

Original

Tendencias en la sensibilidad a antimicrobianos de los uropatógenos en la infancia (1995-2001)

C. OCHOA SANGRADOR, M.I. SANTOS FERNÁNDEZ, M.F. BREZMES VALDIVIESO*, V. MARUGÁN ISABEL, M.J. GARCÍA MANGAS, A. CARRASCAL TEJADO

Servicios de Pediatría y Microbiología. Hospital Virgen de la Concha. Zamora*

RESUMEN

Objetivo: Estudio de la evolución del perfil etiológico y patrón de sensibilidad de los uropatógenos pediátricos en nuestro medio y sus implicaciones sobre la elección de tratamiento antibiótico.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de los resultados de los urocultivos de pacientes pediátricos atendidos en los servicios de hospitalización y consulta del Hospital Virgen de la Concha de Zamora en el período 1995-2001. Valoración de la evolución en el número e idoneidad de las muestras, tipos de microorganismos aislados, patrón de sensibilidad a antimicrobianos y su variación en función de la edad y características clínicas de los pacientes.

Resultados: De los 5.967 urocultivos revisados (de 3.725 pacientes) resultaron positivos 756 (12,7%) y 948 contaminados (15,9%). En los últimos años descendió significativamente ($p < 0,001$) el número de muestras, a expensas de las contaminadas. Los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli* (68%), *Proteus mirabilis* (6,2%), *Pseudomonas aeruginosa* (4,2%), *Enterobacter cloacae* (3%) y *Enterococcus faecalis* (2,8%). Por grupos de edad, destaca un mayor predominio de *E. coli* en los mayores de 2 años (79,9%). La sensibilidad específica a *E. coli* por antibióticos fue: ampicilina: 36,7%, amoxicilina-clavulánico: 93,3%, cefalosporinas 1ª generación: 95%, cefuroxima: 99,3%, cefixima: 99,2%, cefo-

taxima: 100%, gentamicina: 96,6%, cotrimoxazol: 77,3%, nitrofurantoina: 94,9%, fosfomicina: 100%, asociación cefotaxima-gentamicina: 100%. La mayoría de las cepas resistentes a cefalosporinas fueron de *P. aeruginosa*, *E. cloacae* y *M. morgani*, mientras que para nitrofurantoina, cotrimoxazol y gentamicina fueron de *E. coli*. En el período estudiado se experimentó una discreta recuperación de sensibilidad de *E. coli* a cotrimoxazol ($p = 0,033$).

Conclusiones: *E. coli* es el uropatógeno predominante, frente al que mantienen una buena actividad las cefalosporinas, gentamicina, fosfomicina y nitrofurantoina. La sensibilidad a cotrimoxazol se encuentra en el límite que condiciona su utilidad como tratamiento empírico. En pacientes con criterios de riesgo las cefalosporinas de 3ª generación, asociadas o no a gentamicina, constituyen la opción más recomendable. Cefixima y fosfomicina presentan un adecuado perfil para su uso en pacientes que toleran la vía oral.

Palabras clave: Infección urinaria; Etiología; Antibióticos; Resistencia a medicamentos.

ABSTRACT

Objective: To study the evolution of the etiology and pattern of susceptibility of the pediatric uropathogens and its implications on the election of antibiotic treatment.

Este trabajo fue presentado como comunicación en el XV Memorial Guillermo Arce y Ernesto Sánchez-Villares (Salamanca 29 y 30 de noviembre de 2002), obteniendo premio a la mejor comunicación.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Avda. Requejo, 35. 49022 Zamora. *Correo electrónico:* cochoas@meditex.es

Recibido: Enero 2004. *Aceptado:* Febrero 2004

Material and methods: Retrospective analysis of the results of the urine cultures of pediatric patients in the Hospital Virgen de la Concha, Zamora, from year 1995 to 2001. Evaluation of the trends in the number and appropriateness of the samples, types of isolated microorganisms, pattern of susceptibility and its variations according to the age and clinical characteristics of the patients.

