

**COMPARACION DEL URO4-SYSTEM VS UROCULTIVO PARA
DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN URINARIA**

Yeferson C. Alvarez Gomez

Universidad El Bosque

División de Postgrados – Facultad de Medicina

Postgrado de Nefrología Pediátrica

Bogotá, Enero de 2013

Hoja de identificación

| | |
|------------------------------------|--|
| Universidad | Universidad El Bosque |
| División - Postgrado | Postgrado – Postgrado Nefrología Pediátrica |
| Título de la investigación | Comparacion del URO4-system vs urocultivo para diagnóstico de infección urinaria |
| Línea de investigación | Nefrología pediátrica |
| Instituciones participantes | Fundación Cardioinfantil |
| Tipo de investigación | Postgrado |
| Investigador | Yeferson Alvarez |
| Asesor Temático | Ricardo Gastelbondo |
| Asesor Metodológico | Martha Baez |

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

A mis docentes, La Dra. Luz Stella Gonzales y El Dr. Ricardo Gastelbondo por su labor académica.

*A Dios y mis padres por la vida, a mi esposa e hijos,
quienes son el motor para llevarla a cabalidad.*

Tabla de contenido

| | pág. |
|---|------|
| 1. Introducción | 15 |
| 2. Marco Teórico | 17 |
| 2.1. Generalidades..... | 17 |
| 2.2Epidemiología | 17 |
| 2.3 Cuadro clínico | 18 |
| 2.4 Diagnóstico | 19 |
| 2.4.1 Estudios diagnósticos | 20 |
| 2.4.2 Urocultivo | 21 |
| 2.5 Tratamiento | 22 |
| 2.6 Etiología | 24 |
| 2.7 Nuevas técnicas | 25 |
| 2.7.1 Nefelometría láser | 26 |
| 3. Planteamiento del problema y pregunta de investigación | 29 |
| 4. Justificación | 31 |
| 5. Objetivos..... | 32 |
| 5.1. General | 32 |
| 5.2. Específicos..... | 32 |
| 6. Propósito | 33 |
| 7. Metodología..... | 34 |
| 7.1. Tipo y diseño del estudio | 34 |
| 7.2. Población y muestreo..... | 35 |
| 7.3. Selección y tamaño de la muestra..... | 35 |

| | |
|--|----|
| 7.4 Unidad de análisis y observación..... | 36 |
| 7.5 Criterios de elegibilidad | 36 |
| 7.6 Procedimientos para la recolección de información..... | 37 |
| 7.7. Variables..... | 38 |
| 8. Materiales y métodos..... | 39 |
| 8.1 Insumos | 39 |
| 8.2 Procedimiento | 40 |
| 8.2.1 Procedimiento de la prueba de oro | 40 |
| 8.2.2 Procedimiento del método diagnóstico alternativo | 42 |
| 8.2.3 Lugar y tiempo de observación | 43 |
| 9. Plan de análisis de los resultados..... | 44 |
| 9.1 Métodos de análisis de los datos..... | 44 |
| 9.2 Programas utilizados..... | 45 |
| 10. Consideraciones éticas | 46 |
| 11. Estructura orgánica del proyecto | 47 |
| 12. Cronograma..... | 48 |
| 13. Presupuesto | 49 |
| 14. Resultados | 50 |
| 15. Conclusiones..... | 64 |
| 16. Discusión | 65 |
| 17. Bibliografía | 69 |
| 18. Anexos..... | 72 |
| a. Carta de comité de ética | 72 |
| b. Consentimiento Informado..... | 73 |

Lista de tablas

| | pág. |
|--|------|
| Tabla 1. <i>Estimaciones de la probabilidad de infección de vías urinarias (ITU) en función de la técnica de recogida de orina y del crecimiento bacteriano en urocultivo</i> | 20 |
| Tabla 2. <i>Sensibilidad y especificidad de los componentes del uroanálisis, solo o combinados</i> | 21 |
| Tabla 3. <i>Manejo del antibiótico empírico recomendado en infección Urinaria en población pediátrica</i> | 23 |
| Tabla 4. <i>Matriz de variables</i> | 38 |
| Tabla 5. <i>Tabla 2x2 de diagnóstico patrón de oro vs método alternativo.</i> | 44 |
| Tabla 6. <i>Relación de patógenos más comunes</i> | 51 |
| Tabla 7. <i>Sensibilidad y resistencia a ampicilina</i> | 51 |
| Tabla 8. <i>Sensibilidad y resistencia a ampicilina-sulbactam</i> | 52 |
| Tabla 9. <i>Sensibilidad y resistencia a piperacilina tazobactam</i> | 52 |
| Tabla 10. <i>Sensibilidad y resistencia a cefazolina</i> | 53 |
| Tabla 11. <i>Sensibilidad y resistencia a cefoxitina</i> | 53 |
| Tabla 12. <i>Sensibilidad y resistencia a cefotaxime</i> | 54 |
| Tabla 13. <i>Sensibilidad y resistencia a ceftazidime</i> | 54 |
| Tabla 14. <i>Sensibilidad y resistencia a cefepime</i> | 55 |
| Tabla 15. <i>Sensibilidad y resistencia a imipenem</i> | 55 |
| Tabla 16. <i>Sensibilidad y resistencia a meropenem</i> | 56 |
| Tabla 17. <i>Sensibilidad y resistencia a amikacina</i> | 56 |
| Tabla 18. <i>Sensibilidad y resistencia a gentamicina</i> | 57 |

| | |
|--|----|
| Tabla 19. <i>Sensibilidad y resistencia a ácidonalidixico</i> | 57 |
| Tabla 20. <i>Sensibilidad y resistencia a ciprofloxacina</i> | 58 |
| Tabla 21. <i>Sensibilidad y resistencia a trimetropim-sulfametoxazol</i> | 58 |
| Tabla 22. <i>Sensibilidad y resistencia a nitrofurantoina</i> | 59 |
| Tabla 23. <i>Identificación del germen patógeno por el VITEK-2 comparado con el urocultivo convencional</i> | 59 |
| Tabla 24. <i>Correlación de la identificación de la sensibilidad antibiótica por el VITEK-2 para todos los gérmenes</i> | 60 |
| Tabla 25. <i>Correlación de la identificación de la sensibilidad antibiótica por el VITEK-2 para la Escherichia coli y la Klebsiellapneumonie (patógenos más comunes)</i> | 62 |
| Tabla 26. <i>Tabla 2x2 comparando la identificación del germen con el VITEK-2 comparado con el urocultivo (patrón de oro)</i> | 63 |

Lista de figuras

| | pág. |
|---|------|
| Figura 1. <i>Comparación de la tasa de resistencia a antibióticos.....</i> | 25 |
| Figura 2. <i>Imagen de lectura por nefelometría del Uro4-system y su conversión a unidades formadoras de colonias.....</i> | 27 |
| Figura 3. <i>Instrumento para la recolección de datos.....</i> | 37 |
| Figura 4. <i>Procedimiento de la prueba patrón de oro</i> | 41 |
| Figura 5. <i>Procedimiento del método alternativo.....</i> | 43 |
| Figura 6. <i>Frecuencia de patógenos causantes de infección urinaria.....</i> | 50 |

Lista de siglas

| | |
|---------|--|
| AMK | amikacina |
| AMX | amoxicilina |
| AMP | ampicilina |
| CEF | cefepime |
| CFP | cefpirom |
| CFZ | ceftazidima |
| CFX | ceftriaxona |
| CFS | cefuroxima sódica |
| CFA | cefuroximaaxetil |
| CIP | Ciprofloxacino |
| E | Especificidad |
| IMP | imipenem/cilastatina |
| ITU | Infección de tracto urinario |
| IU | Unidades |
| MI | Mililitro |
| MRP | meropenem |
| NCCLS | Comité nacional para estándares de laboratorio clínico (de sus siglas en ingles) |
| NOR | norfloxacino |
| OFL | ofloxacino |
| S | Sensibilidad |
| PIP | piperacilina/tazobactam |
| TMP/SMZ | trimetoprim/sulfametoxazol |

| | |
|-----|---------------------------------|
| TIC | ticarcilina/ clavulanato. |
| UFC | Unidades formadoras de colonias |
| VPN | Valor predictivo negativo |
| VPP | Valor predictivo positivo |

Introducción La infección urinaria en niños es una patología muy común hasta 5% de la consulta de urgencias. Su método diagnóstico (patrón de oro) es el urocultivo, pero demora entre 24-72 horas. Debido a esto se han diseñado otras pruebas también efectivas para diagnosticar esta patología pero con menor tiempo de diagnóstico como el VITEK. Se propone comparar ambas pruebas diagnósticas.

Metodología Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas incluyendo todas las muestras recolectadas entre Julio y Septiembre 2012 en una institución de cuartónivel. Se descartaron aquellas muestras contaminadas.

Resultados La sensibilidad del VITEK fue 83.5%, la especificidad fue 96.5%, siendo la sensibilidad del urocultivo convencional 95% y su especificidad de 85%. El valor predictivo positivo es 75,8% y el valor predictivo negativo fue 95,8%, para el urocultivo convencional el valor predictivo positivo es de 90% y valor predictivo negativo de 98%.

Discusión La prueba VITEK presenta buenos resultados y altamente confiable con una ligera mayor especificidad comparado con el patrón de oro para el diagnóstico de infección de vías urinarias, minimizando el tiempo de diagnóstico, lo cual hace más oportuno la escogencia del antibiótico adecuado. El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo son menor en la variación en la técnica, pero no se estudiaron teniendo en cuenta el recuento de unidades formadoras de colonias en este estudio.

Palabras clave: VITEK-2, infección urinaria, diagnóstico

Introduction Urinary tract infection in children is a common disorder in children, its frequency is up to 5% of the emergency admissions. The gold standard for the diagnosis is an urine culture, but it takes 24-72 hours to get a result. Because of this there have been other tests discovered to diagnose this disorder in a effective way but with less time as the VITEK. We propose to compare both diagnostic tests.

Methodology We performed a study comparing both tests, including all samples collected between July and September 2012 in a tertiary institution. Those contaminated samples were discarded.

Results The sensitivity of the VITEK was 83.5%, specificity was 96.5%. The gold standard shows a sensibility of 95% and specificity of 85%. The positive predictive value was 75,8% and the negative predictive value was 95,8% of the VITEK, meanwhile the urine culture shows a positive predictive value of 90% and negative predictive value of 98%.

Discussion The VITEK test shows good results and highly reliable, with a slighter higher specificity compared with the gold standard for the diagnosis of urinary tract infection, minimizing the time of diagnosis, which makes easier to choose the most appropriate antibiotic. The positive predictive value and negative predictive value are less in the vitek test, but those were not studied counting the colony forming units.

Keywords vitek-2, urinary infection, diagnosis

1. Introducción

La infección de vías urinarias es una de las patologías más frecuentes de la consulta médica pediátrica, bien sea en el servicio de urgencias o en la consulta externa, con altos riesgos de morbilidad a largo plazo como son la HTA, enfermedad renal crónica y en el peor de los casos la muerte. El examen de orina es el paso inicial para diagnosticar esta enfermedad, sin embargo no es la prueba de oro, hace la sospecha pero no la confirma; el examen confirmatorio es el urocultivo. Una uroanálisis normal no descarta la infección urinaria, evento que se presenta en menos del 5%.

El urocultivo es un proceso por medio del cual se recoge de forma idealmente aséptica una muestra de orina y se siembra en medios enriquecidos con nutrientes para facilitar el crecimiento bacteriano, si estos están presentes. Posteriormente, si hay crecimiento, se toman muestras de estas colonias y se procesan por diferentes técnicas (equipos de análisis, que varían según el laboratorio), para realizar su identificación (tipo y especie de patógeno) y su sensibilidad antibiótica. Con estos datos el clínico puede dar inicio a un tratamiento antibiótico más específico y por ende efectivo.

Uno de los grandes inconvenientes del urocultivo convencional es el tiempo que tarda en dar un reporte definitivo, oscila entre 24 a 72 horas, lo cual implica iniciar de forma empírica un tratamiento a los paciente, y si tenemos en cuenta que el éxito para el control de cualquier tipo de infección radica en el inicio temprano y específico contra el germen, esto implica un alto riesgo de falla terapéutica.

