



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



EDITORIAL

Resistencia antibiótica en la infección urinaria: la historia sin fin



Antibiotic resistance in urinary infection: the never-ending story

Durante más de 60 años los antibióticos han sido considerados la panacea para curar infecciones bacterianas, razón por la cual su uso se ha extendido por todo el mundo; aunque, desafortunadamente, no siempre en forma equitativa ni de la manera adecuada. Debido a esta situación de uso inapropiado, especialmente en infecciones que no requieren fármacos antibacterianos (infecciones virales), en terapias antibióticas incompletas, o con el antibiótico equivocado para la sensibilidad del microorganismo, se ha favorecido la aparición, la selección y, por último, la diseminación de cepas bacterianas resistentes a estas terapias. Este hecho ha resultado en una peligrosa «carrera armamentista» de descubrimientos y producción de nuevos fármacos antibacterianos, al mismo tiempo que los microorganismos hacen su parte al desarrollar mecanismos que eviten que estos fármacos sean eficaces en eliminarlos. El propio Alexander Fleming, el descubridor de la penicilina, advirtió proféticamente, en su discurso de recepción del Premio Nobel de Medicina en 1945, que las bacterias «podrían llegar a ser resistentes» a estos maravillosos fármacos. En este contexto, se debe entender que el desarrollo de la resistencia antibiótica es un proceso evolutivo normal en los microorganismos, pero se acelera con la presión ejercida por el uso amplio, y muchas veces incorrecto, de medicamentos antibacterianos en seres humanos.

Un hecho que también debe ser considerado de importancia es el uso de antibióticos para mejorar la producción agropecuaria, ya que se han creado grandes reservorios de resistencia bacteriana en animales de granja.

La aparición de bacterias con resistencia antibiótica puede resultar de mutaciones cromosómicas espontáneas que ofrecen ventajas selectivas, y permiten que los organismos cambien el sitio de acción (*target*) del fármaco,

aumenten su eliminación o limiten su disposición dentro del mismo organismo. Esta resistencia también puede ser adquirida de información genética foránea a través de transposones y plásmidos, que se transfieren entre organismos de igual o distinta especie. Estos plásmidos pueden llevar, en forma concurrente, genes de resistencia a distintos antibióticos, creando así resistencia múltiple. En ambos casos se consigue eliminar uno o más de los mecanismos de ataque del fármaco antibacteriano.

Sin lugar a dudas, los fármacos utilizados contra las infecciones del ser humano han evitado el sufrimiento y muerte de incontables personas, y por varias generaciones, pero el costo económico de mantener el equilibrio positivo es cada vez más alto y, por ende, selectivo, por lo que se están diseñando estrategias globales que permitan controlar esta amenaza¹.

Los niños, especialmente los lactantes y preescolares, son más vulnerables a las infecciones bacterianas que los adultos, ya sea por su falta de madurez inmunológica, por algunas situaciones anatómicas predisponentes y por una mayor tendencia a exponerse a enfermedades infecciosas en relación con sus hábitos y lugares de permanencia. Se debe agregar que muchos de los antibióticos no han sido aprobados para su uso en niños; esto, en parte, debido a las diferencias metabólicas con los adultos, lo que hace que no sean seguros para este grupo etario².

Una de las infecciones bacterianas más frecuentes en pediatría es la infección del tracto urinario (ITU), padecimiento que concentra gran variedad de organismos patógenos. En estos pacientes, el correcto y temprano tratamiento antimicrobiano tiene como propósito disminuir los síntomas, erradicar al patógeno, evitar la progresión de la infección y aminorar el riesgo de daño renal futuro. En este sentido, y ya que el cultivo del agente patógeno suele no estar informado antes de 24 horas, lo más frecuente es que la elección del antibiótico sea empírica, y basada en los datos epidemiológicos de las etiologías bacterianas y sus

Véase contenido relacionado en DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhimx.2015.01.001>

susceptibilidades antibióticas más frecuentes del lugar en que se diagnostica la ITU.

En el presente número del *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, López y colaboradores muestran un interesante estudio relacionado con la etiología y susceptibilidad antibiótica de los uropatógenos en un importante número de niños afectados por ITU no complicada, con gérmenes adquiridos en la comunidad y hospitalizados en un centro asistencial del Distrito Federal, en México. En esta «instantánea epidemiológica» de un área geográfica se observa una realidad cada vez más global: en primer lugar, *Escherichia coli*, el principal organismo causante de ITU, baja en prevalencia, al tiempo que algunas bacterias Gram positivas y varias Gram negativas aumentan proporcionalmente; en segundo lugar, la susceptibilidad de muchos de estos patógenos a antibióticos ampliamente usados como esquemas empíricos de primera línea disminuye³.

