

ESTUDIO CLÍNICO Y MICROBIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN URINARIA ASOCIADA A CATÉTER, EN LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO VENEZOLANO

Pedro Quijada-Martínez^{1,a}, Ana Flores-Carrero^{2,3,b}, Indira Labrador^{4,c}, María Araque^{4,d}

RESUMEN

Objetivos. Determinar las características clínicas y microbiológicas de las infecciones del tracto urinario asociadas a catéter (ITUAC) en pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna del Hospital Universitario de Los Andes (HULA), Mérida, Venezuela y establecer la distribución clonal de *Enterobacteriaceae* multirresistentes productoras de esta infección. **Materiales y métodos.** Se estudiaron 73 pacientes adultos con cateterismo vesical, durante enero a julio de 2015. El procesamiento microbiológico de las muestras de orina se realizó por métodos convencionales y automatizados. Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas fueron detectadas fenotípicamente. La tipificación clonal se determinó por la amplificación de secuencias repetitivas por PCR. **Resultados.** El 53,4% de los pacientes eran varones, con una edad media de 50,6 años. El promedio de permanencia del catéter fue de $10,9 \pm 6,5$ días/paciente. El 54,8% de los pacientes tuvo urocultivos positivos. Las levaduras fueron el principal agente etiológico (44,7%), seguido por las enterobacterias (29,8%). Las enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* produjeron BLEE y carbapenemasas asociadas a otros marcadores de resistencia. Dos grupos clonales fueron identificados en cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* multirresistentes, los cuales circularon en la unidad de trauma shock de la emergencia de adulto. **Conclusiones.** Los hallazgos de este estudio permiten evidenciar la necesidad de adoptar estrictos criterios que justifiquen el uso del catéter vesical y la duración del mismo, así como el implementar programas para prevenir y controlar la diseminación de clonas bacterianas multirresistentes en pacientes con ITUAC en los servicios de medicina interna del HULA.

Palabras clave: Infecciones urinarias; Catéteres urinarios; Análisis microbiológico; beta-Lactamasas (fuente: DeCS BIREME).

CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL STUDY OF CATHETER-ASSOCIATED URINARY TRACT INFECTIONS IN INTERNAL MEDICINE SERVICES OF A VENEZUELAN UNIVERSITY HOSPITAL

ABSTRACT

Objectives. To determine the clinical and microbiological characteristics of catheter-associated urinary tract infections (CA-UTI) in patients admitted to the Internal Medicine services of the *Hospital Universitario de Los Andes* (HULA), Mérida, Venezuela and to establish the clonal distribution of multi-resistant *Enterobacteriaceae* that produce this infection. **Materials and Methods.** Seventy-three adult patients with bladder catheterization were studied between January and July 2015. The microbiological processing of the urine samples was performed using conventional and automatized methods. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) and carbapenemase were detected phenotypically. Clonal classification was determined using repetitive element sequence-based PCR. **Results.** A total of 53.4% of the patients were male, and the average age was 50.6 years. The average time the catheter remained in the patient was 10.9 ± 6.5 days and 54.8% of patients had positive urine cultures. Yeasts were the main etiological agent (44.7%), followed by enterobacteria (29.8%). Enterobacteria, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* produced ESBL and carbapenemase associated with other resistance markers. Two clonal groups were identified in multi-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains that circulated in the shock trauma unit in the adult emergency department. **Conclusions.** The findings in this study show the need to adopt strict criteria justifying the use of bladder catheterization and its duration, as well as the implementation of programs to prevent and control the spread of multi-resistant bacterial clones in patients with CA-UTI in the HULA Internal Medicine department.

Key words: Urinary tract infections; Urinary catheters; Microbiological analysis; beta-Lactamases (source: MeSH NLM).

¹ Servicio de Medicina Interna. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

² Instituto de Previsión y Asistencia Social del Ministerio de Educación. Mérida, Venezuela.

³ Centro de Microscopía Electrónica, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

⁴ Laboratorio de Microbiología Molecular, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

^a Médico internista; ^b bioanalista, magister en Ciencias Médicas Fundamentales; ^c biólogo, magister en Ciencias Biomédicas Experimentales; ^d médico cirujano, doctor en Ciencias Médicas Fundamentales.

Recibido: 20/08/2016 Aprobado: 11/01/2017 Aprobado: 23/03/2017

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) ocupan aproximadamente el 45% del total de las enfermedades relacionadas con los cuidados de la salud y ocurren en aproximadamente cuatro de cada diez pacientes hospitalizados en todo el mundo ^(1,2). Un 80% de estas infecciones están relacionadas con el uso de catéteres vesicales ⁽²⁾. Se estima que entre el 15 y 25% de los pacientes hospitalizados en los servicios de medicina interna y el 85% de los ingresados en las unidades de cuidado intensivo son portadores de sondas urinarias durante corto o mediano plazo ⁽³⁾. De esta forma, el riesgo de ITU se incrementa entre 3 y 10% por cada día de cateterización, alcanzando una probabilidad de infección del 100% a los 30 días de permanencia del catéter ⁽¹⁻³⁾. En el 2009, el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) y el National Healthcare Safety Network (NHSN) señalaron que la presencia de síntomas, niveles de bacteriuria entre $\geq 10^3$ y $\leq 10^5$ UFC/mL de orina y un uroanálisis positivo, son criterios válidos para el diagnóstico de ITU asociadas a catéter (ITUAC) ⁽⁴⁾.

Una amplia variedad de microorganismos son aislados de pacientes con ITUAC. La mayoría de estos proceden principalmente de la flora endógena del paciente, la cual es modificada con frecuencia por la presión antibiótica y la transmisión cruzada por las manos del personal de salud y la exposición a soluciones, equipos y materiales contaminados ⁽⁵⁾. Los patógenos pueden acceder al tracto urinario por vía extraluminal colonizando la parte externa del dispositivo, o por vía intraluminal donde los microorganismos ingresan a la luz del catéter desde los sitios de conexión y drenaje ^(3,5). La infección inicial del paciente con cateterismo de corta duración suele ser monomicrobiana y es causada, generalmente, por miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, predominando, en la mayoría de los casos, *Escherichia coli* ⁽¹⁻³⁾. Cuando el cateterismo es prolongado, las ITU suelen ser polimicrobianas aumentando la frecuencia de *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Enterococcus* y *Candida* spp. ^(3,5). Cabe destacar que los pacientes cateterizados son un reservorio importante de microorganismos multirresistentes, entre los que se incluyen bacterias Gram negativas productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, lo cual dificulta el tratamiento empírico cuando la ITU es grave ^(1,3,5).