Results: We reviewed 5.967 urine cultures (of 3.725 patients), 756 positives (12.7%) and 948 contaminated (15.9%). In the last years the number of urine cultures descended significantly ($p < 0.001$), since contaminated specimens diminished. The most frequent microorganisms were *Escherichia coli* (68%), *Proteus mirabilis* (6.2%), *Pseudomonas aeruginosa* (4.2%), *Enterobacter cloacae* (3%) and *Enterococcus faecalis* (2.8%). In patients older than 2 years there was a greater predominance of *E. coli* (79.9%). The susceptibilities of *E. coli* to main antibiotics were: ampicillin: 36.7%, amoxicillin-clavulanate: 93.3%, first-generation cephalosporins: 95%, cefuroxime: 99.3%, cefixime: 99.2%, cefotaxime: 100%, gentamicin: 96.6%, cotrimoxazole: 77.3%, nitrofurantoin: 94.9%, fosfomicin: 100%, cefotaxime-gentamicin association: 100%. Most of the resistant isolates to cephalosporins were of *P. aeruginosa*, *E. cloacae* and *M. morgani*, whereas for nitrofurantoin, cotrimoxazole and gentamicin were of *E. coli*. In the studied period we found a discreet recovery of sensitivity of *E. coli* to cotrimoxazol ($p = 0.033$).

Conclusions: *E. coli* is the most common uropathogen. Cephalosporins, gentamicin, fosfomicin and nitrofurantoin maintain a good activity against it. Susceptibility to cotrimoxazole is in the limit that conditions its utility like empirical treatment. In patients with risk criteria the third-generation cephalosporins, associated or not to gentamicin, constitute the most recommendable option. Cefixime and fosfomicin present a suitable profile for its use in patients who tolerate the oral route.

Key words: Urinary tract infections; Etiology; Antibiotics; Drug resistance.

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) constituye una entidad de gran importancia en la infancia por su frecuencia, y por los problemas que originan su diagnóstico y tratamien-

to⁽¹⁾. La ITU es la segunda causa de infección bacteriana en pediatría después de las infecciones respiratorias agudas. Su diagnóstico en la primera infancia requiere un alto grado de sospecha, por la escasa expresividad clínica que presenta, precisando asimismo confirmación microbiológica y la búsqueda de factores predisponentes⁽²⁾. El tratamiento inicial es habitualmente empírico, en base a la etiología más probable y su perfil de sensibilidad a antimicrobianos, debiéndose ajustar en función del resultado de los estudios microbiológicos. Por otra parte un tratamiento inadecuado o tardío incrementa el riesgo de complicaciones y secuelas^(3,4).

Teniendo en cuenta la repercusión que tiene en la elección de antibiótico, nos planteamos revisar los cambios producidos en los últimos años en el espectro etiológico de las ITU pediátricas en nuestro medio y el patrón de sensibilidad de los uropatógenos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos una revisión retrospectiva de los resultados de los urocultivos de pacientes pediátricos atendidos en los servicios de hospitalización y consulta del Hospital Virgen de la Concha de Zamora en el período 1995-2001. Seleccionamos los urocultivos registrados en las bases de datos del Servicio de Microbiología correspondientes a pacientes pediátricos (menores de 14 años) ingresados en el Servicio de Pediatría o atendidos en consultas externas. De cada urocultivo se registró su resultado (positivo, negativo, contaminado), microorganismos aislados, patrón de sensibilidad a antimicrobianos, edad del paciente y año de estudio. Consideramos urocultivo positivo la presencia de un único microorganismo bacteriano con un recuento superior a 10^5 unidades formadoras de colonias por mililitro de orina, o cualquier crecimiento en orinas obtenidas por punción vesical.