La razón del aumento de resistencia antibiótica de las bacterias uropatógenas es multifactorial, pero frecuentemente tiene que ver con el uso prolongado, y a veces inapropiado, de estos fármacos. En este sentido, es importante mencionar el uso de quimioprofilaxis prolongada en pacientes con reflujo vesicoureteral, malformaciones urinarias, vejigas neurogénicas, ITU recurrentes y algunas posturosepsis^{1,4,5}. Otras asociaciones descritas son el uso de corticoides e inmunosupresores y la presencia de tubos de gastro/yeyunostomías. En relación con la resistencia de uropatógenos en pacientes hospitalizados, situación más frecuente, se deben agregar el uso de antibióticos de amplio espectro, las estadías prolongadas en hospitales (especialmente en unidades de cuidados intensivos), enfermedades graves, cirugías abdominales, asistencia ventilatoria, catéteres vasculares y cateterismo urinario, entre otras⁵⁻⁷. Obviamente, también se pueden observar infecciones por estos organismos resistentes en las que no se ha detectado algún factor de riesgo conocido. Se debe tener en cuenta que estas ITU causadas por gérmenes resistentes generan mayores gastos en salud, prolongación de hospitalizaciones y una significativa mayor mortalidad^{6,8}.

Sin pretender ser exhaustivo, es importante señalar algunos de los uropatógenos en los que se están concentrando los mayores problemas de resistencia antibiótica. Por su frecuencia e importancia destaca *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación, especialmente por la presencia de β -lactamasas de espectro expandido (BLEE), y las resistentes a quinolonas. También destacan *Enterococcus* spp., especialmente *Enterococcus faecium*, con resistencia creciente a la vancomicina; *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a quinolonas y cefalosporinas de tercera generación; y de las enterobacteriaceas, *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella pneumoniae*, con multirresistencias mediadas por BLEE^{1,5-7}.

Como perspectivas terapéuticas a estos potentes patógenos se han desarrollado nuevos fármacos resistentes a los mecanismos defensivos de estas bacterias, al tiempo que fármacos «antiguos» han recuperado susceptibilidad frente a estos agresores, como ocurre en algunos casos con los aminoglucósidos y la nitrofurantoína^{6,7}. Desafortunadamente, casi la totalidad de estos nuevos fármacos no cuenta con una formulación para ser administrados por vía enteral, lo

que hace del tratamiento de infecciones no complicadas una tarea compleja. Por otro lado, y de gran importancia para el futuro, se deben implementar estrategias preventivas para evitar el contagio con estos gérmenes multirresistentes, como la protección de la barrera de pacientes infectados o colonizados, y la restricción del uso de β -lactámicos. También deben implementarse políticas públicas de saneamiento de aguas de consumo y preparación de alimentos, ya que algunos de los agentes resistentes a antibióticos (BLEE+) pueden llegar a nosotros por consumo de agua y alimentos contaminados^{6,7}.

Es importante conocer, en forma actualizada, las modificaciones sobre las concentraciones inhibitorias mínimas de los diferentes antibióticos, para definir los criterios de puntos de quiebre para su sensibilidad. De esta manera, muchos organismos que previamente hubiesen sido categorizados como susceptibles para algunos antibióticos utilizando los criterios anteriores, ahora pueden ser considerados de susceptibilidad intermedia o resistentes^{6,9}. Por ello, los clínicos deben revisar periódicamente las prácticas locales con sus propios laboratorios de microbiología. Por otra parte, se debe considerar que, en ocasiones, el antibiótico, al concentrarse en la orina, puede producir una excelente respuesta *in vivo*, aunque el uropatógeno haya resultado resistente a este *in vitro*.

Con todos los elementos descritos, se torna indispensable realizar una evaluación periódica, idealmente anual, de la prevalencia y la resistencia bacteriana de los uropatógenos más frecuentes en cada institución de salud o área sanitaria, como bien lo describen, en este número de *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, López y colaboradores, implementando así redes de vigilancia regional de susceptibilidad antimicrobiana, como ha sugerido la Organización Mundial de la Salud^{1,3,10}.

Referencias

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO; 2014.
2. Antibiotic resistance and its impact on children [acceso 18 Dic 2014]. Disponible en: www.KeepAntibioticsWorking.com/vulnerable
3. López-Martínez B, Calderón-Jaimes E, Olivar-López V, Parra-Ortega I, Alcázar-López V, Castellanos-Cruz M, et al. Susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos causantes de infección de vías urinarias bajas en un hospital pediátrico. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014;71:339-45. DOI: 10.1016/j.bmhmx.2015.01.001.
4. Bitsori M, Maraki S, Galanakis E. Long-term resistance trends of uropathogens and association with antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1053-8.
5. Sosa A, Byarugaba D, Amabile-Cuevas C, Hsueh P, Kariuki S, Okeke I, editores. *Antimicrobial resistance in developing countries*. Nueva York: Springer; 2010.
6. Muñoz-Price LS, Jacoby GA. Extended-spectrum beta-lactamasas [acceso 20 Dic 2014]. Disponible en: http://www.upodate.com/contents/extended-spectrum-beta-lactamasas?source=search_result&search=extended-spectrum+beta-lactamasas&selectedTitle=1%7E51
7. Gupta K, Bhadelia N. Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28:49-59.
8. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing

- Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis. 2001;32:1162-71.
9. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-fourth Informational Supplement; M100-S24. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014 [acceso 1 Dic 2014]. Disponible en: <http://shopping.netsuite.com/c.1253739/site/Sample.pdf/M100S24.sample.pdf>
10. Silva F, Cifuentes M, Pinto E. Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: consolidando una red. Rev Chil Infect. 2011;28:19-27.

Felipe Cavagnaro Santa María
Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina,
Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana de Santiago,
Santiago de Chile, Chile
Correo electrónico: fcavagnaro@alemana.cl