A pesar de que el tratamiento de las ITUAC no es fácil, debido a que la evolución de esta infección puede derivar en cuadros crónicos o en infecciones recurrentes, el diagnóstico temprano a través de criterios clínicos y paraclínicos, así como la identificación del agente

etiológico y la aplicación de una terapia antibiótica guiada con base a las pruebas de susceptibilidad, son fundamentales para evitar las complicaciones y mejorar el pronóstico del paciente ^(3,5,6). Desafortunadamente, en Venezuela no existen registros sobre el perfil microbiológico ni se conocen los patrones de resistencia antimicrobiana de los agentes productores ITUAC en hospitales públicos. Por tal motivo, el objetivo de este estudio fue determinar las características clínicas y microbiológicas de las ITUAC en pacientes hospitalizados en los servicios de medicina interna del Hospital Universitario de Los Andes (HULA), Mérida, Venezuela y, además, establecer la distribución clonal de *Enterobacteriaceae* multirresistentes productoras de esta infección.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio fue de tipo observacional, de corte transversal y descriptivo y se realizó durante enero a junio de 2015.

PACIENTES

Se seleccionaron 73 pacientes adultos de ambos sexos, a quienes se les practicó cateterismo vesical durante la hospitalización en las áreas del servicio de Medicina Interna del HULA.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión siguientes: motivo de consulta y hospitalización diferente a ITU con uroanálisis sin alteraciones, cateterización mayor a 48 h y presencia de signos y síntomas de ITU, así como uroanálisis patológico posterior a la colocación del catéter vesical. Se excluyeron de este estudio los pacientes con cirugía urológica, embarazadas y personas que manifestaran su rechazo a la participación de la investigación.

VARIABLES DE ESTUDIO

En este trabajo, la ITUAC fue definida de acuerdo a lo descrito por el CDC/NHSN ⁽⁴⁾. Las variables estudiadas estuvieron constituidas por los datos clínicos y epidemiológicos de cada paciente, los cuales fueron registrados en una ficha diseñada para los efectos de este estudio.

RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA CLÍNICA

Previo asepsia y antisepsia de los genitales externos, a todos los pacientes incluidos en este estudio se les cambió la sonda vesical antes de la recolección de la muestra de orina. La muestra fue colectada (10 mL) por

aspiración con una jeringa estéril a través de la sonda, transferida a un colector estéril y procesada de forma inmediata en el laboratorio.

PROCESAMIENTO MICROBIOLÓGICO DE LAS MUESTRAS DE ORINA

Inicialmente, se realizó el estudio macro y microscópico (tinción de Gram) y mediante la técnica del asa calibrada se procedió a inocular placas con los medios de cultivo (BBL™, Becton Dickinson, Cockeysville, MD, USA): sangre, MacConkey y manitol-salado. El criterio que se utilizó para considerar ITU en pacientes cateterizados fue; $\geq 10^3$ UFC/mL. Todos los microorganismos aislados fueron identificados mediante el sistema VITEK® 2 Technology (BioMérieux, Marcy L'Etoile, France) y las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se realizaron determinando la concentración inhibitoria mínima utilizando las tarjetas VITEK 2 AST-N299, AST-N298 y AST-YS07 para bacterias Gram negativas, Gram positivas y levaduras, respectivamente.

DETERMINACIÓN FENOTÍPICA DE β -LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) Y CARBAPENEMASAS

La detección de BLEE se realizó utilizando la prueba del sinergismo del doble disco (SDD) de acuerdo al Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (7). Se utilizaron *E. coli* ATCC 25922 (BLEE negativo) y *E. coli* LMM-26 (BLEE positiva) como controles.

La detección fenotípica de carbapenemasas se realizó, inicialmente, mediante el método modificado de Hodge, descrito en el CLSI (7) y, posteriormente, en los casos que resultaron positivos se les determinó la presencia de metalo β -lactamasas utilizando discos de imipenem (10 μ g), meropenem (10 μ g) y ácido etilendiaminotetracético-mercaptopoacético de sodio (EDTA-SMA) (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), de acuerdo con Guevara *et al.* (8). Se utilizó *P. aeruginosa* 77297 (*bla_{VIM}*) como control. Para la detección de la enzima *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemasa (KPC) se utilizaron discos de ácido borónico (BBL) y ertapenem (10 μ g). En esta prueba se utilizó como control positivo *K. oxytoca* LMM-SA26 (*bla_{KPC-2}*).

TIPIFICACIÓN DE CEPAS *Enterobacteriaceae* POR REP-PCR

La relación clonal entre las cepas fue determinada por la amplificación de secuencias repetitivas por PCR (Rep-PCR) a partir del ADN total, utilizando los iniciadores: REP-1 F: 5'- IIIGCGCCGICATCAGGC - 3'; REP-2 R: 5'- ACGTCTTATCAGGCCTAC - 3' y las condiciones descritas por Lozano *et al.* (9). Los productos de amplificación se separaron en un gel de agarosa al 1,5%, teñido con bromuro de etidio y fotografiados con el UVP

Biodoc-It System. Los resultados obtenidos del Rep-PCR fueron analizados utilizando el *software* Treecon 1.3b. Los patrones con coeficientes de similitud superior al 90% fueron considerados relacionados clonalmente.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue aprobado por el comité de bioética de la Facultad de Medicina y del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes de la Universidad de Los Andes, bajo el código No. FA-572-14-07-EE. En todos los casos, y previo a la toma de muestras, se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes.