Asimismo buscamos en la base de datos de ingresos pediátricos los pacientes diagnosticados de infección urinaria durante el período 1995-2001. Revisamos sus historias para recoger la edad, procedencia, año de ingreso, forma de presentación (cistitis, pielonefritis, fiebre sin foco, síntomas inespecíficos, etc.), la existencia de infecciones urinarias previas, factores predisponentes (reflujo vesicoureteral, hidronefrosis, malformaciones de vías urinarias) o el antecedente de antibioterapia previa.

Analizamos la evolución en el número e idoneidad de las muestras (porcentaje de urocultivos contaminados), tipos de microorganismos aislados, patrón de sensibilidad a antimicrobianos y su variación en función de la procedencia, edad y características clínicas de los pacientes. Contrastamos diferencias temporales entre los períodos 1995-1998 y 1999-2001. Realizamos comparaciones de porcentajes mediante test de ji cuadrado o pruebas exactas.

RESULTADOS

En el período 1995-2001 se procesaron 5.967 urocultivos pediátricos procedentes de los servicios de hospitalización y consultas, correspondientes a 3.725 pacientes. De ellos, 756 fueron positivos (12,7%) realizándose antibiogramas en 652 (no se realizó si dos urocultivos seriados de un paciente tenían el mismo microorganismo). El 75,4% de los pacientes eran menores de 2 años, con un equilibrio del 50% por sexos.

El número de urocultivos anuales descendió significativamente ($p < 0,0001$) a lo largo del período estudiado, con un descenso absoluto de urocultivos negativos y contaminados (924/año en el período 1995-1998 y 757/año en el período 1999-2001, negativos 72,7 y 69,4% respectivamente; contaminados 16,7 y 14,6%) y un aumento relativo de los positivos (10,6 y 16%).

Identificamos 379 ingresos hospitalarios con el diagnóstico de ITU, con un predominio de varones (60,4%) y menores de 2 años (78,1%). El 88,7% eran primeros episodios, encontrándose en un 12,7% anomalías en los estudios de imagen realizados (fundamentalmente reflujo vesicoureteral, hidronefrosis, ectasia pélvica y duplicidad pielocalicial). La clínica de presentación fue cistitis en el 4,5%, pielonefritis en el 2,9%, fiebre sin foco en el 34,3% y otros síntomas inespecíficos en el 58,3%. Recibían antibioterapia previa el 8,4%.

En la tabla I se presentan los principales microorganismos aislados y en la figura 1 las variaciones en función del grupo de edad. En los menores de 2 años el predominio de *E. coli* es menor a expensas de otros microorganismos ($p = 0,025$). No observamos variaciones en la distribución de los microorganismos aislados a lo largo del período de estudio.

TABLA I. MICROORGANISMOS AISLADOS EN LOS UROCULTIVOS

Microorganismo	Nº	%
<i>Escherichia coli</i>	514	68,0%
<i>Proteus mirabilis</i>	47	6,2%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	32	4,2%
<i>Enterobacter cloacae</i>	23	3,0%
<i>Streptococcus agalactiae</i> (gr.B)	21	2,8%
<i>Enterococcus faecalis</i>	21	2,8%
<i>Morganella morganii</i>	15	2,0%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	14	1,9%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11	1,5%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	1,3%
<i>Citrobacter freundii</i>	7	0,9%
<i>Enterococcus faecium</i>	6	0,8%
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	0,8%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	6	0,8%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	0,4%
<i>Serratia liquefaciens</i>	3	0,4%
<i>Proteus vulgaris</i>	3	0,4%
Otros	14	1,9%

En la tabla II se presentan los porcentajes de sensibilidad de los diferentes microorganismos a los principales antibióticos. Considerando las combinaciones de antibióticos más frecuentemente usadas de forma empírica en pacientes de alto riesgo, ampicilina-gentamicina, ampicilina-ceftaxima y cefotaxima-gentamicina, la cobertura global fue respectivamente: 95,4, 95,4 y 92%. Para las cepas de *E. coli* esta cobertura fue 96,6, 100 y 100%. Para ciprofloxacino la proporción de sensibilidad a este microorganismo fue del 96,6%.