A raíz de lo previamente descrito, se han diseñado nuevas técnicas en búsqueda de obtener resultados semejantes a la prueba de oro en lapso menor de tiempo. Algunas

diseñadas para reportar su positividad o negatividad como son técnicas de nefelometría, pirosecuenciación, bioluminiscencia, microcalorimetría, citometría de flujo; técnicas que identifican principalmente crecimiento bacteriano, pero sin identificación del germen. Otras técnicas utilizan el mismo fin, bajo una concentración antibiótica específica para identificar sensibilidad y resistencia a un solo antimicrobiano. Estas técnicas ofrecen un reporte oportuno pero no completo. Se deben diseñar técnicas más sensibles y específicas que nos reporten un análisis completo en el menor tiempo posible.

2. Marco teórico

2.1 Generalidades

El sistema urinario en un paciente sano es estéril, la infección del tracto urinario se define con la colonización bacteriana de las vías urinarias, que pueden ser altas hasta comprometer el parénquima renal, proceso denominado pielonefritis o tan bajas como el compromiso uretral, que describe a continuación⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾:

- Cistitis. infección urinaria que se acompaña básicamente de sintomatología miccional con polaquiuria, disuria y tenesmo vesical. Los síntomas de afectación general son pobres o inexistentes.
- Pielonefritis. Clínica sugestiva de afectación parenquimatosa renal con sintomatología general, escalofríos, fiebre elevada.
- Bacteriuria. Es el aislamiento de un germen reconocido como causal etiológico de infección de vías urinarias en cultivo de orina tomado con la técnica adecuada con el recuento de colonias tomado como positivo según la técnica de recolección. Se describe como recurrente cuando ésta reaparece después de haber obtenido un urocultivo negativo para crecimiento bacteriano. Se habla de bacteriuria asintomática cuando se encuentra bacteriuria significativa con ausencia de manifestaciones clínicas.

2.2 Epidemiología

Esta entidad es una de las patologías infecciosas bacterianas más frecuente en el ámbito pediátrico, ocupando el segundo lugar después de las infecciones respiratorias(4), con distribución mundial, siendo el 5% de las urgencias pediátricas y 5% de los lactantes

febriles de 2 a 24 meses⁽¹⁾. Se estima que el 7% de las niñas y el 2% de los niños han tenido una infección urinaria antes de los 8 años de vida⁽⁵⁾ y pielonefritis en el 3% de las niñas y 1.1% de los niños menores de 11 años⁽⁴⁾.

2.3 Cuadro clínico

La presentación clínica es variable con signos clásicos como disuria, poliaquiuria, pujo, tenesmo, generalmente asociado a fiebre, pero en pacientes lactantes estas manifestaciones son difíciles de identificar, encontrándose manifestaciones inespecíficas como son irritabilidad e hiporexia; hay ciertos factores de riesgo en el paciente lactante menor que deben ser considerados como son la presencia de fiebre alta ($>39^{\circ}\text{C}$), mayor predisponían en hombres que en mujeres y varones no circuncidados⁽¹⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾, la raza blanca, aspecto tóxico son poco específicos⁽⁶⁾. Hay otros factores que predisponen a desarrollar infección de tracto urinario; aspectos genéticos como la ausencia del grupo sanguíneo Lewis (que bloquea la adhesión bacteriana), malformaciones anatómicas como valvas de uretra posterior, hidronefrosis, megaureter, ureteroceles, reflujo vesicoureteral, vejiga neurogenica y trastornos funcionales de la micción, estreñimiento, han sido claramente relacionados, hasta en un 40% de los pacientes^(4,5).

Esta infección puede comprometer el parénquima renal con mayor riesgo de cicatrices y deterioro de la función renal de forma progresiva; el compromiso del parénquima renal está relacionado clínicamente con la presencia de fiebre, con una sensibilidad del 53 al 84% y una especificidad del 44 al 92%⁽⁵⁾. Las cicatrices renales presentes en un 10 al 40% de los paciente con pielonefritis, son causa de una alta morbilidad, estimada para hipertensión arterial por encima del 20%, enfermedad renal crónica del 20 al 40% y pre

eclampsia del 10 al 20%⁽⁵⁾⁽⁴⁾. Varios estudios ha demostrado que la demora en el diagnóstico e inicio de tratamiento adecuado, aumenta el riesgo de daño renal⁽²⁾. El manejo etiológico está claramente definido, sin embargo la imposibilidad de identificarlo desde el diagnóstico de la patología hace necesario la utilización de antimicrobianos de forma empírica basándonos en probabilidad estadística y antecedentes del paciente.

2.4 Diagnóstico

El diagnóstico de infección del tracto urinario está basado en la sospecha clínica, con variación de las manifestaciones según el rango de edad, se debe sospechar infección de tracto urinario siempre en un paciente febril sin evidencia franca de foco infeccioso a pesar de que no haya sintomatología. El examen inicial en busca de infección urinaria es el uroanálisis, el cual debe ser recogido bajo condiciones óptimas de higiene, procesamiento temprano (menor de una hora o bajo refrigeración antes de 4 horas) para su adecuada interpretación, en base a este se hace la sospecha diagnóstica y se debe realizar inmediatamente el cultivo para confirmar el diagnóstico⁽²⁾. Existen diferentes parámetros en el examen de orina que pueden hacer sospechar la presencia de un proceso infeccioso del tracto urinario, la interpretación de estos depende no solo de su resultado, la forma en la cual se recolecta la orina y el tiempo que se demora está en ser procesada deben ser siempre considerados; la micción espontánea con adecuadas técnicas de higiene, el cateterismo vesical y la punción suprapúbica son formas de recolección aceptadas (Tabla 1)⁽⁷⁾, el urocultivo tomado por cateterismo tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99%⁽¹⁾; la bolsa recolectora de orina no es aceptada para la interpretación dada la alta prevalencia de contaminación⁽²⁾.

Tabla 1. Estimaciones de la probabilidad de infección de vías urinarias (ITU) en función de la técnica de recogida de orina y del crecimiento bacteriano en urocultivo.

| Método de Recogida de orina | Recuento de Colonias (ufc) en Urocultivo | Probabilidad de ITU | |
|------------------------------------|--|----------------------------|---|
| Punción suprapúbica | Bacilos Gram-negativos: cualquier recuento | >99% | |
| | Cocos Gram-positivos: más de unos pocos miles | >99% | |
| Cateterismo vesical | 100.000 | 95% | |
| | 10.000 – 100.000 | Probable | |
| | 1.000 – 10.000 | Sospechoso | |
| | < 1.000 | Improbable | |
| Micción Espontánea Limpia | | | |
| | Niño >10.000 | Probable | |
| | Niña | 3 muestras \geq 100.000 | 95% |
| | | 2 muestras \geq 100.000 | 90% |
| | | 1 muestra \geq 100.000 | 80% |
| | | 50.000 – 10.000 | Sospechoso |
| | | 10.000 – 50.000 | Sintomático: sospechoso Asintomático: improbable |
| < 10.000 | | Improbable | |

Tomado de: Ochoa Sangrador C. Manejo diagnóstico y terapéutico de las infecciones del tracto urinario en la infancia. Revista Pediatría de Atención Primaria Vol. X, Suplemento 2, 2008

2.4.1 Estudios diagnósticos

En el examen de orina, parámetros como leucocitos en la orina, estearasa leucocitaria, presencia de nitritos hacen sospechar la presencia de infección urinaria, bien sea de

forma aislada o conjunta, sin embargo su sensibilidad y especificidad son bajas (Ver Tabla2)(2) y no reemplazan en ningún momento la realización del urocultivo(8).

Tabla 2: Sensibilidad y especificidad de los componentes del uroanálisis, solo o combinados⁽²⁾

| Test | Sensibilidad % | Especificidad % |
|--|----------------|-----------------|
| Estearasaleucocitaria | 83 (67-94) | 78 (64-92) |
| Nitritos | 53 (15-82) | 98 (90-100) |
| Estearasa leucocitaria + nitritos | 93 (90-100) | 72 (58-91) |
| Microscopia - Leucocitos | 73 (32-100) | 81 (45-98) |
| Microscopia - Bacterias | 81 (16-99) | 83 (11-100) |
| Estearasa leucocitaria + nitritos + microscopia | 99,8 (99-100) | 70 (60-92) |

Fuente: PEDIATRICS Volume 128, Number 3, September 2011

2.4.2 El urocultivo

El urocultivo es patrón de oro para el diagnóstico de infección urinaria⁽⁵⁾⁽⁴⁾⁽²⁾, se debe realizar siempre que haya sospecha de infección urinaria, para confirmar diagnóstico, aislar germen causante y optimizar manejo antibiótico de acuerdo a su sensibilidad. La interpretación del urocultivo depende de la forma en la cual fue recolectada la muestra, el punto de corte de unidades formadoras de colonias (UFC), para considerar un urocultivo como positivo dependerá del método de recolección de orina utilizado, así⁽⁴⁾⁽²⁾. Para su análisis se describen los criterios bacteriológicos de Kass⁽⁷⁾, que establecen la existencia o no de ITU, en función del número de unidades formadoras de

colonias (ufc) en el urocultivo realizado a partir de la orina obtenida por micción media directa o bolsa recolectora. Estas técnicas de recogida llevan implícita la existencia de una contaminación con flora bacteriana local como se describen:

- En paciente sintomático, un solo cultivo urinario de un germen habitual en las IU, con más de 100.000 ufc/ml indica una probabilidad de infección del 80%. Si dos urocultivos presentan recuentos iguales o superiores a 100.000 ufc/ml del mismo germen, la probabilidad de infección es del 96%. Si son tres los urocultivos con recuentos iguales o mayores a esta cifra, la probabilidad de infección es del 99%.
- Recuentos inferiores a 10.000 ufc/ml se consideran indicativos de contaminación fisiológica.
- Los recuentos intermedios, más de 10.000 y menos de 100.000 ufc/ml, se consideran como sospechosos de infección y obligan a la realización de nuevas determinaciones.
- La ITU es habitualmente monobacteriana, por lo que urocultivos con dos o más gérmenes deben ser considerados como contaminados y no significativos, aunque el recuento sea superior a 100.000 ufc/ml.

2.5 Tratamiento

El manejo antibiótico inicial depende del grupo etéreo, estado clínico y posteriormente se definirá con el reporte de urocultivo⁽⁴⁾. El tratamiento debe estar además enfocado a manejar factores precipitantes como son el síndrome de evacuación disfuncional y estreñimiento⁽⁴⁾⁽⁵⁾. Cuando hay una demora de 48 horas en la instalación de tratamiento antibiótico adecuado, se estima que el riesgo de desarrollar cicatrices renales de hasta un 50%⁽¹⁾.

Debido a que los principales agentes causales de infección urinaria en pediatría son los bacilos gram negativos, de los cuales la principal es la *E. coli*, el manejo antibiótico inicial está dirigido contra este. La decisión de manejo antibiótico endovenoso o enteral depende de varios factores, dentro de los cuales se encuentran: edad, compromiso del estado general, tolerancia de la vía oral, fácil acceso a servicio de salud, antecedentes de infecciones previas; por un tiempo no menor de 7 días, hasta 14 días según su condición. La elección del antibiótico empírico se debe basar idealmente en estadísticas de sensibilidad y resistencia antimicrobiana local⁽²⁾. Los principales antibióticos usados y sus dosis se mencionan en la tabla 3.