RESULTADOS

En la tabla 1 se resumen las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes estudiados. Los 73 pacientes se distribuyeron en 34 (46,6%) femeninos y 39 (53,4%) masculinos, con un promedio de edad de 50,6 años y un rango entre 16 y 96 años. Los grupos etarios de 21 a 40 y 61 a 80 años concentraron el mayor número de pacientes en igual proporción (23/73; 31,5%, cada uno), observándose un predominio del sexo masculino (21,9 y 16,4%, respectivamente). El 86,3% (63/73) de los pacientes se encontraban hospitalizados en el servicio de emergencia, distribuidos de la siguiente manera: 61,6% en la unidad de trauma *shock*, seguidos por los admitidos en observación mixta con un 23,3%, en tanto que el 1,4% se ubicó en el área de estabilización. El resto de los pacientes estudiados (10/73; 13,7%) estaban reclusos en la hospitalización general de adultos (salas T4, T5 y T6). Ocho diagnósticos de admisión fueron registrados, siendo los más frecuentes en los pacientes masculinos el trauma craneoencefálico y politraumatizados, junto con accidentes cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico, mientras que las enfermedades de tipo infeccioso fueron las predominantes en el sexo femenino. Los días de permanencia del catéter oscilaron entre 2 a 30 días, con un promedio de $10,9 \pm 6,5$ días, siendo de mayor duración en los pacientes masculinos ($12,5 \pm 7,5$ días).

El 52,1% de los pacientes estaba bajo tratamiento con antimicrobianos, de manera que para el momento de la toma de la muestra el 42,5% recibía, por lo menos, un antibiótico. Las cefalosporinas de tercera generación, las flouoroquinolonas y los carbapenemos fueron los antibióticos prescritos con mayor frecuencia. La monoterapia estuvo representada por ampicilina/sulbactam seguida de ceftriaxona. Las combinaciones más frecuentes fueron: ceftriaxona + levofloxacino, meropenem + metronidazol e imipenem + metronidazol y la triple terapia se observó con el uso combinado de imipenem + clindamicina + fluconazol (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con ITUAC

Característica	Femenino 34 (46,6%)		Masculino 39 (53,4%)		Total 73 (100%)	
	n	%	n	%	n	%
Grupo etario (años)						
< 20	4	5,5	3	4,1	7	9,6
21 - 40	7	9,6	16	21,9	23	31,5
41 - 60	7	9,6	7	9,6	14	19,2
61 - 80	11	15,1	12	16,4	23	31,5
≥81	5	6,8	1	1,4	6	8,2
Área de hospitalización						
Emergencia de adultos						
Trauma Shock	21	28,8	24	32,9	45	61,6
Estabilización	0	0	1	1,4	1	1,4
Observación Mixta	7	9,6	10	13,6	17	23,3
Hospitalización general adultos						
Sala T4	0	0	2	2,7	2	2,7
Sala T5	5	6,8	2	2,7	7	9,6
Sala T6	1	1,4	0	0	1	1,4
Diagnóstico de ingreso						
Patología traumática severa *	6	8,2	17	23,3	23	31,5
ACV isquémico/hemorrágico	4	5,5	8	11	12	16,5
Sepsis/shock séptico	9	12,4	2	2,7	11	15,1
Abdomen agudo médico/quirúrgico	6	8,2	4	5,5	10	13,7
Patología coronaria aguda	3	4,1	1	1,4	4	5,5
Diabetes mellitus	3	4,1	1	1,4	4	5,5
Urgencias neurológicas no vasculares	2	2,7	2	2,7	4	5,4
Otros	1	1,4	4	5,4	5	6,8
Duración del catéter (días)						
5	11	15,1	4	5,4	15	20,5
6 - 12	12	16,4	24	32,9	36	49,3
13 - 19	6	8,2	8	11	14	19,2
20 - 26	4	5,5	2	2,7	6	8,2
≥ 27	1	1,4	1	1,4	2	2,8
Terapia antibiótica inicial						
Ninguno	17	23,3	18	24,7	35	47,9
Monoterapia	13	17,8	18	24,7	31	42,5
Dos antibióticos	3	4,1	3	4,1	6	8,2
Más de dos antibióticos	1	1,4	0	0	1	1,4
Antibiótico recibido previamente						
Monobactámicos	1	1,1	2	2,2	3	3,3
Cefalosporinas de primera generación	1	1,1	0	0	1	1,1
Cefalosporinas de tercera generación	11	12	8	8,7	19	20,7
Cefalosporinas de cuarta generación	0	0	1	1,10	1	1,1
β-lactámico/inhibidor β-lactamasa	4	4,4	7	7,6	11	12,0
Carbapenemos	8	8,7	6	6,5	14	15,2
Fluoroquinolonas	10	10,9	6	6,5	16	17,4
Aminoglucósidos	0	0	3	3,3	3	3,3
Colistina	0	0	1	1,1	1	1,1
Clindamicina	1	1,1	2	2,2	3	3,3
Linezolid	0	0	1	1,1	1	1,1
Vancomicina	1	1,1	5	5,4	6	6,5
Metronidazol	8	8,7	3	3,3	11	12
Cultivo microbiano						
Negativo	15	20,5	18	24,7	33	45,2
Positivo	19	26,0	21	28,8	40	54,8

* Incluye trauma craneoencefálico y politraumatizados; ACV: accidente cerebro vascular. ITUAC: infección del tracto urinario asociadas a catéter.

El 54,8% (40/73) de los pacientes tuvo urocultivos positivos. En la tabla 2 se describen los microorganismos aislados y sus distintas asociaciones. Del total de 47 microorganismos identificados, las levaduras fueron el principal agente etiológico aislado (21/47; 44,7%), seguido por las enterobacterias con 29,8% (14/47); en tercer lugar, las bacterias Gram positivas con 14,9% (7/47) y en menor frecuencia los bacilos Gram negativos no fermentadores con 10,6% (5/47). El cultivo monomicrobiano fue el resultado más frecuente (34/40; 85%), donde *C. tropicalis* (8/34), *C. albicans* (6/34), *E. coli* (5/34), *K. pneumoniae* (4/34) y *E. faecalis* (3/34) ocuparon en frecuencia los primeros cinco lugares. Los cultivos mixtos representaron el 12,5% (5/40) y en todos, las especies de *Candida* estuvieron asociadas a diferentes bacterias Gram negativas o Gram positivas. El único cultivo polimicrobiano estuvo conformado por tres bacterias Gram negativas (2,5%; 1/40).