Valorando los cambios de sensibilidad entre los períodos 1995-1998 y 1999-2001, la sensibilidad de la mayoría de los antibióticos experimentó escasos cambios, destacando para las cepas de *E. coli* un discreto incremento de la sensibilidad a cotrimoxazol (de 73 a 80,8%; $p = 0,033$) y un descenso a ampicilina (de 39,3 a 34,6%; $p = 0,18$) y cefazolina (96,9 a 93,3%; $p = 0,066$).

Con respecto al análisis de las características clínicas de los pacientes ingresados, en la figura 2 presentamos las variaciones del espectro de microorganismos identificados en función de la forma clínica de presentación; las formas típicas (cistitis y pielonefritis) presentaban un mayor predo-

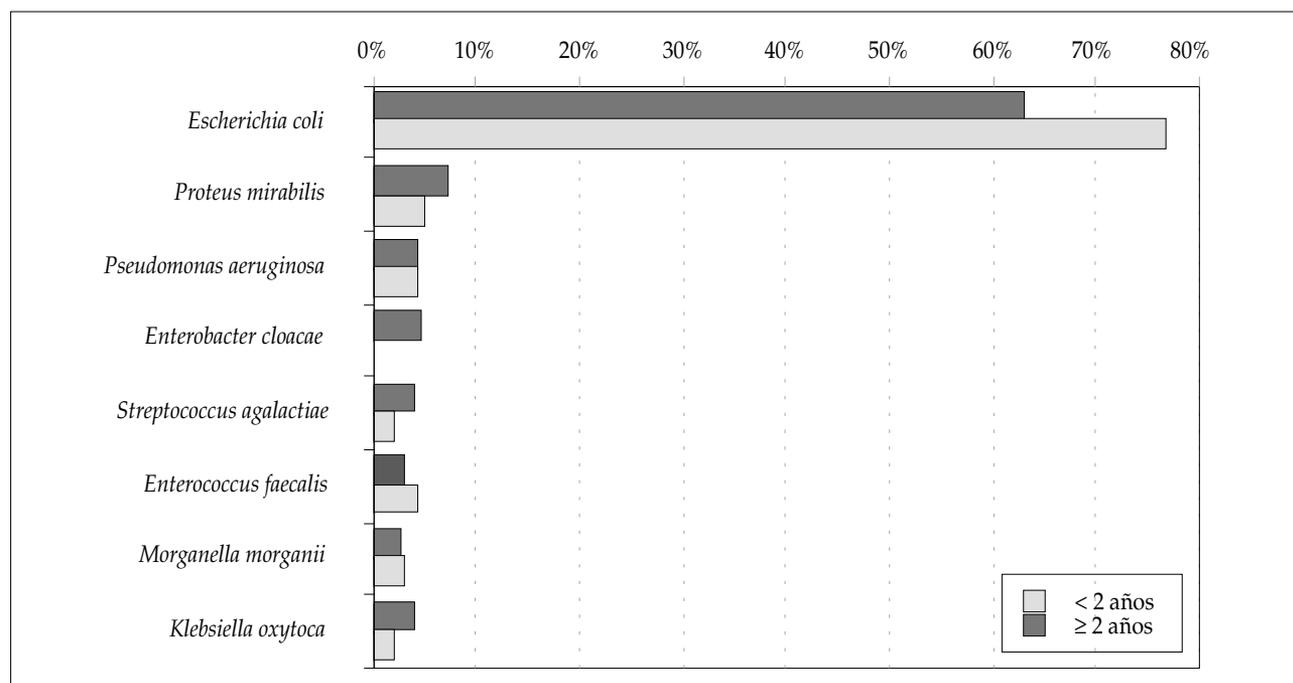


Figura 1. Frecuencias relativas de microorganismos aislados en menores y mayores de 2 años.

