estudiantes de 6° año, que cursan Metodología Científica II de la carrera Dr. en Medicina de la Facultad de Medicina, Montevideo, Uruguay perteneciente a UdelaR supervisados por la Prof. Adj. Pilar Gadea y Andrés Bálsamo.

El motivo de esta carta es informarle acerca de esta investigación antes que usted acepte a participar en la misma.

En este estudio estamos realizando una investigación sobre la infección urinaria causada por dos bacterias muy frecuentes llamadas *Escherichiacoli* y *Klbesiellapneumonie* e identificar a que antibióticos son sensibles, en los pacientes que consultan en la emergencia del Hospital de Clínicas en el periodo enero 2018 - junio 2018.

El objetivo del estudio es describir las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de esta enfermedad infecciosa en dichos pacientes.

Para ello, se utilizarán formularios específicos elaborados por los investigadores para poder obtener los datos de interés. Para lo cual necesitaremos acceder a datos de la historia clínica de emergencia y así utilizarlos para completar los formularios realizados.

A través de las historias clínicas los investigadores tomarán datos de las evaluaciones médicas y de los estudios realizados durante su consulta que consideren relevantes, siempre y cuando usted acepte participar en la investigación y contemos con su consentimiento.

Es de relevancia destacar que se contemplará que no haya ningún daño ni perjuicio a su persona en el transcurso de este estudio, y que el acceso a sus datos se realizará únicamente para llevar a cabo esta investigación.

En cuanto a su participación usted tiene el derecho de aceptar o negarse de participar en la investigación libremente sin que esto implique alguna consecuencia ni tampoco cambios en su atención médica.

La información obtenida a través de esta investigación ayudará a mejorar el diagnóstico y tratamiento de las infecciones urinarias causadas por estas dos bacterias beneficiando primariamente a los usuarios de este hospital.

Este estudio está exento de riesgos y la información que se manejará será confidencial y anónima.

Participar en este estudio no implica una remuneración económica y tampoco le generará gastos. Para contactarse por preguntas sobre este estudio o eventuales dudas relacionadas al mismo usted podrá comunicarse con uno de los responsables de la investigación, el Br. Diego Britos llamando al teléfono 092.963.708 o dirigiéndose al laboratorio de microbiología, primer piso del hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”.

Dejo constancia de que he sido correctamente informado/a y he comprendido lo expresado anteriormente y además se me ha brindado la posibilidad de evacuar dudas acerca del estudio, por lo que otorgo mi consentimiento voluntariamente, ajeno de toda coacción, con la posibilidad de cambiar mi decisión en cualquier momento de la investigación, sin perjuicio alguno.

Formulario de notificación: Infección urinaria	
Número Modulab _____ Nombre Médico responsable de los datos: _____	
Nombre:	C.I/NR:
Edad	Sexo: F () M () Ciudad: Tel:
Procedencia: _____	
Fecha de Urocultivo: _/_/_	Tipo de muestra: chorro medio () otro () _____
Fecha de ingreso al servicio de emergencia: _/_/ Fecha egreso _/_/	
Síntomas y Signos	
Fiebre () Disuria () polaquiuria () urgencia miccional () dolor lumbar () Otros:	
Comorbilidades	
Monorreno	
Diabetes Mellitus	
Glomerulonefritis	
Insuficiencia Renal	
Reflujo vesicoureteral	
Embarazo	
Inmunodepresión	
Hospitalización previa () 3 meses previos () Cirugía 1 año previa () Antecedente de Bacteriemia por Kp o Ec ()	

Uso previo de antibióticos			
Antibiótico	Dosis	Vía	Duración
Uso previo de betalactámicos			
Ciprofloxacina			
Otros			
Tratamiento empírico inicial Fecha: _____/_____/_____			
Antibiótico	Dosis	Vía	Duración
Cambio de tratamiento inicial SI() No(). Fecha: _____/_____/_____			
Antibiótico	Dosis	Vía	Duración

--

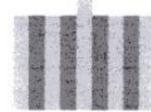
Observaciones:

Leucocitosis ()..... VES ()..... PCR ().....
Procalcitonina ().....
Examen de orina: Nitritos ()..... Estearasas ().....

Paraclínica Fecha: ____/____/____



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



HOSPITAL DE CLÍNICAS
Dr. Manuel Quintela

Mayo de 2018

Infecciones urinarias por *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Hospital de Clínicas Año 2018

Br. Diego Britos, Br. Ivanna Pozzi, Br. María Rodríguez da Silveira,
Br. Carolina Senattore, Br. Kimberly Sosa, Br. Denis Trinidad.

Tutores:

Prof. Adj. Dra. Pilar Gadea

Prof. Adj. Dr. Andrés Bálsamo



CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II
FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA,
HOSPITAL DE CLÍNICAS DR. MANUEL QUINTELA