Tabla 2. Microorganismos aislados en pacientes con ITUAC y patrones de asociación microbiana

Característica	n	%
Microorganismo aislado (n=47)		
Levaduras	21	44,7
Enterobacterias	14	29,8
Cocos Gram-positivos	7	14,9
Bacilos Gram-negativos no fermentadores	5	10,6
Cultivos positivos (n=40)		
Monomicrobianos	34	85,0
<i>Candida tropicalis</i>	8	23,5
<i>Candida albicans</i>	6	17,7
<i>Escherichia coli</i>	5	14,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	11,8
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	8,8
<i>Enterococcus faecium</i>	1	2,9
Complejo <i>Enterobacter cloacae</i>	1	2,9
Complejo <i>Acinetobacter baumannii</i>	1	2,9
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	2,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	2,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2,9
<i>Candida famata</i>	1	2,9
<i>Cryptococcus laurentii</i>	1	2,9
Asociación de dos microorganismos	5	12,5
<i>Candida tropicalis</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	20,0
<i>Candida parapsilosis</i> + <i>Enterococcus faecium</i>	1	20,0
<i>Candida albicans</i> + <i>Escherichia coli</i>	1	20,0
<i>Candida glabrata</i> + <i>Escherichia coli</i>	1	20,0
<i>Candida glabrata</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	20,0
Asociación de tres microorganismos	1	2,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Escherichia coli</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	100

ITUAC: infección del tracto urinario asociadas a catéter.

Todas las levaduras fueron sensibles a los seis antifúngicos probados, solo una cepa de *C. tropicalis* mostró resistencia a flucitosina. Diversos perfiles de multiresistencia fueron observados en las bacterias aisladas (Tabla 3). *E. coli* fue la enterobacteria con mayor número de marcadores de resistencia, en el que se incluyeron cefalosporinas de amplio espectro y carbapenemos. Un patrón similar fue observado en *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Todas las cepas Gram negativas presentaron resistencia asociada a las quinolonas y, por lo menos, a un representante de los aminoglucósidos. En las bacterias Gram positivas, la resistencia a los β-lactámicos, linezolid, gentamicina y

Tabla 3. Patrones de resistencia de las bacterias aisladas de pacientes con ITUAC

Bacteria	n
Patrón de resistencia	
<i>Escherichia coli</i> (n= 8)	
Amp, Ptz, Sam, Ctx, Ctz, Azt, Ert, Imp, Mer, Amk, Gtm, Acn, Cip.	5
Amp, Ptz, Sam, Ctx, Ctz, Azt, Gtm, Acn, Cip	1
Amk, Gtm, Acn, Cip	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n= 5)	
Ptz, Sam, Ctx, Ctz, Azt, Ert, Imp, Mer, Gtm, Acn, Cip.	3
Ptz, Sam, Ctx, Ctz, Azt, Amk, Gtm, Acn, Cip.	2
<i>Complejo Enterobacter cloacae</i> (n= 1)	
Ptz, Sam, Ctx, Ctz, Azt, Amk, Acn, Cip.	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n= 3)	
Ctx, Cfz, Ert, Imp, Mer, Amk, Gtm, Cip, Lvx	2
Pip, Amk, Gtm, Cip, Lvx	1
<i>Complejo Acinetobacter baumannii</i> (n= 1)	
Ctx, Cfz, Ert, Imp, Mer, Amk, Gtm, Cip, Lvx	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n= 1)	
Cip, Lvx, Stx	1
<i>Enterococcus faecalis</i> (n= 3)	
Amp, Eri, Cln, Lnz, Cip, Lvx	3
<i>Enterococcus faecium</i> (n= 2)	
Amp, Eri, Cln, Gtm, Qnp/Dlf, Lnz, Cip, Lvx	1
Amp, Eri, Cln, Gtm, Lnz, Cip, Lvx	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n= 1)	
Oxa, Eri, Cln, Gtm, Qnp/Dlf, Lnz, Cip, Lvx	1
<i>Staphylococcus aureus</i> (n= 1)	
Oxa, Gtm, Lnz, Cip, Lvx	1

Amp: Ampicilina; Oxa: oxacilina; Eri: eritromicina; Cln: clindamicina; Sam: ampicilina/sulbactam; Ptz: piperacilina/tazobactam; Ctz: ceftazidima; Ctx: cefotaxima; Azt: aztreonam; Imp: Imipenem; Ert: ertapenem; Mem: meropenem; Amk: amikacina; Gem: gentamicina; Acn: ácido nalidixico; Cip: ciprofloxacina; Lvx: levofloxacina; Mxf: maxifloxacina; Qda: quinupristin/dalfopristina; Lnz: linezolid; Sxt: trimetoprim/sulfametoxazole. ITUAC: infección del tracto urinario asociadas a catéter.

fluoroquinolonas fue una característica común y en la mayoría de los casos, este fenotipo se asoció con una pobre susceptibilidad a macrólidos y lincosaminas. Una cepa de *E. faecium* y otra de *Staphylococcus epidermidis* presentaron resistencia al quinupristina/dalfopristina. Colistina y tigeciclina fueron los antibióticos con mayor actividad sobre las bacterias Gram negativas. En los Gram positivos, además de tigeciclina, también fueron sensibles a glucopéptidos y tetraciclinas.

En la tabla 4, se resumen las características epidemiológica, fenotípicas y la distribución clonal de las cepas Gram negativas productoras de β -lactamasas. Todas las enterobacterias fueron productoras de BLEE y ocho de estas coprodujeron carbapenemasas. Tres *E. coli* y una *K. pneumoniae* fueron positivas para KPC y en las otras cuatro restantes se les detectó metalo- β -lactamasas. Todas las cepas de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* fueron positivas para metaloenzimas. Las

cepas productoras de β -lactamasas predominaron en pacientes femeninas mayores de 40 años, con permanencia del catéter no menor a 10 días.