TABLA II. PORCENTAJES DE SENSIBILIDAD DE LOS DIFERENTES MICROORGANISMOS A LOS PRINCIPALES ANTIBIÓTICOS*

Microorganismo (n° cepas)	<i>E. coli</i> (436)	<i>P. mirabilis</i> (43)	<i>P. aeruginosa</i> (28)	<i>E. cloacae</i> (20)	<i>S. agalactiae</i> (23)	<i>E. faecalis</i> (21)	<i>M. morganii</i> (14)	<i>Klebsiella spp</i> (22)
Ampicilina	36,7%	60,5%		0,0%	100,0%	100,0%	0,0%	
Amox-clavulánico	93,3%	100,0%		0,0%	100,0%	100,0%	0,0%	90,9%
Cefazolina	95,0%	93,0%		0,0%	100,0%		0,0%	72,7%
Cefixima	99,2%	100,0%		28,6%	100,0%		10,0%	100,0%
Cefotaxima	100,0%	100,0%		65,0%	100,0%		78,6%	95,5%
Cefuroxima	99,3%	100,0%		25,0%	100,0%		0,0%	86,4%
Cotrimoxazol	77,3%	74,4%		100,0%	5,6%		35,7%	100,0%
Fosfomicina	100,0%	82,9%	76,5%	95,0%	100,0%	75,0%	0,0%	88,2%
Gentamicina	96,6%	100,0%	96,4%	100,0%	25,0%		85,7%	95,5%
Nitrofurantoina	94,9%	0,0%		25,0%	87,5%	100,0%	0,0%	90,9%

*: las casillas en blanco reflejan que dichos antibióticos tienen resistencia intrínseca o no son adecuados para ese microorganismo.

minio de *E. coli* ($p = 0,038$). En la tabla III se detallan las diferencias de sensibilidad de las cepas de *E. coli* aisladas según la presencia de antecedentes de interés: primera o sucesiva ITU y existencia o no de factores predisponentes (reflujo vesicoureteral, hidronefrosis o malformaciones de vías urinarias).

DISCUSIÓN

Este estudio revela que el perfil etiológico de las ITU de nuestro medio presenta una distribución similar a lo observado en otras áreas geográficas, con un claro predominio de *E. coli*⁽⁵⁻⁷⁾. Las características de este agente van a condi-