Tabla 3. Manejo antibiótico empírico recomendado en infección urinaria pediátrica⁽²⁾

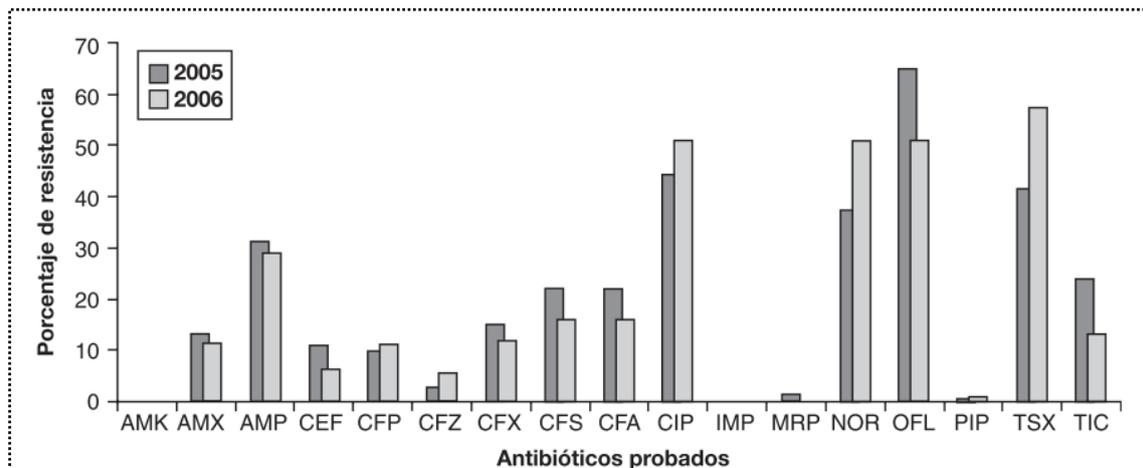
| Antimicrobiano | Dosis |
|----------------------------|--|
| <i>PARENTERAL</i> | |
| Ceftriaxona | 75 mg/kg, cada 24 h |
| Cefotaxime | 150 mg/kg per d, dividido cada 6–8 h |
| Ceftazidime | 100–150 mg/kg por dia, Dividido cada 8 h |
| Gentamicina | 7.5 mg/kg por dia, dividido cada 8 h |
| Piperacilina | 300 mg/kg por dia, dividido cada 6–8 h |
| Tobramicina | 5 mg/kg por dia, dividido 8 h |
| <i>ORAL</i> | |
| Amoxicilina-clavulonato | 20–40 mg/kg por dia en 3 dosis |
| Sulfonamidas | |
| Trimetropim-sulfametoxazol | 6–12 mg/kg trimetropim 30-60 mg/kg y sulfametoxazol por dia en 2 dosis |
| Sulfisoxazol | 120–150 mg/kg por dia en 4 dosis |
| Cefalosporinas | |
| Cefixime | 8 mg/kg por dia en 1 dosis |
| Cefpodoxime | 10 mg/kg por dia en 2 dosis |
| Cefprozil | 30 mg/kg por dia en 2 dosis |
| Cefuroximeaxetil | 20–30 mg/kg por dia en 2 dosis |
| Cefalexina | 50–100 mg/kg por dia en 4 dosis |

Fuente: PEDIATRICS Volume 128, Number 3, September 2011

2.6 Etiología

Los agentes patógenos más frecuentes son aquellos que son flora intestinal normal, como enterobacterias, *Escherichia coli*, principalmente los serotipos 01, 02,03,04, 07, 075(4)(5). Ciertas características de adherencia al uroepitelio, como la presencia de fimbrias y la aglutinina tipo P, le confieren la capacidad de colonización. Existen otros patógenos causantes de infección urinaria según grupo etáreo y tipo de paciente. Chavez Valencia y colaboradores analizaron un total de 1474 urocultivos; encontraron que en pacientes ambulatorios, la bacteria más frecuente fue *Escherichiacoli* seguida de *enterococos* y *Klebsiellapneumoniae*; en los hospitalizados, *E. coli*, *Pseudomonasaeruginosa* y hongos (23 %). En los pacientes ambulatorios la resistencia de *E. coli* fue de 50 % a fluoroquinolonas y de 66 % a sulfas; en los hospitalizados, de 71 y 66 %, respectivamente. La *Pseudomonas aeruginosa* presentó 38% de resistencia a los aminoglucósidos y carbapenémicos y 100 % a la piperacilina; los *enterococos* tuvieron 50 % de resistencia a las fluoroquinolonas, que se muestran en la figura 1(9). Dado el notorio aumento y generación de ciertos patógenos de resistencia antibiótica a los antimicrobianos más frecuentes, se hace imperativo desarrollar nuevas técnicas de tipificación y sensibilidad antibiótica más rápidas, en busca de inicio antibiótico específico temprano.

Figura 1: Comparación de la tasa de resistencia a antibióticos.



Tomado: Chávez-valencia. "Patrones de resistencia antimicrobiana y etiología en infecciones urinarias no complicadas". 2010, ;146(4):269–73

2,7Nuevas técnicas

Varias técnicas han sido desarrolladas en búsqueda de identificación rápida en muestra de orina de germen causante de infección urinaria y su sensibilidad antibiótica. La citometría de flujo permite la identificación rápida de diferentes parámetros en el uroanálisis sugestivos de infección urinaria como son la presencia de celularidad aumentada, presencia de bacterias con una sensibilidad de 92-95%, especificidad de 65-80%, VPP: 39% y VPN: 97%, sin reportar identificación de germen⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾. El test de susceptibilidad directa antimicrobiana, el cual utiliza un disco Kirby-Bauer directamente en la muestra de orina, con esto se logra el inicio temprano de un tratamiento más específico, evitando el uso de antibióticos de amplio espectro, sin embargo esta prueba solo tiene validez para crecimiento monobacteriano de gérmenes Gram negativos⁽¹³⁾. Un nuevo sistema de PCR para el gen 16S rRNA por pirosecuenciación, identifica en un tiempo corto de hasta 3 horas el germen causante de infección urinaria con un concordancia de hasta un 98% (753 de 768 muestras), estudio mostrado por Hangzhou y colaboradores⁽¹⁴⁾, este test no identifica sensibilidad antibiótica. Otra técnica utiliza la hibridación para identificación de 16S rRNA, además identifica su concentración bajo

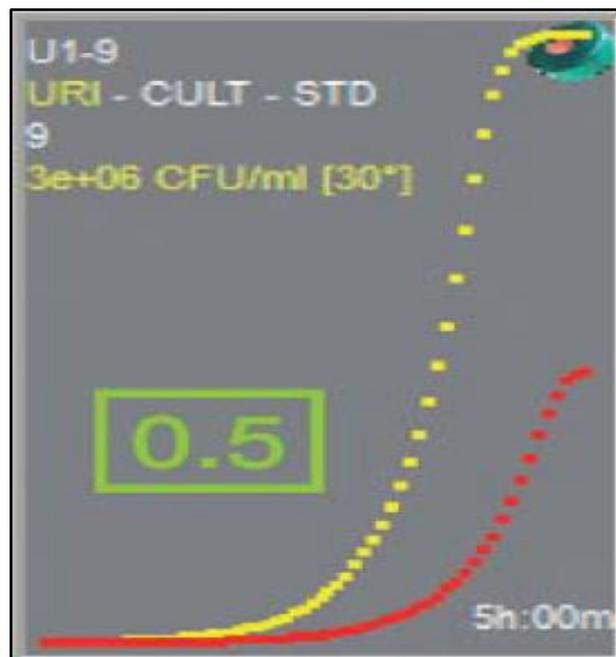
diferentes antibióticos, dando una probable sensibilidad o resistencia antibiótica, en este estudio se analizaron 252 Muestras -368 Gérmenes con una concordancia con el urocultivo convencional del 94%⁽¹⁵⁾. Otras tácticas se basan de igual forma en la identificación de crecimiento bacteriano activo, como son la bioluminiscencia de ATP⁽¹⁶⁾ y microcalorimetría isométrica⁽¹⁷⁾.

2.7.1 Nefelometría láser

El reporte de urocultivo puede ser en la actualidad tan rápido como 3 a 4 horas con nuevas técnicas de nefelometría láser⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾, sin embargo hasta ese momento solo sabemos de su positividad pero no contamos con tipificación del germen ni sensibilidad antibiótica, proceso que puede tardar de 18 a 48 horas. La nefelometría es un sistema de dispersión de luz láser que detecta el aumento gradual de la turbidez que produce el crecimiento bacteriano en la orina por medio de dos rayos láser polarizados. La muestra de orina se introduce en un tubo con caldo de cultivo que se incuba a 37 C, el equipo agita continuamente la muestra para mantener una turbidez homogénea. Las señales obtenidas por la dispersión de la luz, dada por la turbidez del medio de cultivo (mayor turbidez es equiparable con mayor crecimiento bacteriano), se traducen a curvas de crecimiento y se correlacionan con el número de microorganismos viables por mililitro, el tiempo de reporte dependerá del grado de crecimiento del microorganismo, que oscila de 3 a 4 horas. Esta señal es procesada por un software que monitorea las curvas de crecimiento y calcula el recuento microbiano como unidades formadoras de colonias (UFC/ml) (Figura 2). Un estudio realizado en el 2002 por Velasco D. y colaboradores, mostro una sensibilidad de 96,7%, especificidad del 88,8%; VPP de 67,9% y VPN de 99,1%, permitiendo una adecuada identificación y exclusión de bacteriuria⁽¹⁹⁾. Este método ha sido utilidad no solo en orina, también tiene utilidad en diferentes fluidos

corporales como son la identificación de gérmenes en secreción respiratoria⁽²⁰⁾, material osteoarticular⁽²¹⁾, determinación de sensibilidad antibiótica en hemocultivos⁽²²⁾⁽²³⁾, determinación rápida de sensibilidad para un antimicrobiano específico⁽²⁴⁾.

Figura 2: Imagen de lectura por nefelometría del Uro4System y su conversión a unidades formadoras de colonias.



Tomado de: American Society of Microbiology “Flexibility in bacteriology for fully integration with other technologies for rapid bacteria identification and susceptibility testing”. Rev. 21.04.2011

El sistema VITEK (Laboratorio bioMérieux) es un sistema automatizado de identificación bacteriana y estudio de sensibilidad antimicrobiana. La identificación de las bacterias se basa en la inoculación de una suspensión de microorganismos en tarjetas con determinados paneles de reacciones bioquímicas⁽²⁵⁾. La sensibilidad antimicrobiana se lleva a cabo a través de tarjetas que contienen diluciones estandarizadas de distintos antibióticos correspondientes a los puntos de corte de sensibilidad establecidos por NCCLS⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾. Sin embargo, los reportes positivos a betalactamasa de espectro extendido para los gérmenes más frecuentes que causan infección de tracto urinario

como *E. coli* y *Klebsiella*, requieren confirmación, dada el alto número de falsos positivos⁽²⁸⁾.

ArzuIlki y colaboradores realizaron la tipificación directa del URO4-SISTEM al VITEK-2 de 102 muestras reportadas como positivas con una correcta interpretación en el 81.3% de los casos, siendo mayor para los gérmenes de tipo *Klebsiella sp* (94.7%), con una sensibilidad >90% para la identificación de resistencia antimicrobiana, excepto para ampicilina sulbactam⁽¹⁸⁾. Esta técnica es la que utilizamos en este estudio.

3. Planteamiento del problema

La infección del tracto urinario es una de las entidades infecciosas más frecuentes en el ámbito pediátrico, con una distribución mundial, siendo el 5% de las urgencias pediátricas. El urocultivo es el patrón de oro para el diagnóstico de infección urinaria, su reporte puede ser en la actualidad tan rápido como 3 a 4 horas con nuevas técnicas de nefelometría laser, sin embargo hasta ese momento solo sabemos de su positividad pero no contamos con tipificación del germen ni sensibilidad antibiótica, proceso que puede tardar de 18 a 48 horas.

El manejo antibiótico para el control de esta entidad es el pilar del tratamiento, sin embargo dada la demora en la identificación etiológica y sensibilidad antibiótica que puede ser de 24 a 72 horas obliga al clínico a iniciar un tratamiento empírico, basado en estudios estadísticos, idealmente locales de gérmenes más frecuentes y su sensibilidad antibiótica.

El tiempo de espera de reporte del urocultivo obliga al clínico a utilizar en su paciente un tratamiento antibiótico empírico, basado principalmente en estudios estadísticos de germen más frecuentes en la población local y su sensibilidad antibiótica, predisponiéndose a falla terapéutica y aumento de resistencia antimicrobiana. Se deben buscar mecanismos para disminuir estos riesgos, que en algunos casos, como lo es la sepsis de origen urinario en pediatría, pueden ser fatales.