Dos grupos clonales (A y B) fueron observados en las cepas de *E. coli*. El clonal A concentró la mayoría de las cepas (5/6). Esta se subdividió en A1 con 3 cepas con una relación genética de 90% y el A2 integrado por 2 cepas de *E. coli* con aproximadamente 95% de similitud. La cepa LMM-1194.3 constituyó la clona B con menos del 20% de relación con los grupos A1 y A2 (Fig 8AB y tabla 4). *K. pneumoniae* se distribuyó en dos grupos bien definidos (I y II), conformados por cepas con 100% de similitud (Figura 1. C y D; Tabla 4). Los grupos clonales A1 y B de *E. coli* y el IA de *K. pneumoniae* se observaron con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados en trauma shock. El A2 se detectó solo en pacientes recluidos en la sala T5 de hospitalización general y la clona IIA en observación mixta.

Tabla 4. Características epidemiológicas y distribución clonal de las cepas Gram negativas productoras de β -lactamasas en pacientes con ITUAC

Código de cepa	Edad del paciente (años)	Sexo	Permanencia del catéter (días)	Área de hospitalización	Presencia de β -lactamasas	Patrón clonal Rep-PCR*
<i>Escherichia coli</i>						
LMM-1147	73	F	18	Obsv. mixta	BLEE + M β L	A1
LMM-1195	43	F	19	Trauma shock	BLEE + M β L	A1
LMM-1199	68	F	10	Trauma shock	BLEE	A1
LMM-15131.1	53	F	13	Sala T5	BLEE + KPC	A2
LMM-15131.2	42	F	14	Sala T5	BLEE + KPC	A2
LMM-1194.3	34	M	8	Trauma shock	BLEE + KPC	B
<i>Klebsiella pneumoniae</i>						
LMM-141060	71	F	15	Trauma shock	BLEE + M β L	IA
LMM-1194.2	34	M	8	Trauma shock	BLEE	IA
LMM-14195	19	M	10	Trauma shock	BLEE + M β L	IA
LMM-524.1	71	F	12	Obsv. mixta	BLEE	IIA
LMM-14524.2	71	F	12	Obsv. mixta	BLEE + KPC	IIA
<i>Enterobacter cloacae</i>						
LMM-1064	61	M	9	Trauma shock	BLEE	NA
<i>Pseudomona aeruginosa</i>						
LMM-1194.3	34	M	9	Trauma shock	M β L	NA
LMM-1195.2	43	F	19	Trauma shock	M β L	NA
<i>Acinetobacter baumannii</i>						
LMM-496	96	F	10	Trauma shock	M β L	NA

* Patrón Rep-PCR: agrupaciones clonales generadas por el análisis del software Treecon 1.3b. Obsv. mixta: observación mixta; BLEE: β -lactamasas de espectro extendido; KPC: *Klebsiella pneumoniae*-carbapenemasa; M β L: metalo- β -lactamasas; NA: no aplicable. ITUAC: infección del tracto urinario asociada a catéter.

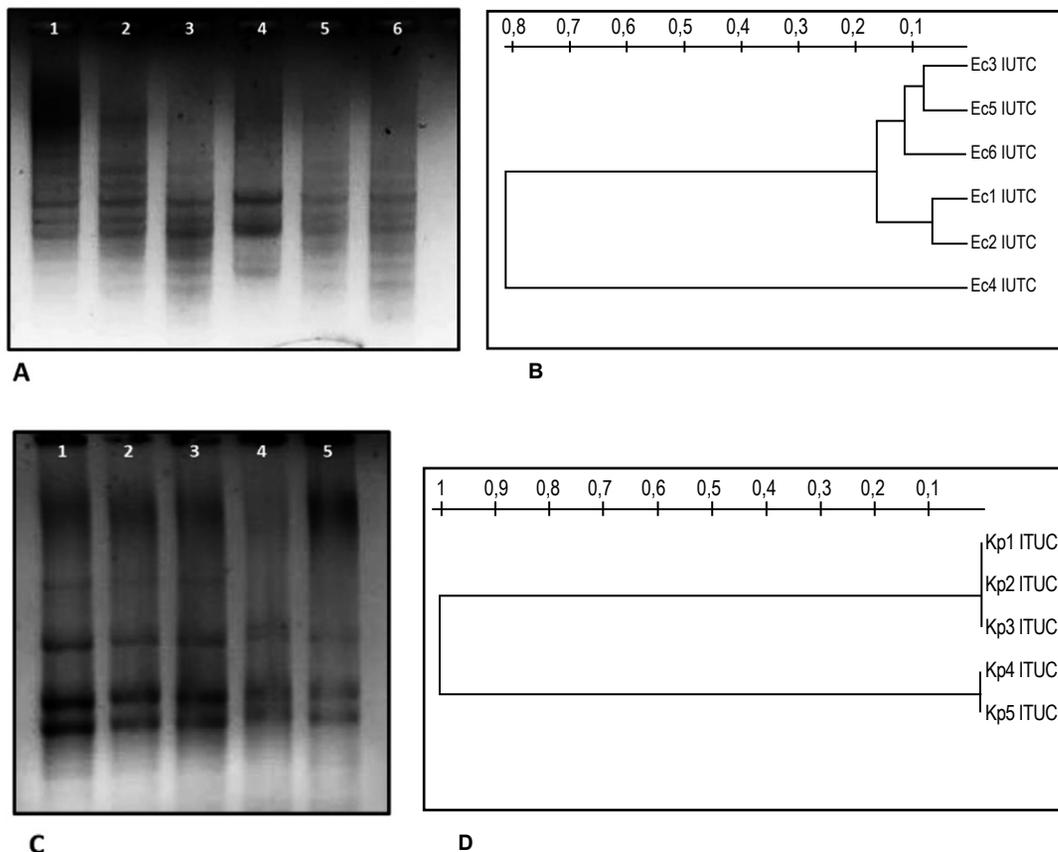


Figura 1. Electroforesis del Rep-PCR (A y C). B: dendograma que muestra la relación clonal de las cepas de *E. coli* productoras de β -lactamasas. Ec3: LMM-1147; Ec5: LMM-1195; Ec6: LMM-1199; Ec1: LMM-15131.1; Ec2: LMM-15131.2; Ec4: LMM-1194.3. D: dendograma que muestra la relación clonal de las cepas de *K. pneumoniae* productoras de β -lactamasas Kp1: LMM-141060; Kp2: LMM-1194.2; Kp3: LMM-14195; Kp4: LMM-524.1; Kp5: LMM-14524.2. Cada grado en la escala representa un 10% de diferencia en el índice de similitud.