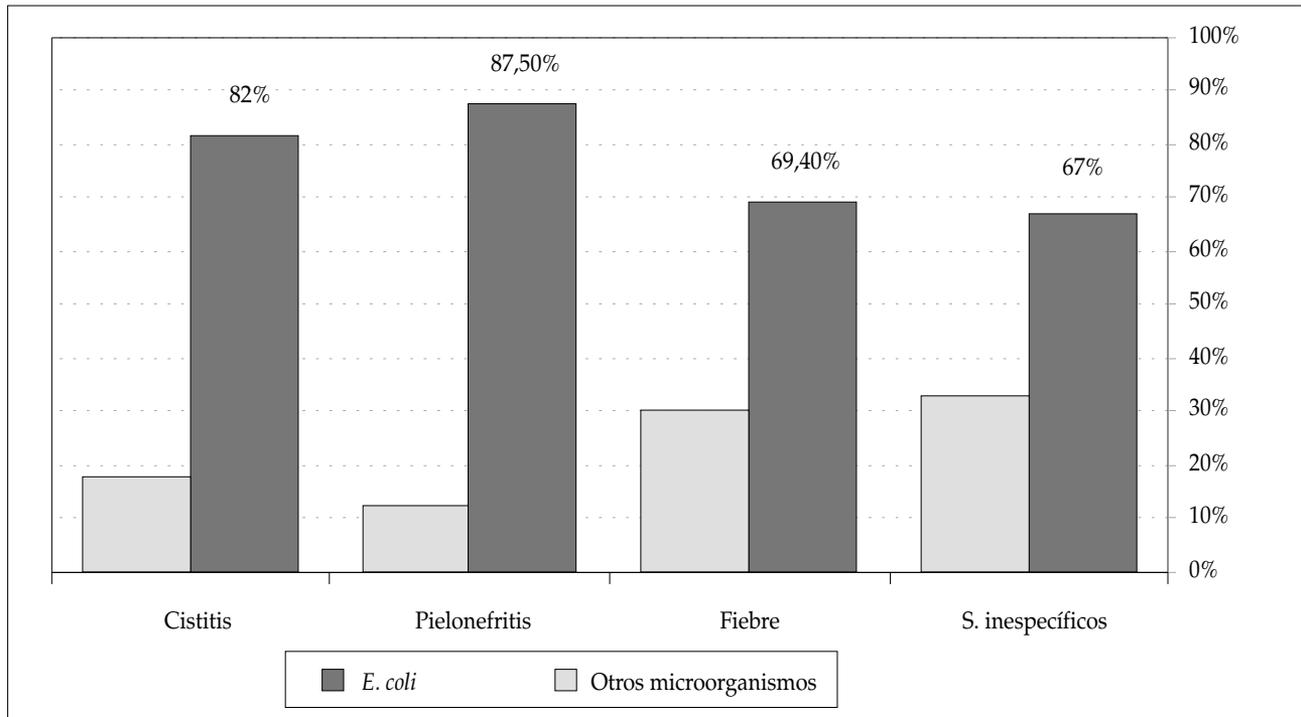


Figura 2. Variaciones del espectro de microorganismos identificados en función de la forma clínica de presentación.

TABLA III. DIFERENCIAS DE SENSIBILIDAD (%) DE LAS CEPAS DE *E. COLI* AISLADAS SEGÚN LA PRESENCIA DE ANTECEDENTES DE INTERÉS

	Número de ITU		Factores predisponentes	
	Primera (252)	Sucesiva (36)	No (246)	Sí (39)
Ampicilina	36,1%	16,7% *	35,4%	23,1%
Amox-clavulánico	94,4%	86,1%	93,9%	89,7%
Cefazolina	95,6%	88,9%	95,9%	87,2% *
Cefixima	99,3%	96,3%	98,6%	100,0%
Cefotaxima	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Cefuroxima	99,2%	100,0%	99,2%	100,0%
Cotrimoxazol	82,9%	47,2% **	80,5%	66,7% *
Fosfomicina	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Gentamicina	97,2%	97,2%	97,6%	97,4%
Nitrofurantoina	94,8%	97,2%	95,1%	97,4%

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

cionar el manejo de las ITU, especialmente en los niños mayores de 2 años o con formas de presentación típicas (pielonefritis y cistitis) entre los que ocasiona 4 de cada 5 ITU.

Tanto el perfil etiológico como las características clínicas de nuestros pacientes reflejan ITU de procedencia mayoritariamente comunitaria con un escasa proporción de factores de riesgo.

El descenso observado en el porcentaje de orinas contaminadas fue fruto de una intervención para mejorar la técnica de recogida llevada a cabo en el transcurso de los años de estudio.

Considerando la frecuente necesidad de instaurar antibioterapia empírica nos interesó conocer la evolución de la sensibilidad de los principales microorganismos. En nuestra muestra mantienen buena sensibilidad las cefalosporinas, especialmente las de segunda y tercera generación, gentamicina, fosfomicina y nitrofurantoina. Otras series han presentado pequeñas variaciones de sensibilidad en la última década sin diferencias significativas^(6,8,9), salvo el descenso de actividad experimentado por las cefalosporinas de primera generación observado por algunos autores⁽⁹⁾. Cotrimoxazol tiene porcentajes de resistencia importantes que cuestionan su elección empírica⁽¹⁰⁾, aunque se observa una tendencia discreta a la recuperación en los últimos años,

hecho documentado en otros estudios^(5,6), probablemente relacionado con el descenso de su uso en otro tipo de infecciones.