El Uro4-system es un método que utiliza un caldo de cultivo en el cual se introduce una pequeña muestra de orina, la cual se somete a incubación, posteriormente el equipo realiza lecturas periódicas por nefelometría laser, evaluando el grado de turbidez como indicador de crecimiento bacteriano, esta turbidez es extrapolada a unidades formadoras

de colonias y en un proceso que tarda de 3 a 4 horas reporta si hay crecimiento bacteriano. Este caldo de cultivo puede ser utilizado para identificación del germen causante de la infección como su sensibilidad antibiótica, con el fin de ahorrar tiempo y costos que implican el cultivo en medio sólido.

Pregunta de investigación

Es el paso directo del caldo de cultivo del URO4-System al VITEK-2tan confiable para diagnóstico etiológico y sensibilidad antibiótica como el urocultivoconvencional en pediatría?

4. Justificación

La infección del tracto urinario es una condición frecuente en pediatría, que predispone a alta morbilidad como son la enfermedad renal crónica, hipertensión arterial, falla de crecimiento, falla nutricional y en el caso de que no se controle adecuadamente a la sepsis urinaria y alto riesgo de muerte en los niños.

Si consideramos la posibilidad de que el tratamiento antimicrobiano instaurado no es el adecuado, el paciente puede estar expuesto a mayor riesgo de cicatrices renales, deterioro de función renal (que aumenta riesgo de enfermedad renal crónica e hipertensión arterial), progresión a bacteriemia, sepsis y muerte.

A pesar de los grandes avances en la ciencia, se ha logrado hasta ahora cierto desarrollo diagnóstico para disminuir el tiempo de reporte. Sin embargo estas nuevas técnicas ofrecen reportes parciales, como son su positividad o negatividad sin identificación de germen, o pruebas de sensibilidad a un antibiótico específico (único) basados en crecimiento bacteriano, sin conocer su etiología. Esta prueba ofrece la posibilidad de disminuir considerablemente este tiempo (de 24-72 horas a 9-12 horas), basados en la combinación de dos técnicas ya conocidas que son el Uro4-System y el VITEK-2, para ofrecer al clínico y por ende a su paciente un reporte más oportuno, que permita un tratamiento específico dirigido contra el agente causal de la infección, disminuyendo considerablemente los riesgos previamente descritos.

Con este estudio se evaluó además los principales gérmenes causantes de infección urinaria y su sensibilidad antibiótica en los pacientes pediátricos de la región; información que es de vital importancia como registro epidemiológico regional y de la institución.

5. Objetivos

5.1 *Objetivo general*

Comparar el medio de cultivo URO4–SYSTEM con el urocultivo convencional para la tipificación de germen y sensibilidad antibiótica en pacientes pediátricos con infección urinaria.

5.2 *Objetivos específicos*

- Comparar los resultados del urocultivo convencional con la variación de la técnica obviando el cultivo en medio sólido, del Uro4-System al VITEK-2.
- Describir los hallazgos de los resultados del VITEK-2 en el grupo de muestras de orina estudiadas.
- Identificar y tipificar los gérmenes causantes de infección urinaria en la población pediátrica de la Fundación Cardioinfantil utilizando el urocultivo y el Uro4-system con paso directo a VITEK-2
- Evaluar la sensibilidad y resistencia antimicrobiana de gérmenes aislados como causantes de infección urinaria en la población pediátrica de la Fundación Cardioinfantil

6. Propósito

Este estudio busca disminuir el tiempo de tipificación de los gérmenes y su sensibilidad antibiótica en pacientes pediátricos que cursan con infección urinaria de la Fundación Cardioinfantil, con el fin de brindar un manejo antibiótico específico y adecuado más oportuno, evitando complicaciones mayores agudas como son progresión a sepsis de origen urinario, formación de cicatrices renales, falla renal aguda y muerte y disminuir el riesgo de complicaciones crónicas como falla renal crónica e hipertensión arterial.

Además, se pretende identificar los gérmenes locales más frecuentes que causan infección urinaria en pacientes pediátricos, su sensibilidad antibiótica, permitiendo evaluar la progresión de resistencia antimicrobiana local, para definir manejos antibióticos empíricos más adecuados, cuando esto sea necesario.

7. Metodología

7.1 Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, tipo pruebas diagnósticas comparando el gold estándar para el diagnóstico de ITU en niños y compararlo con el Uro4-system con paso directo al VITEK-2.

Normalmente las muestras de orina que fueron enviadas para la realización de urocultivo en la FundaciónCardioinfantil, se inoculan en el sistema en un vial del caldo de cultivo del Uro4-System, el cual en promedio a las 4 horas reportó si hay crecimiento bacteriano (reporte positivo, con unidades formadoras de colonias o reporte negativo). Si el reporte era positivo se transfería a siembra en medio solido (Agar), proceso que tarda en promedio mas de 18 horas, y cuando se identificó crecimiento, se procedió a pasar una pequeña muestra al equipo VITEK-2, equipo que realiza la identificación del germen y su sensibilidad antibiótica.

En el presente estudio se realizó este procedimiento pero adicionalmente, se tomó una muestra del caldo de cultivo de Uro4-system y lo procesaremos directamente en el VITEK-2, obviando la siembra en medio solido. Las muestras procesadas son las que fueron reportadas previamente como positivas por el Uro4-system, de pacientes menores de 18 años, durante el periodo comprendido del 12 de julio al 4 de septiembre del año 2012 en la Fundación Cardioinfantil. Posteriormente se compararon los resultados de estas dos técnicas.

7.2 Población y muestreo

Urocultivos procesados en el laboratorio clínico de la Fundación Cardioinfantil de pacientes menores de 18 años, los cuales fueron reportados inicialmente con el Uro4-system como positivos a las 4 horas de incubación y en los cuales el Gram no evidencia población polimicrobiana entre el periodo comprendido de julio de 2012 a septiembre de 2012.

7.3. Selección y tamaño de la muestra

La población sobre la cual se realizó el estudio, fueron los urocultivos reportados como positivos por el Uro4-system de pacientes menores de 18 años, procesados en laboratorio clínico de la Fundación Cardioinfantil en el periodo comprendido entre Julio a Septiembre de 2012.

Para determinar el tamaño de la muestra y precisión para pruebas diagnósticas se utilizó el software Epidat 3.1 con los siguientes supuestos de la prueba a evaluar:

- Sensibilidad: 95%
- Especificidad: 85%,
- Razón no enfermos / enfermos: 4: 1,
- Nivel de confianza: 95%,
- precisión absoluta: 10%.

El tamaño de la muestra calculado fue que el total de la muestra fueran 95 muestras de urocultivos positivos.

7.4 Unidad de análisis y observación

La unidad de análisis fueron los resultados de los urocultivos reportados como positivos o negativos con cada una de las pruebas diagnósticas.

7.5 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Urocultivos reportados como positivos por el Equipo Uro4-system en pacientes menores de 18 años.

Criterios de exclusión

- Urocultivos reportados como positivos por el Equipo Uro4-system y que evidencian en el gram población polimicrobiana.
- Urocultivos positivos considerados como muestra contaminada.

7.6 Procedimientos para la recolección de información

La información fue obtenida a partir de los registros del laboratorio clínico de la Fundación Cardioinfantil, de los urocultivos procesados por el método convencional y los realizados con paso directo del Uro4-System al VITEK-2. Se usó el programa Microsoft-Excel para la base de datos.

Tabla No. 4. Variables del estudio

| Variable | Definición operativa | Naturaleza | Operalización |
|--------------------------|--|---------------------|--|
| Nefelometría | Reporte de nefelometría | Cualitativa nominal | Positivo Negativo |
| Urocultivo | Reporte de urocultivo | Cualitativa nominal | Positivo Negativo |
| Sensibilidad antibiótica | Reporte de Microdilución | Cualitativa | Sensible o Resistente |
| Microorganismo aislado | Genero y especie del germen aislado en las muestras recolectadas | Nominal | Germenes gram positivos gram negativos |
| Mecanismo de resistencia | Fenotipo de resistencia antibiótica | Nominal | Todos los posibles mecanismos de resistencia natural o adquirida |

Fuente: Alvarez 2013

8. Materiales y métodos

8.1 Insumos

Las muestras para trabajar para la recolección de datos fueron las muestras de orina las cuales fueron recolectadas de la siguiente forma:

1. Sonda: procedimiento realizado por el personal de enfermería de la institución el cual se encuentra entrenado para la recolección de la muestra
2. Micción espontánea: procedimiento realizado directamente por el paciente previa información por parte del personal de enfermería para una buena toma de muestra
3. Punción suprapúbica: Procedimiento realizado directamente por el médico tratante

Los insumos necesarios para el equipo Uro4-system:

1. Viales de urocultivo HB&L
2. Puntas estériles proporcionadas en el KIT de los viales de urocultivo

Los insumos necesarios para el equipo de identificación y susceptibilidad VITEK 2:

1. Tarjeta de identificación para gérmenes gram negativos GN
2. Tarjetas de susceptibilidad para gérmenes gram negativos AST N-082
3. Tarjeta de identificación para gérmenes gram Positivos GP
4. Tarjetas de susceptibilidad para gérmenes gram Positivos AST P-577
5. Tarjeta de identificación para levaduras YST
6. Tarjetas de susceptibilidad para levaduras AST YS-01

7. Tubos NN
8. Aplicadores de Madera estériles
9. Puntas desechables estériles
10. Solución salina equipo VITEK-2

8.2 Procedimiento

Las muestras llegaron al laboratorio debidamente identificadas con los datos demográficos completos del paciente. Las muestras que cumplieron con los criterios de inclusión fueron procesadas por la metodología patrón de oro y por la metodología propuesta en este estudio descritas a continuación:

8.2.1 Procedimiento de la prueba patrón de oro

1. Ingreso de la muestra al área de Microbiología
2. Siembra directa de muestra en URO-4 SYSTEM:

Se inocularon 500 uL de la muestra en un vial de HB&L previamente identificado con el número consecutivo de ingreso al laboratorio.

Ingresar la muestra al equipo URO-4 SYSTEM

3. Se elaboró la lectura de la coloración de gram

En una lámina portaobjetos se colocó 50 uL de orina, se dejaba secar la lámina

Colorear la lámina en el equipo PREVICOLOR

Realizar la lectura en el microscopio con el fin de correlacionar lo observado con el

recuento arrojado por el equipo. Muestra compatible por coloración de gram con

infección monomicrobiana es sembrada en medio sólido de acuerdo a lo visualizado:

Bacilos gram negativos: Agar Mackonquey

Cocos gram positivos: Agar sangre

Levaduras: Agar chocolate y cromoagarCandida

4. Se incubaron las placas de agar 18 horas a 37°C en la incubadora de CO₂
5. Luego de 18 horas de incubación, se realizó una suspensión de la colonia pura hasta alcanzar una escala de Macfarlán de 0.5 a 0.63 de acuerdo a las indicaciones técnicas de la casa comercial Biomerieux con 3 ml de solución salina estéril del equipo VITEK 2, esta suspensión es medida en el *Densicheck*
6. Ingresar al equipo VITEK 2, la suspensión con las tarjetas correspondientes de acuerdo al germen aislado, siendo de el ingreso de la siguiente forma

Bacilos gram negativos: Identificación GN

Susceptibilidad: AST N 82

Cocos gram positivos: Identificación GP

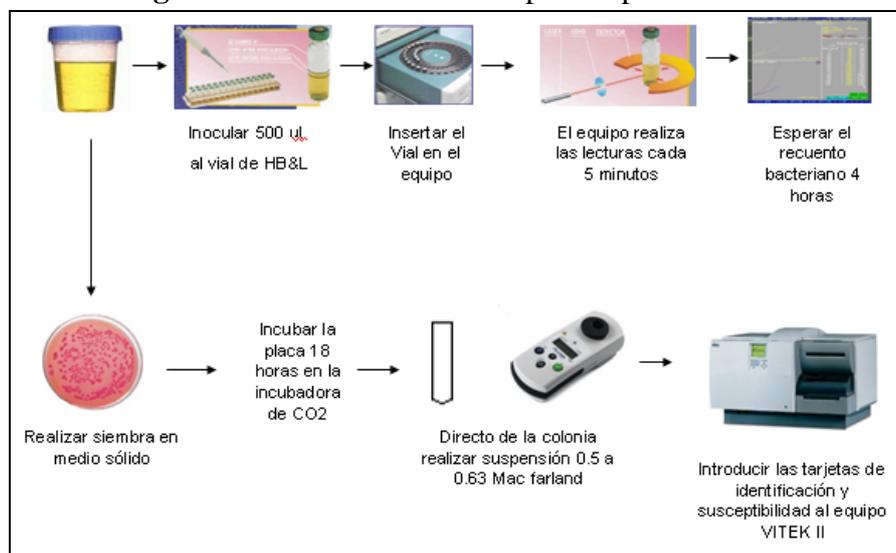
Susceptibilidad: AST P 577

Levaduras: Identificación YST

Susceptibilidad: AST YST-01

7. En un transcurso entre 8 a 12 horas después de ingresadas las tarjetas al equipo los resultados se encontraran finalizados listos para validar.
8. Reportar en el LIS del laboratorio

Figura 4: Procedimiento de la prueba patrón de oro



Tomado de: American Society of Microbiology "Flexibility in bacteriology for fully integration with other technologies for rapid bacteria identification and susceptibility testing". Rev. 21.04.2011

8.2.2 Procedimiento alternativo

1. Ingreso de la muestra al área de Microbiología
2. Siembra directa de muestra en URO-4 SYSTEM
3. Elaboración y lectura de la coloración de gram
4. Si la muestra es compatible por coloración de gram con infección monomicrobiana, se retira el vial del modulo de incubación del equipo a las 4 horas
5. El medio liquido del vial de URO-4 SYSTEM es transferido a un tubo de ensayo con el fin de centrifugar este material por 10 minutos a 2000 rpm
6. Luego de la centrifugación el sobrenadante es decantado, quedando en el tubo solo el sedimento
7. Del sedimento en el cual se encuentra la población bacteriana se realiza una suspensión 0.5 a 0.63 macfarlán con 3 ml de solución salina del VITEK 2, midiendo con el densicheck la escala
8. Ingresar al equipo VITEK-2, la suspensión con las tarjetas correspondientes de acuerdo al germen aislado, siendo de el ingreso de la siguiente forma

Bacilos gram negativos: Identificación GN

Susceptibilidad: AST N 82

Cocos gram positivos: Identificación GP

Susceptibilidad: AST P 577

Levaduras: Identificación YST

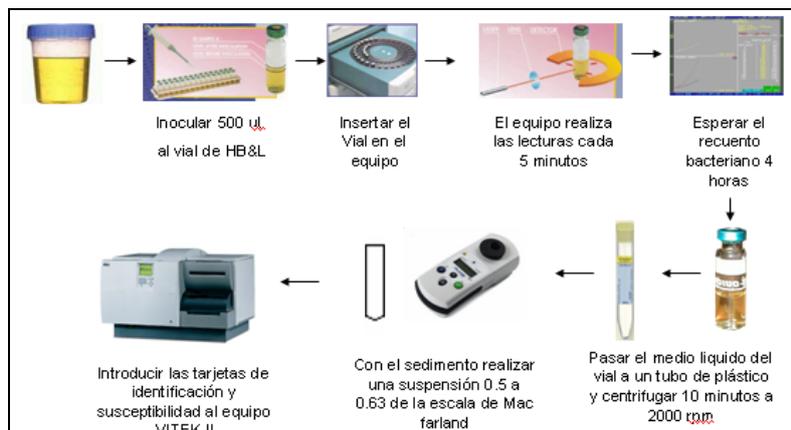
Susceptibilidad: AST YST-01

9. En un transcurso entre 8 a 12 horas después de ingresadas las tarjetas al equipo los resultados se encontraran finalizados listos para validar.

10. Se realizó el análisis de concordancia propuesto con el fin de detectar errores mayores y menores comparado con la metodología del patrón de oro.

Los resultados de identificación y susceptibilidad arrojados por el método tradicional o patrón de oro serán comparados con los resultados del procedimiento alternativo al finalizar la recolección de la totalidad de las muestras.

Figura 5. Procedimiento del método diagnóstico alternativo



Tomado de: American Society of Microbiology “Flexibility in bacteriology for fully integration with other technologies for rapid bacteria identification and susceptibility testing”. Rev. 21.04.2011

8.3 Lugar y Tiempo de Observación

Los aislamientos serán recolectados en el periodo comprendido entre julio de 2011 y septiembre de 2012 que ingresaron al laboratorio clínico de la Fundación Cardioinfantil, para realización de urocultivo y que fueron reportados como Positivos por el Uro4-system en pacientes menores de 18 años.

9. Plan de análisis de los resultados

9.1 Métodos de análisis de los datos

Se realizó una descripción de las variables categóricas por medio de proporciones o distribuciones de frecuencia y las variables continuas con medidas de tendencia central y dispersión. Para el análisis de la información se utilizó el programa Epi-info versión 6.0.

Se determinaron las características operativas de la identificación directa del Uro4-system al VITEK-2 de gérmenes causante de infección urinaria y sensibilidad antibiótica teniendo el urocultivo como patrón de oro y calculando el intervalo de confianza del 95% (Tabla No. 2)(29).

Tabla5. Tabla 2x2 de pruebas diagnósticas: patrón de oro vs método alternativo⁽²⁹⁾.

| Resultado de la prueba | Verdadero diagnóstico | |
|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | Enfermo | Sano |
| Positivo | Verdaderos Positivos a = (VP) | Falsos Positivos b = (FP) |
| Negativo | Falsos Negativos c = (FN) | Verdaderos Negativos d = (VN) |
| $Sensibilidad = \frac{VP}{VP + FN}$ | | $VPP = \frac{VP}{VP + FP}$ |
| $Especificidad = \frac{VN}{VN + FP}$ | | $VPN = \frac{VN}{FN + VN}$ |

Tomado: GayosoDiz; P. Lectura crítica de un artículo sobre diagnóstico. Guías Clínicas 2008; 8 Supl 1: 1

9.2 Programas utilizados

Se utilizaron los programas y licencias autorizados por la Universidad el Bosque y la Fundación Cardioinfantil.

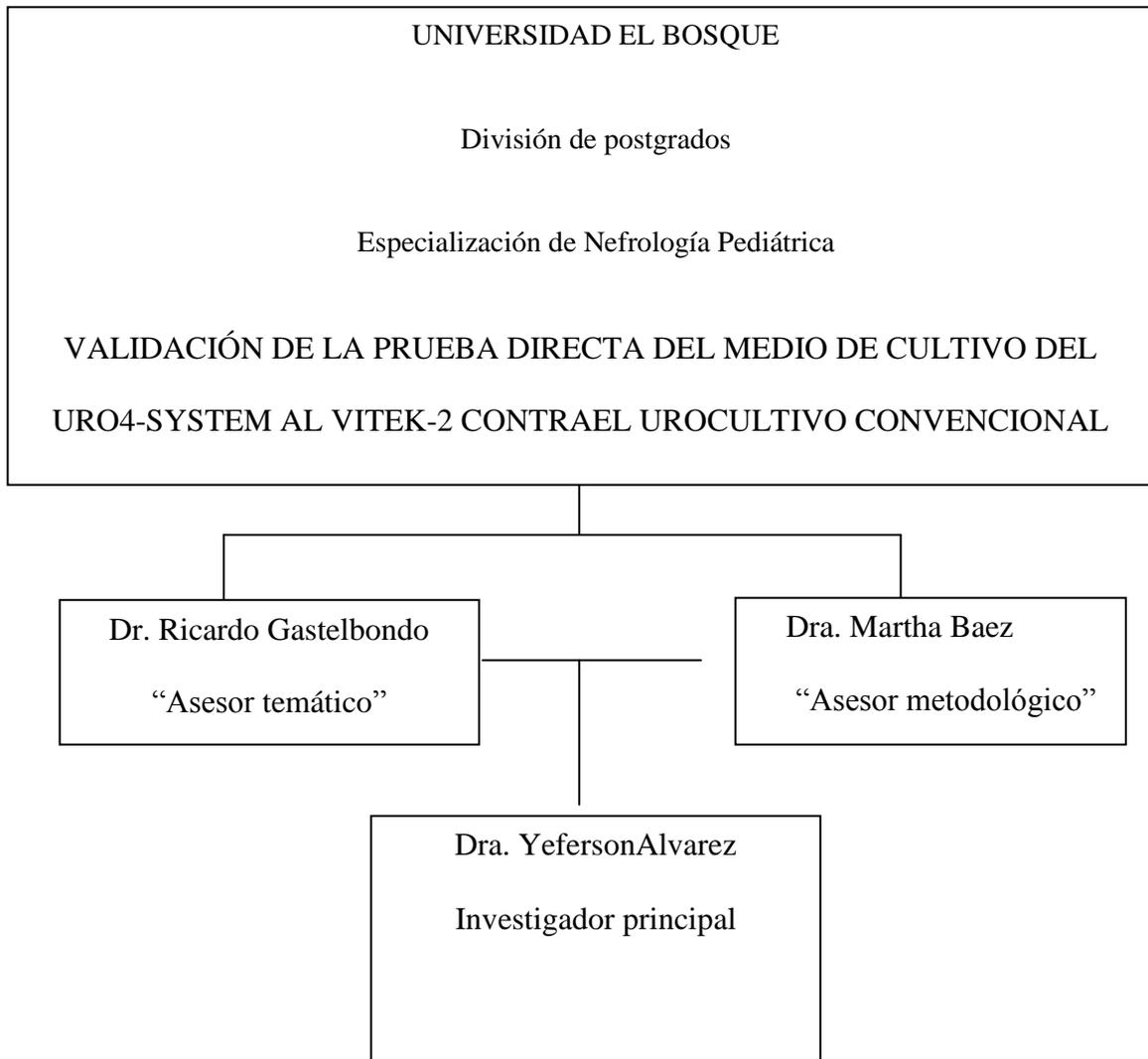
10. Consideraciones éticas

Este protocolo sigue las recomendaciones de investigación en seres humanos de la Declaración de Helsinki. Según la legislación Colombiana vigente, resolución N° 008430 DE 1993, este estudio de investigación es un estudio sin riesgo dado que los datos se obtuvieron de una base de datos, tomando la fracción de desecho de la muestra de orina utilizada para la realización del urocultivo. Se aclara que los pacientes no sufrieron ninguna modificación en la atención y seguimiento convencional de esta enfermedad. Consideramos de esta manera que no se expusieron a los pacientes a un riesgo mayor al convencional.

Se aclara que en este estudio no se realizaron intervenciones farmacológicas, de nuevas pruebas diagnósticas sobre el paciente, ni se modificó el tratamiento convencional de los pacientes con infección urinaria. El estudio se diseñó pensando que a futuro, los resultados de este permitieron optimizar la calidad y oportunidad de la atención de los pacientes que cursen con infección de tracto urinario.

Una vez sometido el estudio a la aprobación de los respectivos comités (investigación, ética), se firmó el acuerdo correspondiente a publicar el artículo a nombre de la FCI, respetando la inclusión de los nombres de el/los investigador(s) principal y su equipo de trabajo.

11. Estructura orgánica del proyecto



12. Cronograma

Tabla 5. Cronograma del estudio

| Actividad a desarrollar | Octubre a Noviembre de 2011 | | | | Noviembre 2011 – Enero 2012 | | | | Febrero – Marzo 2012 | | | | Abril – Mayo 2012 | | | | Junio – Julio 2012 | | | | Agosto - Octubre 2012 | | | | Noviembre – Diciembre de 2012 | | | | Enero 2013 | |
|------------------------------------|------------------------------------|---|---|---|------------------------------------|---|---|---|-----------------------------|---|---|---|--------------------------|---|---|---|---------------------------|---|---|---|------------------------------|---|---|---|--------------------------------------|---|---|---|-------------------|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 |
| Preparación del protocolo | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Presentación del protocolo | | | | | | | | | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Revisión y ajustes | | | | | | | | | | ■ | ■ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Recolección y proceso de muestras | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | | | |
| Análisis de datos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | |
| Presentación del informe a comités | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | | | | | | | | |
| Preparación del artículo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ | | | | | | |
| Publicación artículo | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ■ | ■ |

Fuente: Alvarez 2013

13. Presupuesto

Este estudio será patrocinado por VelezLab de Colombia y aprobado por los comités de ética e investigaciones de la FCI-IC teniendo en cuenta que cumplía con los principios corporativos institucionales de la investigación y que contaba con recursos totales del patrocinador.

Tabla 6. *Relación de rubros usados en el estudio de investigación*

| PRESUPUESTO ESTUDIO HB&L - VITEK-2 | | | |
|---|--------------------------------------|-----------------|-----------------|
| INSUMO | VALOR UNIDAD EN PESOS | CANTIDAD | SUBTOTAL |
| Frasco recolector orina | 650 | 100 | 65000 |
| Tubo de almacenamiento muestra | 395 | 100 | 39500 |
| Lamina para coloraciongram | 1595 | 100 | 159500 |
| Pipeta pasteur | 151 | 100 | 15100 |
| Vial hb&lurocultivo | 10815 | 100 | 1081500 |
| Punta azul siembra | 25 | 100 | 2500 |
| Caja agar sangre, chocolate o mckonkey | 1972 | 100 | 197200 |
| Punta amarilla siembra | 20 | 100 | 2000 |
| Asa o peinilla de siembra | 559 | 100 | 55900 |
| Tarjeta identificacion | 13350 | 100 | 1335000 |
| Tarjeta de susceptibilidad | 13350 | 100 | 1335000 |
| Hojas tamaño carta resma | 7366 | 1 | 7366 |
| Tiempo bacteriologa (hora) | 9970 | 110 | 1096700 |
| Material bibliográfico | | | 500000 |
| Papelería | | | 200000 |
| TOTAL | | | 6091546 |

Alvarez, 2013

14. Resultados

La recolección de muestras se hizo entre el periodo comprendido entre julio y septiembre de 2012. Se solicitaron un total de 962 urocultivos, de los cuales, el 60.2% (580) fueron negativos y el 39.8% (382) fueron positivos.

Teniendo en cuenta el muestreo estadístico, los urocultivos procesados para el estudio fueron 95. Todos los urocultivos se le realizaron la prueba de Uro4-system y posteriormente, cultivo en medio solido para paso a análisis en VITEK2 y directamente de Uro4-system al VITEK2, para comparar el comportamiento de ambas pruebas.

Los gérmenes causantes de infección urinaria más comunes en la población pediátrica es la *Escherichia coli* con 77.6% de las muestras recogidas. Otros patógenos encontrados fueron *Klebsiella pneumoniae* con 11.6%, *Proteus mirabilis* con 4.2%, *Serratia marcescens* y *C. freundii* con 2.1% cada uno y otros patógenos con el 2.2% restante.

Figura 6. Frecuencia de patógenos causantes de infección urinaria en población pediátrica.

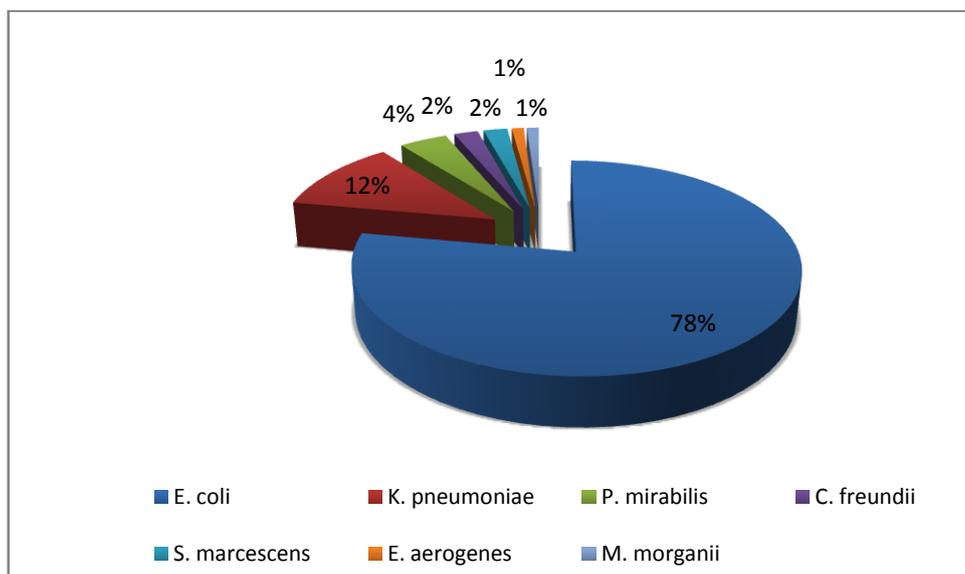


Tabla 6. Relación de los patógenos más comunes

| Patógenos | Numero de cultivos | Frecuencia de presentación |
|---------------|--------------------|----------------------------|
| E. coli | 74 | 77,9% |
| K. pneumoniae | 11 | 11,6% |
| P. mirabilis | 4 | 4,2% |
| C. freundii | 2 | 2,1% |
| S. marcescens | 2 | 2,1% |
| E. aerogenes | 1 | 1,1% |
| M. morgani | 1 | 1,1% |
| TOTAL | 95 | 100% |

Fuente: Alvarez 2013

Inhibidores de β -lactamasa

Al evaluar la sensibilidad y resistencia antimicrobiana de los gérmenes aislados, se encontró que persiste una alta resistencia de *E coli* a ampicilina del 59,5%, con una resistencia global de gérmenes de 58,8%, con menor resistencia pero aún elevada a la combinación de inhibidores de betalactamasa como sulbactam con una resistencia de 40,5%.

Tabla 7. Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de Ampicilina

| Germen patógeno | I | R | S | Total general |
|------------------------|---|----|----|---------------|
| Escherichia coli | 1 | 44 | 29 | 74 |
| Klebsiella pneumoniae | 3 | 8 | 0 | 11 |
| Proteus mirabilis | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Morganella morgani | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Citrobacter freundii | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Enterobacter aerogenes | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Serratiamarcescens | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total general | 4 | 53 | 33 | 90 |

Alvarez 2013

Tabla 8. *Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de Ampicilina-Sulbactam*

| germen patógeno | I | R | S | Total general |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| Escherichia coli | 15 | 15 | 44 | 74 |
| Klebsiella pneumoniae | 0 | 4 | 7 | 11 |
| Proteus mirabilis | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Morganella morganii | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Citrobacter freundii | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Enterobacter aerogenes | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Serratia marcescens | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total general | 15 | 20 | 55 | 90 |

Alvarez 2013

Ureidopenicilinas

La sensibilidad antibiótica a ureido-penicilina tipo piperacilina tazobactam es alta, siendo del 94,5% para E coli, y una sensibilidad antibiótica global de 92,6%.

Tabla 9. *Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de Piperacilina-Taxobactam*

| germen patógeno | R | S | Total general |
|------------------------|----------|-----------|---------------|
| Escherichia coli | 4 | 70 | 74 |
| Klebsiella pneumoniae | 2 | 9 | 11 |
| Proteus mirabilis | 0 | 4 | 4 |
| Serratia marcescens | 1 | 1 | 2 |
| Citrobacter freundii | 0 | 2 | 2 |
| Enterobacter aerogenes | 0 | 1 | 1 |
| Morganella morganii | 0 | 1 | 1 |
| Total general | 7 | 88 | 95 |

Alvarez 2013

Cefalosporinas

Las cefalosporinas muestran una sensibilidad antibiótica mayor comparado con inhibidores de β -lactamasa. Paracefalosporinas de primera generación como cefazolina es del 54,7%, con sensibilidad antibiótica intermedia del 26% para *E coli*, con una sensibilidad antibiótica global de 53,6%. Para cefalosporinas de segunda generación como cefoxitin presentan una sensibilidad antibiótica para *E coli* del 90,5%, global de 86,3%.

Tabla 10. *Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de Cefazolina*

| germen patógeno | I | R | S | Total general |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| Escherichia coli | 19 | 14 | 40 | 73 |
| Klebsiella pneumoniae | 0 | 3 | 8 | 11 |
| Proteus mirabilis | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Citrobacter freundii | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Serratia marcescens | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Enterobacter aerogenes | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Morganellamorganii | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Total general | 20 | 21 | 53 | 94 |

Alvarez 2013

Tabla 11. *Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de Cefoxitina*

| germen patógeno | I | R | S | Total general |
|------------------------|----------|----------|-----------|---------------|
| Escherichia coli | 2 | 5 | 67 | 74 |
| Klebsiella pneumoniae | 0 | 0 | 11 | 11 |
| Proteus mirabilis | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Citrobacter freundii | 1 | 1 | 0 | 2 |
| Serratia marcescens | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Enterobacter aerogenes | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Morganella morgani | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Total general | 7 | 6 | 82 | 95 |

Alvarez 2013

Las cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima y ceftaxidimamuestran una sensibilidad antibiótica para E colide 89% y 91,9%, con sensibilidad antibiótica global de 89% y 91,5% respectivamente.

Tabla 12.*Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de Cefotaxima*

| germen patógeno | I | R | S | Total general |
|------------------------|---|---|----|---------------|
| Escherichia coli | 1 | 7 | 65 | 73 |
| Klebsiella pneumoniae | 0 | 1 | 10 | 11 |
| Proteus mirabilis | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Serratia marcescens | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Citrobacter freundii | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Enterobacter aerogenes | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Morganella morganii | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Total general | 1 | 9 | 84 | 94 |

Alvarez 2013

Tabla 13.*Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de Ceftazidime*

| germen patógeno | I | R | S | Total general |
|------------------------|---|---|----|---------------|
| Citrobacter freundii | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Enterobacter aerogenes | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Escherichia coli | 1 | 5 | 68 | 74 |
| Klebsiella pneumoniae | 0 | 1 | 10 | 11 |
| Morganella morganii | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Proteus mirabilis | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Serratia marcescens | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Total general | 1 | 7 | 87 | 95 |

Alvarez 2013

Las cefalosporinas de cuarta generación como cefepime tiene una sensibilidad antibiótica de 97,3% para *E coli* y sensibilidad antibiótica global de 96,8%.

Tabla 14. *Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de Cefepime*

| Germen patógeno | I | R | S | Total general |
|-------------------------------|----------|----------|-----------|---------------|
| <i>Escherichia coli</i> | 1 | 1 | 72 | 74 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0 | 0 | 11 | 11 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 0 | 0 | 4 | 4 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1 | 0 | 1 | 2 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 0 | 0 | 2 | 2 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 0 | 0 | 1 | 1 |
| <i>Morganella morganii</i> | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Total general | 2 | 1 | 92 | 95 |

Alvarez 2013

Carbapenem

Los carbapenem como imipenem y meropenem muestran una sensibilidad antibiótica para *E coli* global del 100%.

Tabla 15. *Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de Imipenem*

| germen patógeno | I | S | Total general |
|-------------------------------|----------|-----------|---------------|
| <i>Escherichia coli</i> | 0 | 74 | 74 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 0 | 11 | 11 |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 0 | 2 | 2 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 1 | 1 | 2 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 0 | 1 | 1 |
| <i>Morganella morganii</i> | 0 | 0 | 0 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 0 | 0 | 0 |
| Total general | 1 | 89 | 90 |

Alvarez 2013

Tabla 16. *Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de Meropenem*

| germen patógeno | S | Total general |
|------------------------|----|---------------|
| Escherichia coli | 74 | 74 |
| Klebsiella pneumoniae | 11 | 11 |
| Proteus mirabilis | 4 | 4 |
| Serratia marcescens | 2 | 2 |
| Citrobacter freundii | 2 | 2 |
| Enterobacter aerogenes | 1 | 1 |
| Morganella morganii | 1 | 1 |
| Total general | 95 | 95 |

Alvarez 2013

Aminoglucósidos

La sensibilidad antibiótica para antimicrobianos como la amikacina y gentamicina muestran una sensibilidad antibiótica para E coli de 100% y 79,7% respectivamente, con sensibilidad global de 100% y 81%.

Tabla 17. *Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de Amikacina*

| germen patógeno | S | Total general |
|------------------------|----|---------------|
| Escherichia coli | 74 | 74 |
| Klebsiella pneumoniae | 11 | 11 |
| Proteus mirabilis | 4 | 4 |
| Serratia marcescens | 2 | 2 |
| Citrobacter freundii | 2 | 2 |
| Enterobacter aerogenes | 1 | 1 |
| Morganella morganii | 1 | 1 |
| Total general | 95 | 95 |

Alvarez 2013

Tabla 18. *Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de gentamicina*

| germen patógeno | I | R | S | Total general |
|------------------------|---|----|----|---------------|
| Escherichia coli | 1 | 14 | 59 | 74 |
| Klebsiella pneumoniae | 0 | 2 | 9 | 11 |
| Proteus mirabilis | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Serratia marcescens | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Citrobacter freundii | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Enterobacter aerogenes | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Morganella morganii | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Total general | 1 | 17 | 77 | 95 |

Alvarez 2013

Macrólidos

Los macrólidos como ácido nalidixico y ciprofloxacina tiene una sensibilidad antibiótica para E coli de 52,7% y 64,8% y una sensibilidad global de 58,9% y 69,5% respectivamente.

Tabla 19. *Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de Acidonalidixico*

| germen patógeno | R | S | Total general |
|------------------------|----|----|---------------|
| Escherichia coli | 35 | 39 | 74 |
| Klebsiella pneumoniae | 2 | 9 | 11 |
| Proteus mirabilis | 1 | 3 | 4 |
| Serratia marcescens | | 2 | 2 |
| Citrobacter freundii | 1 | 1 | 2 |
| Enterobacter aerogenes | | 1 | 1 |
| Morganella morganii | | 1 | 1 |
| Total general | 39 | 56 | 95 |

Alvarez 2013

Tabla 20. *Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de Ciprofloxacina*

| germen patógeno | I | R | S | Total general |
|------------------------|----------|-----------|-----------|---------------|
| Escherichia coli | 0 | 26 | 48 | 74 |
| Klebsiella pneumoniae | 1 | 0 | 10 | 11 |
| Proteus mirabilis | 1 | 0 | 3 | 4 |
| Serratia marcescens | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Citrobacter freundii | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Enterobacter aerogenes | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Morganella morganii | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Total general | 3 | 26 | 66 | 95 |

Alvarez 2013

La sensibilidad antibiótica para trimetropim-sulfametoxazol es de 57,5% para E coli y una sensibilidad global de 57,4%.

Tabla 21. *Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de Trimetropim-sulfametoxazol*

| germen patógeno | R | S | TRM | Total general |
|------------------------|-----------|-----------|----------|---------------|
| Escherichia coli | 30 | 42 | 1 | 73 |
| Klebsiella pneumoniae | 3 | 8 | | 11 |
| Proteus mirabilis | 1 | 3 | | 4 |
| Serratia marcescens | 1 | 1 | | 2 |
| Citrobacter freundii | 1 | 1 | | 2 |
| Enterobacter aerogenes | | 1 | | 1 |
| Morganella morganii | | 1 | | 1 |
| Total general | 36 | 57 | 1 | 94 |

Alvarez 2013

La sensibilidad para nitrofurantoina es de 89,1% para E coli y una sensibilidad global de 75,8%.

Tabla 22. *Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de la nitrofurantoina*

| germen patógeno | I | R | S | Total general |
|------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------|
| Escherichia coli | 5 | 3 | 66 | 74 |
| Klebsiella pneumoniae | 5 | 3 | 3 | 11 |
| Proteus mirabilis | 0 | 4 | 0 | 4 |
| Serratia marcescens | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Citrobacter freundii | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Enterobacter aerogenes | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Morganella morganii | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Total general | 10 | 13 | 72 | 95 |

Alvarez 2013

Tabla 23. *Identificación del germen patógeno por el VITEK-2 comparado con el urocultivo convencional*

| Patógeno | Ident. Correcta | Ident. Incorrecta | No Identificación | Total |
|---------------|--------------------|----------------------|----------------------|-----------|
| E. coli | 52 | 5 | 17 | 74 |
| K. pneumoniae | 9 | 0 | 2 | 11 |
| P. mirabilis | 3 | 1 | 0 | 4 |
| Otros | 2 | 7 | 2 | 11 |
| Total | 66 | 13 | 21 | 10 |

Alvarez 2013

Al realizar las pruebas de VITEK-2 en el grupo de muestras de orina estudiadas se encontró que la identificación del germen se comportó de la siguiente manera: para E coli hubo una identificación correcta en 52 muestras, incorrecta en 5 muestras y no hubo identificación en 17 muestras de las 74 positivas. Para K pneumoniae hubo una identificación correcta en 9 muestras y no hubo identificación en 2 muestras de las 11 positivas. Para P mirabilis hubo una identificación correcta en 3 muestras, incorrecta en 1 muestra de las 4 positivas y en otros gérmenes menos frecuentes hubo una identificación correcta en 2, incorrecta en 7, no identificación en 21 de 10 muestras positivas por urocultivo convencional.

Tabla 24. *Correlación de la identificación de la sensibilidad antibiótica por el VITEK-2 para todos los gérmenes*

| Antibiótico | Concordancia antibiograma con germen identificado | Concordancia antibiograma sin germen identificado | Concordancia antibiograma con identificación incorrecta del germen |
|------------------|--|--|--|
| Ampicilina | 0,91 | 0,40 | 0,71 |
| Ampisulbactam | 0,89 | 0,82 | 0,93 |
| Pipe tazobactam | 0,73 | 0,33 | 1,00 |
| Cefazolina | 0,88 | 0,32 | 0,83 |
| Cefoxitina | 0,89 | 0,91 | 0,65 |
| Cefotaxima | 0,93 | 0,61 | 1,00 |
| Ceftazidima | 0,68 | 0,81 | 1,00 |
| Cefepime | 0,55 | 0,45 | 1,00 |
| Imipenem | 1 | 1 | 0,99 |
| Meropenem | 1 | 1 | 1,00 |
| Amikacina | 1 | 1 | 1,00 |
| Gentamicina | 0,94 | 0,82 | 0,65 |
| Acidonalidixico | 0,94 | 0,34 | 0,77 |
| Ciprofloxacino | 0,95 | 0,51 | 0,75 |
| Nitrofurantoina | 0,75 | 0,11 | 0,82 |
| Trimetropinsulfa | 0,97 | 0,59 | 1,00 |

La relación en cuanto a la identificación de la sensibilidad antibiótica correcta, en los urocultivos que la variación en la técnica identificó correctamente el germen son los siguiente: para ampicilina del 91%, ampicilina sulbactam del 89%, piperacilina-tazobactam del 73%, cefazolina del 88%, cefoxitina del 89%, cefotaxima del 93%, ceftazidima del 68%, cefepime del 55%, imipenem, meropenem y amikacina del 100%, gentamicina del 94%, acidonalidixico del 94%, ciprofloxacina del 95%, nitrofurantoina del 75% y trimetropimsulfametoxazol del 97%.

La relación en cuanto a la identificación de la sensibilidad antibiótica correcta, en los urocultivos que la variación en la técnica no identificó el germen son los siguiente: para ampicilina del 40%, ampicilina sulbactam del 82%, piperacilina- tazobactam del 33%, cefazolina del 32%, cefoxitina del 91%, cefotaxima del 61%, ceftazidima del 81%,

cefepime del 55%, imipenem, meropenem y amikacina del 100%, gentamicina del 94%, acidonalidixico del 94%, ciprofloxacina del 95%, nitrofurantoina del 75% y trimetropimsulfametoxazol del 97%.

La relación de la identificación de la sensibilidad antibiótica correcta, en los urocultivos que la variación en la técnica identificó de forma incorrecta el germen son los siguiente: para ampicilina del 71%, ampicilina sulbactam del 93%, piperacilina- tazobactam del 100%, cefazolina del 83%, cefoxitina del 65%, cefotaxima del 100%, ceftazidima del 100%, cefepime del 45%, imipenem, meropenem y amikacina del 100%, gentamicina del 82%, acidonalidixico del 34%, ciprofloxacina del 51%, nitrofurantoina del 11% y trimetropimsulfametoxazol del 59%.

Tabla 25. *Correlación de la identificación de la sensibilidad antibiótica por el VITEK-2 para la Escherichia coli y la Klebsiella pneumonie (patógenos más comunes)*

| Antibiotico | E coli | K pneumonie |
|------------------|--------|-------------|
| Ampicilina | 0,77 | 0,71 |
| ampisulbactam | 0,87 | 0,86 |
| Pipe tazobactam | 0,59 | 0,64 |
| Cefazolina | 0,74 | 0,65 |
| Cefoxitina | 0,88 | 0,80 |
| Cefotaxima | 0,82 | 0,81 |
| Ceftazidima | 0,73 | 0,71 |
| Cefepime | 0,50 | 0,50 |
| Imipenem | 1 | 1 |
| Meropenem | 1 | 1 |
| Amikacina | 1 | 1 |
| Gentamicina | 0,90 | 0,85 |
| Acidonalidixico | 0,79 | 0,75 |
| Ciprofloxacino | 0,83 | 0,76 |
| Nitrofurantoina | 0,60 | 0,52 |
| Trimetropinsulfa | 0,88 | 0,84 |

La relación de sensibilidad antibiótica para *E coli* son: para ampicilina del 77%, ampicilina sulbactam del 87%, piperacilina- tazobactam del 59%, cefazolina del 74%, cefoxitina del 88%, cefotaxima del 82%, ceftazidima del 73%, cefepime del 50%, imipenem, meropenem y amikacina del 100%, gentamicina del 90%, ácido nalidixico del 79%, ciprofloxacina del 83%, nitrofurantoina del 60% y trimetropimsulfametoxazol del 88%.

La relación de sensibilidad antibiótica para *K pneumonie* son: para ampicilina del 71%, ampicilina sulbactam del 86%, piperacilina- tazobactam del 64%, cefazolina del 65%, cefoxitina del 80%, cefotaxima del 81%, ceftazidima del 71%, cefepime del 50%, imipenem, meropenem y amikacina del 100%, gentamicina del 85%, ácido nalidixico del 75%, ciprofloxacina del 76%, nitrofurantoina del 52% y trimetropimsulfametoxazol del 84%.

Una vez realizadas las pruebas de identificación del germen se compararon los hallazgos de ambas pruebas diagnósticas.

Tabla 26. Tabla 2x2 comparando la identificación del germen con el VITEK-2 comparado con el urocultivo (patrón de oro)

| VITEK-2 | Urocultivo | |
|---------|------------|-----|
| | + | - |
| + | 66 | 21 |
| - | 13 | 580 |

Sensibilidad = 83.5%

Especificidad = 96.5%

VPP= 75.8%

VPN =97.8%

El urocultivo, actualmente el patrón de oro muestra una sensibilidad de 95% y especificidad de 85%, mientras que la técnica alternativa muestra una sensibilidad de 83.5% y especificidad de 96.5. Esta mayor especificidad permite un resultado más confiable en el momento de tomar una conducta clínica para el inicio de manejo antibiótico. Igualmente el VPP de la técnica alternativa es 75.8% y VPN 97.8%, los cuales son menores que el urocultivo convencional que tiene un VPP del 90% y un VPN del 98%, cuando la muestra de orina es tomada por sonda y el recuento de UFC es >100.000, parámetros que no se analizaron en este estudio.

15. Conclusiones

- Actualmente la prueba patrón de oro para diagnóstico de ITU es el urocultivo, una prueba que reporta entre 24- 72 horas para un resultado confiable.
- La nefelometría laser disminuye el tiempo de identificación de crecimiento bacteriano a 4 horas.
- El paso directo de la muestra Uro4-system al VITEK-2 es una prueba que pretende disminuir el tiempo de identificación de germen y su sensibilidad antibiótica, sin costos adicionales (obviando los costos del medio solido).
- La variación a la técnica tiene la ventaja que permite un reporte de urocultivo confiable en un tiempo mucho menor al urocultivo convencional.
- La variación a la técnica descrita tiene una buena confiabilidad en cuanto a sensibilidad antibiótica, aun cuando la identificación del germen no se logró o fue errónea, principalmente para enterobacterias como *E coli* y *K pneumonie*.
- Ambas pruebas diagnósticas presentan un resultado favorable, en términos de identificación de germen como de resultado de antibiograma.
- El principal germen patógeno causante de infección urinaria es *E. coli* seguido de *K. pneumonie*, que corresponden a mas del 90% de los casos.
- Las cefalosporinas de primera generación, específicamente cefazolina que es uno de los antibióticos más usados en infección urinaria presenta una sensibilidad antibiótica para *E coli* baja de 54,7%, con sensibilidad antibiótica intermedia del 26% y resistencia de 19.3%.

16. Discusión

La infección de vías urinarias en pediatría es una causa de consulta frecuente, tanto en el servicio de consulta externa como en el servicio de urgencias, con comorbilidades a corto y a largo plazo considerables como son sepsis, choque séptico y muerte, hipertensión arterial en edad adulta, enfermedad renal crónica. El fácil acceso a servicios de salud ha permitido brindar un diagnóstico y tratamiento más oportuno, disminuyendo la morbilidad de forma significativa; sin embargo a pesar de nuevas técnicas de diagnósticos de infección urinaria como los diferentes parámetros en el uroanálisis⁽²⁾⁽⁸⁾, la citometría de flujo⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾, pirosecuenciación⁽¹⁴⁾, hibridación para identificación 16S rRNA bacteriano⁽¹⁵⁾, bioluminiscencia de ATP⁽¹⁶⁾, microcalorimetría isométrica⁽¹⁷⁾ y nefelometría; ofrecen un reporte inicial de positividad de crecimiento bacteriano, quedando por un periodo de hasta 72 horas la duda en cuanto a germen causante de la infección y su sensibilidad antibiótica, lo cual obliga al clínico a iniciar un manejo antibiótico empírico con un riesgo considerable de falla terapéutica.

Actualmente la herramienta más importante para la elección del antimicrobiano es el antibiograma, el cual es reportado después de completar el crecimiento bacteriano, la identificación del germen y sensibilidad antibiótica por el VITEK2 con un mínimo tiempo de duración de 24 horas. El hecho que exista una prueba que obvie el medio de cultivo sólido y que permita disminuir el tiempo para obtener un resultado mejora la calidad del diagnóstico permitiendo una elección del antibiótico más objetivo y enfocado al patógeno causante de la infección de una forma más temprana. Nosotros procesamos

95 muestras de orina reportadas como positivas para crecimiento bacteriano por elURO4-System paso directo al método convencional en medio sólido y una variante, con paso directo del caldo de cultivo de del URO4-System al VITEK2, obviando el cultivo en medio sólido; con el presente estudio se evidencia que la modificación en la técnica presenta una sensibilidad alta del 83.5% al igual que una especificidad de 96,5%, tanto en la identificación del germen como en el análisis de antibiograma con un VPP de 75.8% y un VPN de 97.8%. El estudio realizado por ArzuIlki y Pinar Bekdemir⁽¹⁸⁾, el cual es similar al actual mostro una concordancia mayor al 90%, hallazgos similares al nuestro. Otro estudio realizado por Roveta y colaboradores mostro una concordancia mayor al 90% con respecto a sensibilidad antibiótica en 1590 muestras de orina positivas para gram negativos, con una técnica que utiliza la nefelometría para ver crecimiento bacteriano bajo ciertas concentraciones de un antibiótico específico, reportando sensibilidad o resistencia si hay crecimiento bacteriano⁽³⁰⁾.

Al comparar los antibiogramas de ambas pruebas con los gérmenes identificados correctamente y los identificados incorrectamente la correlación no es tan alta, si se toman todos los patógenos reportados, pero si se hace entre los patógenos más frecuentes (*E.coli* y *Klebsiella*), que son más del 90%, la correlación es mucho mayor. Los carbapenem y la amikacina fueron los únicos antibióticos que no mostraron error respecto a sensibilidad antibiótica, otros antibióticos frecuentemente usados para manejo de infección urinaria como nitrofurantoina, ácidonalidixico, trimetropinsulfametoxazol, cefalexina, mostraron una relación alta cuando la identificación del germen se realizó de forma correcta e incluso cuando se hizo de forma incorrecta, caso contrario cuando no se logró identificación del germen. La variación a

la técnica obviando el cultivo en medio sólido puede ser utilizada para identificación y sensibilidad antibiótica en infección urinaria principalmente para enterobacterias como *E coli* y *K pneumonie*, disminuyendo el tiempo de reporte definitivo de 24 a 72 horas, hasta 7 a 11 horas⁽¹⁸⁾.

Los agentes etiológicos más frecuentes de infección urinaria en este estudio son las enterobacterias como *E coli* y *K pneumonie*, siendo más del 90%, concordante con lo descrito en la literatura⁽⁹⁾⁽²⁾⁽⁵⁾. Otros agentes pueden ser causantes de infección urinaria, pero en mucha menor proporción sin cambiar complicaciones o pronóstico⁽⁹⁾. La *E coli* mostró resistencia elevada a las penicilinas incluidas las penicilinas con inhibidores de betalactamas y resistencia considerable a antibióticos de uso oral para manejo de primera línea como cefalexina, trimetropinsulfametoxazol y ácido nalidixico, siendo cercano al 50%. Sin embargo los datos anteriores pueden ser secundarios a que los pacientes relacionados en este estudio son de una alta complejidad, generalmente de manejo crónico antibiótico, bien sea para tratamiento o profilaxis, que facilitaría una alta resistencia antimicrobiana. Las cefalosporinas de segunda y de tercera generación muestran una buena sensibilidad, permitiendo un uso de estas con mayor confiabilidad.

Una de las fortalezas de este estudio es la institución donde se realizó, la cual es de cuarto nivel de complejidad, contando con personal altamente capacitado y equipos de última tecnología adecuadamente utilizados y una amplia variedad de etiologías en los pacientes pediátricos ingresados.

Una de nuestras falencias es la posibilidad de realizar ambas pruebas con una muestra más grande que permitan realizar un estudio de mayores proporciones con una confiabilidad mayor.

Se propone el uso de la técnica alternativa de un modo más amplio para establecer en el paciente pediátrico que cursa con infección de vías urinarias complicada un tratamiento específico más oportuno, disminuyendo el riesgo de complicaciones mediatas y secuelas.

Nosotros recomendamos realizar la variación en la técnica propuesta para pacientes a los cuales el inicio de un manejo antibiótico más temprano y específico sea de vital importancia, como es el caso de los pacientes con sepsis de origen urinario, post operatorio reciente de vía urinaria, pacientes inmunocomprometidos o trasplantados renales, con el fin controlar tempranamente la infección y disminuir las posibles complicaciones.

17. Bibliografía

1. Finnell SME, Carroll AE, Downs SM. Technical Report--Diagnosis and Management of an Initial UTI in Febrile Infants and Young Children. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Aug 28 [cited 2011 Sep 8]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873694>
2. Village EG. Urinary Tract Infection: Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of the Initial UTI in Febrile Infants and Children 2 to 24 Months. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Aug 28 [cited 2011 Sep 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873693>
3. García MCG, Gancedo MCH. Infección urinaria aguda y recurrente. *Pediatría Integral*. 2005;5:317–24.
4. Shah G, Upadhyay J. Controversies in the diagnosis and management of urinary tract infections in children. *Paediatric drugs* [Internet]. 2005 Jan;7(6):339–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16356021>
5. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2011 Jul 21;365(3):239–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21774712>
6. Zorc JJ, Levine D a, Platt SL, Dayan PS, Macias CG, Krief W, et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics* [Internet]. 2005 Sep [cited 2011 Aug 14];116(3):644–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140703>
7. Sangrador CO. Manejo diagnóstico y terapéutico de las infecciones del tracto urinario en la infancia. 2008;6:39–64.
8. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Turner RM, Hodson E, Craig JC. Absolute and relative accuracy of rapid urine tests for urinary tract infection in children : a meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;10(4):240–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70031-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70031-1)
9. Chávez-valencia V, Arce-salinas SGCA. Patrones de resistencia antimicrobiana y etiología en infecciones urinarias no complicadas. 2010;146(4):269–73.
10. Lara A, Bautista MF, Luna JDD, Polo P, Miranda C, Gutie J, et al. Performance of the Sysmex UF1000i system in screening for significant bacteriuria before quantitative culture of aerobic / facultative fast-growth bacteria in a reference hospital. 2012;609–14.
11. Jiang T, Chen P, Ouyang J, Zhang S, Cai DAN. Urine particles analysis : Performance evaluation of Sysmex UF-1000i and comparison among urine flow

- cytometer , dipstick , and visual microscopic examination. 2011;(February 2010):30–7.
12. Broeren MAC, Bahçeci S, Vader HL, Arents NLA, Bahc S. Screening for Urinary Tract Infection with the Sysmex UF-1000i Urine Flow Cytometer Screening for Urinary Tract Infection with the Sysmex UF-1000i Urine Flow Cytometer . 2011;49(3).
 13. Breteler KBK, Rentenaar ROBJ, Verkaart G, Sturm PDJ. Performance and clinical significance of direct antimicrobial susceptibility testing on urine from hospitalized patients. 2011;31(January):771–6.
 14. Lu J, Yu R, Yan Y, Zhang J, Ren X. Use of Pyromark Q96 ID pyrosequencing system in identifying bacterial pathogen directly with urine specimens for diagnosis of urinary tract infections. *Journal of Microbiological Methods* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011;86(1):78–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2011.03.016>
 15. Mach KE, Mohan R, Baron EJ, Shih M, Gau V, Wong PK, et al. A Biosensor Platform for Rapid Antimicrobial Susceptibility Testing Directly From Clinical Samples. *JURO* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;185(1):148–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2010.09.022>
 16. Ivanc V, Mastali M, Percy N, Gornbein J, Babbitt JT, Li Y, et al. Rapid Antimicrobial Susceptibility Determination of Uropathogens in Clinical Urine Specimens by Use of ATP Bioluminescence . 2008;46(4):1213–9.
 17. Bonkat G, Braissant O, Widmer AF, Frei R, Rieken M, Wyler S, et al. using microcalorimetry : principle , technique and first results. 2011;0–5.
 18. Ilki A, Bekdemir P, Ulger N, Soyletir G. Rapid reporting of urine culture results : impact of the uro-quick screening system. *Analysis*. 2010;147–53.
 19. Velasco D, Gil E, García P, Microbiología S De, Hospitalario C, Canalejo J, et al. Eficacia de dos métodos semiautomáticos para la exclusión de bacteriuria. 2002;20(1):2001–3.
 20. Andrea T, Laura S, Antonietta C, Giuseppe PS, Mario C, Giorgio P. Evaluation of the Uro4 HB & LTM system for the rapid diagnosis of lower respiratory tract infections in intensive care units. *Journal of Microbiological Methods* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;81(3):235–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2010.03.013>
 21. Agostina Ronca. Evaluation of the HB&L system for the culture of prosthetic and osteoarticular origin samples. *Microbiologia medica*. 2010;25(2):102–6.
 22. Barocci S, Giacomini M, Renzi A, Palma M, Latini L, Quagliarini L, et al. HB & L System : rapid determination of antibiotic sensitivity of bacteria isolated from blood cultures . *Microbiologia (Madrid)*. 2010;25(1):60–3.

23. Kroumova V, Gobbato E, Macaluso P, Tamburelli S, Marini F, Perone M, et al. Preliminary indications for antibiotic susceptibility tests in less than six hour in positive blood cultures. *Microbiologia (Madrid)*. 2010;25(1):24–6.
24. Vesselina Kroumova, Elisa Gobbato, Paola Macaluso ST. Preliminary indications for antibiotic susceptibility tests in less than six hours in positive blood cultures. *Microbiologia medica*. 2010;21(1).
25. Vargas LJ, Vila A, Lanza A, Bonvehi P, Nazar J, Mikietuk A, et al. Utilidad del sistema VITEK en la identificación bacteriana y estudios de sensibilidad antimicrobiana R esumen. *Proteus*. 2005;39(1):19–25.
26. Bush K, Dudley MN, Hecht DW. *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically ; Approved Standard — Eighth Edition. Screening*. 2009;29(2).
27. Bush K, Dudley MN, Eliopoulos GM. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests ; Approved Standard — Tenth Edition*. 2009;29(1).
28. Rocha R, Ribeiro M, Jose M. Extended-spectrum b-lactamases of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* screened by the VITEK 2 system. *Journal of Medical Microbiology*. 2011;756–60.
29. Diz PG. Lectura crítica de un artículo sobre diagnóstico. *Guias clinicas Fisterra*. 2008;8(1):1.
30. Roveta S, Marchese A DE. Antibiotic susceptibility tests directly on urine samples using Uro-Quick, a rapid automated system. *Journal of chemotherapy*. 2006;18:12–9.