DISCUSIÓN

En este estudio se analizaron 73 pacientes con cateterización urinaria, de estos, más de la mitad (54,8%) cursaron con una ITU durante su estancia hospitalaria en los servicios de Medicina Interna del HULA. Esta frecuencia fue mayor a la reportada por De Lira *et al.* ⁽¹⁰⁾ en México, quienes encontraron una incidencia del 28,3 y 34,5% en pacientes con ITU asociados a sonda de Foley en hospitales del nivel II y III, respectivamente. De igual forma, Duszynska *et al.* ⁽¹¹⁾ en Polonia, y Dougnon *et al.* ⁽¹²⁾ en Benin (West Africa), registran cifras mucho menores de ITUAC (36 y 23,3%, respectivamente) a las descritas en este estudio.

Kanj *et al.* ⁽¹³⁾ señalaron que la incidencia de las ITUAC es desestimada en países con recursos limitados, y el uso excesivo de catéteres vesicales en ambientes intrahospitalarios es una práctica común. Al respecto, varios estudios demuestran que entre un 21 y 55,7% de

las indicaciones de colocación de catéteres vesicales en pacientes hospitalizados no están claras ^(3,5,6,14). Actualmente, el HULA carece de normativas que orienten el uso oportuno y adecuado de los catéteres vesicales, así como protocolos para el cuidado de pacientes cateterizados. Por consiguiente, no sorprende el significativo aumento en la frecuencia de ITUAC en este hospital en comparación con otros centros de salud ⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Las ITUAC fueron más frecuentes en los adultos jóvenes de 21 a 40 y en el grupo etario mayor de 60 años, principalmente en el sexo masculino. Aunque la edad y el sexo se han asociado clásicamente con el desarrollo de ITU no complicadas ⁽¹⁻⁵⁾, varios autores señalan que en la patogenia de ITUAC son fundamentales dos elementos: la capacidad de adhesión del uropatógeno y la posibilidad de este para formar biopelícula ^(3,5,15). Algunos estudios han demostrado la presencia de biopelículas a las 24 h después de la inserción del catéter ⁽⁵⁾. De manera que el riesgo de desarrollar ITUAC

se incrementa paulatinamente a medida que se prolongan los días de cateterización. De hecho, en este estudio se demostró que el porcentaje de cultivos positivos aumentó considerablemente de un 2,7% en pacientes sondeados con menos de 5 días a un 100% después de 25 días. Al-Hazmi ⁽¹⁶⁾ y Liedl ⁽¹⁷⁾ reportaron que el 77% de los pacientes con urocultivos positivos estuvieron expuestos a canalización uretral por más de 8 días. Por otra parte, algunas comorbilidades se han considerado factores clásicamente favorecedores del desarrollo ITUAC ⁽¹⁻³⁾, tales como: diabetes *mellitus*, enfermedad renal crónica, neoplasias, patologías prostáticas y la neutropenia. No obstante, en este estudio se identificaron otras patologías como el traumatismo severo, ACV y sepsis/*shock* séptico, las cuales probablemente condicionaron el desarrollo de ITUAC.

El espectro microbiológico que causa ITUAC comúnmente está dominado por miembros de la familia *Enterobacteriaceae* ^(3,16,18). En este estudio los cultivos monomicrobianos fueron los más frecuentes, pero al igual que Esquivel *et al.* ⁽¹⁹⁾, Chíncha *et al.* ⁽²⁰⁾ y Deorukhkar y Saini ⁽²¹⁾ se encontró un predominio de especies de *Candida* (44,7%), destacando *C. tropicalis* como la causa más frecuente de candiduria, dejando en el segundo lugar a las enterobacterias con un 29,8%. Estos resultados marcan una diferencia con los datos aportados por Al-Hazmi ⁽¹⁶⁾ y Vyawahare *et al.* ⁽¹⁸⁾ quienes ubican a las levaduras en el tercer lugar de sus aislamientos. Por otra parte, Pigrau ⁽³⁾ refiere que la frecuencia de candiduria por *C. albicans*, y otras especies, oscila entre el 3 y 20% y es especialmente frecuente en pacientes ancianos, diabéticos y los sometidos a ciclos de terapias con antibióticos de amplio espectro. Es probable que los resultados obtenidos en este trabajo hayan estado influenciados por el hecho de que 52,1% de los pacientes estaban bajo tratamiento con antibióticos y, de estos, el 32,9 % tenían una terapia combinada con una cefalosporina de tercera generación o un carbapenemo. Aunque todas las cepas de *Candida* aisladas en este estudio presentaron una amplia susceptibilidad a los agentes antifúngicos, en la última década el género *Candida* han mostrado perfiles de resistencia diferentes de acuerdo a la especie, especialmente al fluconazol ^(22,23). Esto justifica la necesidad de identificar en forma precisa las levaduras aisladas y evaluar la susceptibilidad *in vitro* previo a una decisión terapéutica.