En el paciente menor de 18 meses, con factores de riesgo o signos de gravedad podemos precisar una amplia cobertura, la cual puede conseguirse recurriendo a asociaciones antibióticas. Considerando la sensibilidad observada en nuestro medio, la asociación de una cefalosporina de 3ª generación (cefotaxima) junto a gentamicina nos permite una amplia cobertura, siendo buena alternativa la asociación ampicilina/gentamicina en el neonato o cuando se sospeche *E. faecalis*^(6,9).

Son buenas alternativas las cefalosporinas orales y fosfomicina. Cefixima muestra una amplia cobertura y su uso, cuestionable en otras infecciones pediátricas, se ha mostrado eficaz en el tratamiento de distintas ITU, incluso pielonefritis, en la infancia⁽¹¹⁾. Amoxicilina-clavulánico ofrece también una buena eficacia, aunque consideramos que por su utilidad en otras infecciones no debería ser la primera elección empírica.

En los últimos años el uso de las fluoroquinolonas, previamente desaconsejado en la infancia, se está extendiendo, constituyendo una alternativa para situaciones muy seleccionadas (infecciones por *P. aeruginosa* o cepas multirresistentes), en las que ponderemos los beneficios con los posibles riesgos, todavía insuficientemente valorados⁽¹²⁾.

Teniendo en cuenta la selección de cepas resistentes que observamos en los pacientes con ITU de repetición o factores predisponentes, podemos encontrar problemas de eficacia si utilizamos cotrimoxazol o cefalosporinas de primera generación en el tratamiento o profilaxis^(5,10). Esta tendencia, vinculada probablemente a la mayor exposición a antimicrobianos, se extiende a otros antibióticos en muestras con mayor proporción de anomalías urológicas subyacentes⁽⁸⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Larcombe J. Urinary tract infection in children. *BMJ* 1999; **319**: 1173-5.
2. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infections. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial UTI in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999; **103**: 843-52.
3. Rosenberg A, Rossleigh M, Brydon M, Bass S, Leighton D. Evaluation of acute urinary tract infection in children dimercaptosuccinic acid scintigraphy: a prospective study. *J Urol* 1992; **148**: 1746-9.
4. Pykkanen J, Vilks J, Koskimies O. The value of level diagnosis of childhood urinary tract infection in predicting renal injury. *Acta Paediatr Scand* 1981; **70**: 879-83.
5. Prais D, Straussberg R, Avitzur Y, Nussinovitch M, Harel L, Amir J. Bacterial susceptibility to oral antibiotics in community acquired urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2003; **88**: 215-8.
6. Martínez Suarez V, Cimadevilla Suárez R, Amil Pérez B, Ordóñez Álvarez FA, Pérez Castro S, Santos Rodríguez F, et al. Patrón de sensibilidad a antimicrobianos en uropatógenos aislados en niños. *Rev Esp Quimioterap* 2001; **14**: 63-8.
7. Capdevilla Cogul E, Martín Ibáñez I, Mainou Cid C, Toral Rodríguez E, Cols Roig M, Agut Quijano T, et al. Primera infección urinaria en el lactante sano: epidemiología y pautas de tratamiento. *An Esp Pediatr* 2001; **55**: 310-4.
8. Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Arch Dis Child* 2003; **88**: 444-5.
9. Díaz Díaz E, Solís Sánchez G, Viejo de la Guerra G, Cuervo Valdés JJ, Fernández Menéndez JM, Matesanz Pérez JL. Estudio de la sensibilidad in vitro de los agentes etiológicos de la infección urinaria del niño. *Rev Esp Pediatr* 1993; **49**: 487-90.
10. Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol* 2002; **168**: 1720-2.
11. Bloomfield P HE, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.; 2003.
12. Koyle M, Barqawi A, Wild J, Passamaneck M, Furnes P. Pediatric urinary tract infections: the role of fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 2003; **22**: 1133-7.