A pesar de que las bacterias no fueron el principal agente etiológico causantes de las ITUAC en este trabajo, estas mostraron un perfil de resistencia que requirió atención. *E. coli*, *K. pneumoniae* y *E. cloacae*, además de tener resistencia a quinolonas y aminoglucósidos, presentaron un perfil fenotípico compatible con la producción de BLEE y, en algunas cepas, sorprendió la resistencia a carbapenemos. Se

ha descrito que el método de Hodge modificado puede tener una baja sensibilidad para la detección de algunas carbapenemasas ⁽²⁴⁾. Sin embargo, en este estudio la presencia de estas enzimas fue confirmada mediante la aplicación de los métodos de sinergismo con inhibidores específicos (EDTA-SMA y ácido borónico). El registro de cepas productoras de KPC es escaso en HULA ⁽²⁵⁾ y la presencia de metaloenzimas en enterobacterias no había sido descrita hasta el momento.

P. aeruginosa es un conocido patógeno intrahospitalario, algunos estudios la reportan en un 10% aproximadamente en pacientes adultos con ITUAC y posee un alto riesgo de producir urosepsis ⁽³⁾. Recientemente, Serrano *et al.* ⁽²⁶⁾ describieron cepas de *P. aeruginosa* productora de metalo- β -lactamasa del tipo VIM-2 de origen urinario en pacientes adultos con sepsis en la emergencia de adultos del HULA. Del mismo modo, en este trabajo *P. aeruginosa* y *A. baumannii* mostraron una pobre susceptibilidad a cefalosporinas y carbapenemos y, fenotípicamente, se les detectó la producción de metalo β -lactamasas, además de presentar corresponsencia a otros antibióticos. Estos hallazgos son preocupantes, debido a que antibióticos de reserva, como los carbapenemos, utilizados para el tratamiento de infecciones graves producidas por microorganismos resistentes dejan de ser alternativas eficaces, especialmente cuando se utilizan en forma empírica en las ITU asociadas a los cuidados de la salud.

Otros agentes productores de ITUAC aislados en este estudio, en menor frecuencia, fueron los cocos Gram positivos (15,2%) representados, principalmente, por especies de *Enterococcus*, seguidos por especies de *Staphylococcus*. Al igual que lo descrito en la literatura, estos microorganismos se aislaron comúnmente en la población anciana con sondajes prolongados ^(1,2,5). Ambos géneros bacterianos presentaron un patrón de resistencia dirigido principalmente a β -lactámicos, pero conservaron la susceptibilidad a los gluco péptidos.

Por otra parte, el análisis de las relaciones genéticas de las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* reveló que en ambos géneros bacterianos se identificaron dos grupos clonales principales, los cuales se concentraron mayoritariamente en la unidad de trauma *shock* de la emergencia de adulto. De igual forma, el resto de bacterias Gram negativas multirresistentes fueron aisladas en pacientes recluidos en esta misma unidad. Esto indica que, desde el punto de vista de la epidemiología molecular, esta área se comportaría como el principal nicho para el intercambio y recombinación de genes codificantes para BLEE y carbapenemasas en bacterias Gram negativas, y representa el área de mayor riesgo y distribución de clonas multirresistentes.

Es importante señalar que el corto periodo de estudio, aunado a la administración de antibióticos de amplio espectro a los pacientes antes de la recolección de la muestra clínica, pudieron ser factores limitantes que impidieron ampliar sustancialmente el perfil microbiológico de las ITUAC. Sin embargo, los resultados obtenidos representan un aporte valioso para establecer parámetros de referencia local, dirigidos a mejorar la calidad de la asistencia sanitaria en el HULA.

En conclusión, aun cuando las especies de *Candida* fueron los agentes más frecuentemente aislados en las ITUAC en el HULA y que estas presentaron una excelente susceptibilidad a los antifúngicos, otros agentes etiológicos como enterobacterias, bacilos Gram negativos no fermentadores y especies de *Enterococcus* y *Staphylococcus* destacaron por presentar perfiles de multirresistencia complejos, especialmente a los antibióticos β -lactámicos. Esta situación es alarmante, no solo porque las opciones terapéuticas para el tratamiento de las ITUAC son insuficientes, sino también porque las alternativas terapéuticas, como los nuevos gluco péptidos, colistina o tigeciclina, no son de acceso fácil por su elevado costo y escasa disponibilidad en el país. En consecuencia, urge implementar programas

de prevención y control de la diseminación de clonas bacterianas multirresistentes, así como crear estrategias que permitan racionalizar el uso de los antimicrobianos.

Del mismo modo, se evidencia la necesidad de adoptar criterios que justifiquen la colocación de un catéter vesical y la duración del mismo. Además de implementar protocolos y prácticas rigurosas de higiene para la instalación, cuidado y mantenimiento del paciente cateterizado, con el fin de disminuir la incidencia de las ITUAC en los servicios de Medicina Interna del HULA.

Contribuciones de autoría: PQM y MA: diseñaron el estudio, analizaron clínica y epidemiológicamente los pacientes, realizaron la discusión crítica y la escritura final del manuscrito. AFC e IL procesaron las muestras y analizaron las cepas fenotípica y molecularmente. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Fuentes de financiamiento: este trabajo fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes de la Universidad de Los Andes, código: ADG FA-02-97-07 y FA-572-14-07-EE y Fundación Empresas Polar código: 140275.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. [Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options](#). Nat Rev Microbiol. 2015;13(5):269–84. doi: 10.1038/nrmicro3432
- Nicolle LE. [Catheter associated urinary tract infections](#). Antimicrob Resist Infect Control. 2014;3:23. doi:10.1186/2047-2994-3-23
- Pigrau C. [Infecciones del tracto urinario nosocomiales](#). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(9): 614-24. doi: 10.1016/j.eimc.2012.11.015
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. [CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting](#). Am J Infect Control. 2008;36(5):309-32. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002
- Jacobsen SM, Stickler DJ, Mobley HL, Shirliff ME. [Complicated catheter-associated urinary tract infections due to Escherichia coli and Proteus mirabilis](#). Clin Microbiol Rev. 2008;21(1):26–59. doi: 10.1128/CMR.00019-07
- Trautner BW. [Management of catheter-associated urinary tract infection](#). Curr Opin Infect Dis. 2010;23(1):76–82. doi: 10.1097/QCO.0b013e328334dda8
- Clinical and Laboratory Standards Institute. [Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement](#). CLSI Document M100-S25. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA, 2015.
- Guevara A, de Waard J, Araque M. [Detección del gen bla_{VIM-2} en cepas de Pseudomonas aeruginosa productoras de metalo \$\beta\$ -lactamasa aisladas en una unidad de cuidados intensivos en Ciudad Bolívar, Venezuela](#). Rev Chilena Infect. 2009;26(4):336-41. doi: 10.4067/S0716-10182009000500005
- Martín-Lozano D, Cisneros JM, Becerril B, Cuberos L, Prados T, Ortíz C, et al. [Comparison of a repetitive extragenic palindromic sequence-based PCR method and clinical and microbiological methods for determining strain sources in cases of nosocomial Acinetobacter baumannii bacteremia](#). J Clin Microbiol. 2002;40(12):4571–5. doi:10.1128/JCM.40.12.4571-4575.2002
- De Lira MA, Flores A, Fragoso L, Oliva BY, López E, Márquez ML, et al. [Infecciones del tracto urinario asociado a catéter vesical. Áreas de cirugía y medicina interna de dos hospitales del sector público](#). Enf Inf Microbiol. 2012;33(1):13-8.
- Duszynska W, Rosenthal VD, Szczesny A, Woznica E, Ulfik K, Ostrowska E, et al. [Urinary tract infections in intensive care unit patients - a single-centre, 3-year observational study according to the INICC project](#). Anaesthesiol Intensive Ther. 2016;48(1):1-6. doi: 10.5603/AIT.2016.0001
- Dougnon T, Bankole H, Johnson R, Hounmanou G, Toure I, Houessou C, et al. [Catheter-associated urinary tract infections at a hospital in Zinvie, Benin \(West Africa\)](#). Int J Infect. 2016;3(2):e34141. doi: 10.17795/iji-34141

13. Kanj SS, Zahreddine N, Rosenthal VD, Alamuddin L, Kanafani Z, Molaed B. **Impact of a multidimensional infection control approach on catheter-associated urinary tract infection rates in an adult intensive care unit in Lebanon: International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) findings.** *Int J Infect Dis.* 2013;17(9):e686-90. doi: 10.1016/j.ijid.2013.01.020
14. Meddings J, Rogers MA, Krein SL, Fakhri MG, Olmsted RN, Saint S. **Reducing unnecessary urinary catheter use and other strategies to prevent catheter-associated urinary tract infection: an integrative review.** *BMJ Qual Saf.* 2014;23(4):277-89. doi: 10.1136/bmjqs-2012-001774
15. Tayal RA, Baveja SM, De AS. **Analysis of biofilm formation and antibiotic susceptibility pattern of uropathogens in patients admitted in a tertiary care hospital in India.** *Int J Health Allied Sci.* 2015;4(4):247-52. doi: 10.4103/2278-344X.167648
16. Al-Hazmi H. **Role of duration of catheterization and length of hospital stay on the rate of catheter-related hospital-acquired urinary tract infections.** *Res Rep Urol.* 2015;7:41-7. doi: 10.2147/RRU.S75419
17. Liedl B. **[Catheter-associated urinary tract infections].** *Urologe A.* 2015;54(9):1301-8. doi: 10.1007/s00120-015-3912-2
18. Vyawahare CR, Gandham NR, Misra RN, Jadhav SV, Gupta NS, Angadi KM. **Occurrence of catheter-associated urinary tract infection in critical care units.** *Med J DY Patil Univ.* 2015;8(5):585-9. doi: 10.4103/0975-2870.164974
19. Esquivel CG, Barbachano E, Avila HG, Celis F, Alonso SE, Martínez G. **Perfil microbiológico en infección urinaria asociada a catéter vesicouretral.** *Medicrit.* 2007;4(3):59-65.
20. Chinchá O, Cornelio E, Valverde V, Acevedo M. **Infecciones intrahospitalarias asociadas a dispositivos invasivos en unidades de cuidados intensivos de un hospital nacional de Lima, Perú.** *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2013;30(4):616-20.
21. Deorukhkar SC, Saini S. **Medical device-associated Candida infections in a rural tertiary care teaching hospital of India.** *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2016;2016:1854673. doi:10.1155/2016/1854673.
22. Flores-Carrero A, Paniz-Mondolfi A, Hernández E, Araque M. **Candida pelliculosa blood infection in a neonate patient from Mérida, Venezuela.** *Intern J Adv Cases Reports.* 2015;2(11):717-20.
23. Mishra M, Agrawal S, Raut S, Kurhade AM, Powar RM. **Profile of yeasts isolated from urinary tracts of catheterized patients.** *J Clin Diagn Res.* 2014;8(2):44-6. doi: 10.7860/JCDR/2014/6614.4003
24. Girlich D, Poirel L, Nordmann P. **Value of the modified Hodge test for detection of emerging carbapenemases in Enterobacteriaceae.** *J Clin Microbiol.* 2012;50(2):477-9. doi: 10.1128/JCM.05247-11
25. Labrador I, Araque M. **First description of KPC-2-producing Klebsiella oxytoca isolated from a pediatric patient with nosocomial pneumonia in Venezuela.** *Cases Reports Infect Dis.* 2014;2014:434987. doi:10.1155/2014/434987.
26. Serrano-Urbe R, Flores-Carrero A, Labrador I, Araque M. **Epidemiología y caracterización molecular de bacilos Gram negativos multirresistentes productores de sepsis intrahospitalaria en pacientes adultos.** *Avan Biomed.* 2016;5(1):26-37.

*Correspondencia: María Araque
Laboratorio de Microbiología Molecular.
Departamento de Microbiología y
Parasitología. Facultad de Farmacia y
Bioanálisis. Universidad de Los Andes,
Mérida 5101, Venezuela
Telefax: (+58) 274 2403180
Correo electrónico: araquemc@ula.ve*



**REVISTA PERUANA DE MEDICINA
EXPERIMENTAL Y SALUD PÚBLICA**

**¡Ahora puede subir su artículo,
a través de nuestro sistema
Open Journal System (OJS)!**

www.rpmesp.ins.gob.pe



**MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Salud**

Síguenos en:

