

Infección del tracto urinario: flora saprofita. Resistencia bacteriana a los antimicrobianos

OLGA LÓPEZ BARTOLOMÉ, FERNANDO DE LA TORRE Y JUAN J. PICAZO

Servicio de Microbiología Clínica.
Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid

FLORA SAPROFITA

Los microorganismos se encuentran abundantemente en el medio ambiente: aire, suelo, agua, alimentos, animales que conviven con el hombre, objetos que toca, etc. Esto hace que el organismo humano, aunque sano, tenga bacterias: es la flora saprofita o comensal normal, la cual desempeña un papel importante en la protección del huésped frente a la invasión de agentes patógenos por diversos mecanismos: interferencia, tropismo, producción de bacteriocinas, estimulación del sistema inmune.

La flora microbiana albergada por el huésped puede dividirse en dos grupos:

- 1) Flora residente normal, hallada de forma habitual y que, si es destruida, es reemplazada rápidamente por otra.
- 2) Flora transitoria, que puede colonizar al huésped durante cierto tiempo, pero que no se establece de forma permanente.

La mayoría de los microorganismos colonizan preferentemente ciertos tejidos y otros no, debido a la existencia de receptores que permiten su fijación, es lo que se llama tropismo celular. Esta unión entre el microorganismo y el receptor depende de la presencia de una adhesina complementaria en el microorganismo.

Los receptores de las células huésped pueden variar, así se ha visto que una modificación de los tropismos celulares de la orofaringe, debida a infecciones por virus facilitaría la colonización por microorganismos gramnegativos. También las células del epitelio urinario de personas con tendencia a las

infecciones urinarias (ITU) permiten la fijación de microorganismos patógenos en mayor proporción que las células urinarias de personas sanas.

Son pocos los microorganismos que pueden considerarse como patógenos estrictos y muchos los microorganismos que forman la flora saprofita que pueden, si se les presenta la oportunidad, por disminución de las defensas del huésped debida a diferentes causas, dar lugar a una infección.

En el aparato génitourinario los órganos generalmente estériles son los riñones, próstata y vejiga. La flora comensal se encuentra en:

- *Genitales externos*: Los genitales externos suelen tener el mismo tipo de flora saprofita que la piel: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans*, enterococos, corinebacterias, micobacterias, levaduras. También puede encontrarse diferentes especies de enterobacterias y microorganismos anaerobios como *Peptococcus* spp, *Bacteroides* spp, y *Fusobacterium* spp.

- *Uretra*: En uretra anterior se encuentran en ambos sexos: *Staphylococcus* coagulasa negativo, *Staphylococcus aureus*, enterococos, corinebacterias, levaduras, micoplasmas y *Ureaplasma urealyticum*, algunas micobacterias y diversas enterobacterias. En la mujer es normal la presencia de microorganismos vaginolabiales en la parte anterior de la uretra.

- *Vagina*: En vagina la flora varía con la edad y con la fase del ciclo menstrual. El pH de la vagina humana es habitualmente ácido, mantenido por la presencia de lactobacilos que ejercen un control sobre la posible flora contaminante. La flora normal de la vagina está formada predominantemente por microorganismos anaerobios: *Peptostreptococcus* spp, *Bacteroides* spp, *Bifidobacterium* spp, *Clostridium* spp y flora aerobia semejante a la que se encuentra en genitales externos, además de estreptococos del grupo B, *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis*, *Moraxella* spp. y *Acinetobacter* spp¹. La colonización vesical se produce por la adhesión del microorganismo al epitelio, se reproduce y se elimina por la orina, sin producir lesión en los tejidos con lo que puede haber bacteriuria, pero sin sintomatología. Cuando el microorganismo produce mediante diferentes factores patogénicos daño tisular, se produce una infección que cursa con sintomatología que suele ir acompañada de movilización de leucocitos y producción de piuria. En las mujeres se ha observado que el riesgo de padecer infecciones urinarias puede estar relacionado con una disminución de lactobacilos y un aumento del pH vaginal, por lo que parece que la presencia de lactobacilos puede tener un papel importante en la prevención de infección urinaria en mujeres. El mecanismo de acción parece ser doble, por un lado, interfieren la adherencia al epitelio vaginal y periuretral de las bacterias causantes de la infección urinaria, y por otro, produce H₂O₂, ácido láctico y otras bacteriocinas que inhiben el crecimiento de los uropatógenos^{2,3}.

TABLA 1. Microorganismos del tracto génitourinario

<i>Acinetobacter</i> spp.	Uretra anterior y vagina	Complicación de instrumental y cirugía
<i>Bacteroides</i> spp.	Órganos genitales externos	Complicación de procedimientos quirúrgicos, especialmente en mujeres
<i>Bifidobacterium</i> spp.	Vagina	Desconocido
<i>Candida</i> spp.	Genitales externos, uretra anterior y vagina.	Candidiasis
<i>Clostridium</i> spp.	Vagina	Complicación de procedimientos quirúrgicos y aborto criminal
<i>Corynebacterium</i> spp.	Genitales externos, uretra anterior y vagina	No inequívocamente determinado
<i>Chlamydia</i> spp.	Uretra y vagina	Uretritis, cervicitis, enfermedad neonatal, linfogranuloma venéreo
<i>Enterobacteriaceae</i>	Genitales externos, uretra anterior y vagina	Pielonefritis, cistitis, bacteriuria
<i>Enterococcus</i> spp.	Genitales externos, uretra anterior y vagina	Pielonefritis, cistitis, bacteriuria
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	Genitales externos, uretra anterior y vagina	No claramente establecidos. <i>Staphylococcus saprophyticus</i> ITU en mujeres jóvenes
<i>Streptococcus viridans</i>	Genitales externos, uretra anterior y vagina	Ninguno
<i>Fusobacterium</i> spp.	Genitales externos y vagina	No inequívocamente determinado
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Uretra anterior y vagina	Vaginitis
<i>Lactobacillus</i> spp.	Vagina	Ninguno
<i>Moraxella</i> spp.	Vagina	Complicaciones postparto y postoperatorias
<i>Mycobacterium</i> spp.	Genitales externos, uretra anterior y vagina	No por microorganismos nativos
<i>Mycoplasma</i> spp.	Genitales externos, uretra anterior y vagina	Uretritis no específica (?)
<i>Neisseria</i> spp.	Genitales externos, uretra anterior y vagina	No por microorganismos nativos
<i>Peptococcus</i> spp.	Genitales externos y vagina	Postparto o complicaciones postoperatorias
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	Genitales externos y vagina	Fiebre puerperal
<i>Staphylococcus aureus</i>	Genitales externos (rara), uretra anterior y vagina	Uretritis, forunculosis
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Vagina	Diversas enfermedades del recién nacido
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Uretra anterior y vagina	Vaginitis

Infección del tracto urinario: flora saprofita.

RESISTENCIA BACTERIANA

El tracto urinario normal es capaz generalmente de resistir la infección. Las causas que aumentan la susceptibilidad a infecciones urinarias repetidas son: obstrucciones debidas a malformaciones, cálculos, hiperplasia prostática, catéteres, cirugías y desórdenes neurológicos.

Se discute si las infecciones del tracto urinario (ITU) ocurren frecuentemente en ciertas personas debido a especiales factores del huésped, debido a cambios en la resistencia de éste, después del primer episodio infeccioso. El déficit de la resistencia en pacientes con infecciones recurrentes puede deberse a la colonización inicial del tracto urinario y a la respuesta inmune de éste. Así las mujeres predispuestas a ITU son frecuentemente portadoras de enterobacterias y las células epiteliales de estas mujeres tienen más receptores para bacterias uropatógenas que las células epiteliales de personas sanas. La inmunidad específica está también considerada como un mecanismo de defensa en el tracto urinario: episodios de infecciones del tracto urinario, especialmente pielonefritis agudas, van acompañadas por una respuesta de inmunidad local y sistémica. Sin embargo pacientes con inmunodeficiencia celular o humoral conocida, raramente tienen infecciones recurrentes del tracto urinario, por lo que el papel protector de la inmunidad específica está discutida. Recientemente varios autores han estudiado el papel de la inflamación en la resistencia del tracto urinario a la infección, la respuesta inflamatoria en ITU incluye la secreción de citoquinas y presencia de polimorfonucleares en orina. Es posible que la susceptibilidad a ITU, varíe según diferencias en esta respuesta inflamatoria^{4,5}.

La adhesión bacteriana y la expresión de fimbrias parece ser el mejor indicador de la virulencia bacteriana para ITU y se han relacionado estos factores de virulencia con la resistencia a algunos antibióticos. La información sobre mecanismo moleculares de la virulencia de las bacterias en ITU dará las bases del mecanismo de resistencia del huésped.

El tratamiento antimicrobiano tiene como objetivo eliminar las bacterias del tracto urinario. Para ello se debe elegir el fármaco que reúna las características más adecuadas, teniendo en cuenta su coste, toxicidad, eliminación por vía renal, espectro de acción y resistencia bacteriana. Esta última es la principal causa de los fracasos terapéuticos.

Cuando se produce un fallo del tratamiento debido a la resistencia de las bacterias implicadas, éstos fracasos se pueden atribuir a cuatro razones⁶.

- Resistencia intrínseca del microorganismo causante de la infección.
- Aparición de resistencia durante el tratamiento.
- Superinfección por una nueva bacteria resistente.
- Selección de una bacteria resistente en el curso del tratamiento de una infección mixta.

TABLA 2. Hospital Clínico San Carlos. Porcentaje de resistencia de enterococos aislados de orina (1996-1997)

	AMPI	AMPI + SULBAC	AMIKA	GENTA	CIPRO	SXT	FOSTO	VANCO
<i>F. faecalis</i>	2,8	0	93,3	72,4	65	15	8,3	0,8
<i>E. faecium</i>	95	91	99,6	82	89	82	49,7	2,7
<i>E. durans</i>	7,5	7,5	88	71,6	68,5	25	9,5	0

TABLA 3. Hospital Clínico San Carlos. Porcentaje de resistencia de estafilococos aislados de orina (1996-1997)

	AMPI	AMPI + SULBAC	AMIKA	GENTA	CIPRO	SXT	FOSFO	VANCO	ERITRO	OXA
<i>Staphylococcus aureus</i>	95	49	19	54	57	4,6	2,3	0	57	58
<i>Staphylococcus Coagulasa neg.</i>	88	50	22	40	54	38	19	0	60	49

Tabla 4. Hospital Clínico San Carlos. Porcentajes de resistencia de *Escherichia coli* aislados de orina (1996-1997)

ANTIMICROBIANO	% RESISTENCIA
Ampicilina	62,6
Ampic/Sulbactam	37,6
Cotrimoxazol	42,5
Ciprofloxacino	28,7
Gentamicina	10,7
Amicacina	0,3
Cefotaxima	0,5
Fosfomicina	1,2
Nitrofurantoína	7,4

TABLA 5. Hospital Clínico San Carlos. Porcentajes de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* aislados de orina (1996-97)

ANTIMICROBIANO	% RESISTENCIA
Ticarcilina	8,8
Piperacilina	8
Imipenem	4,9
Ciprofloxacino	26,5
Gentamicina	15,8
Amicacina	1,5
Ceftazidima	5,1
Fosfomicina	29

La reinfección con una nueva bacteria resistente es a menudo visto en ITU complicadas tratadas en hospitales, lo que suele ocurrir de una a dos semanas después del tratamiento y poco común que ocurra durante la administración de antibióticos, al menos que se trate de una población mixta, lo que puede ocurrir en enfermos con catéteres, donde una bacteria se encuentra en escasa cantidad mezclada con otra en mayor proporción susceptible, la cual es erradicada.

Las ITU producidas por cocos grampositivos van siendo cada vez mas frecuentes sobre todo como infección nosocomial. Recientes estudios han sugerido que estos microorganismos pueden ser adquiridos por infección cruzada de otros pacientes hospitalizados, estando facilitado por factores de riesgo como cirugías, sondajes, administración previa de antibióticos de amplio espectro, sobre todo cefalosporinas.

La prevalencia de ITU por cocos grampositivos varía de unos estudios a otros entre 5-25%, dependiendo de la edad, sexo, distribución geográfica o si se trata de pacientes hospitalizados o ambulatorios (7). En nuestro hospital el aislamiento de cocos grampositivos en orina ha sido de 21,6%, de los cuales 16% fueron estreptococos (enterococos, estreptococos grupo viridans y *Streptococcus agalactiae*) y 5,6% *Staphylococcus* spp.

Estafilococos

Las ITU causadas por estafilococos pueden dividirse en las producidas por *Staphylococcus saprophyticus*, por *Staphylococcus aureus* y por otras especies de *Staphylococcus* coagulasa negativo predominantemente, *Staphylococcus epidermidis*.

Las infecciones por *Staphylococcus saprophyticus* se caracterizan por producirse en mujeres jóvenes, sanas y sexualmente activas, dan sintomatología con disuria y hematuria y contajes inferiores a 10^5 UFC/ml. Es resistente a novobiocina y susceptible a la mayoría de antisépticos urinarios. Se han descrito fracasos terapéuticos con sulfamidas y nitrofurantoína. *Staphylococcus saprophyticus* es uniformemente resistente a ácido nalidíxico y las recaídas son raras, aunque pueden recidivar en el 10% de las pacientes.

Staphylococcus coagulasa negativo causa pocas veces ITU. La mayoría de los casos se trata de contaminaciones o bacteriurias asintomáticas y ocurren en pacientes hospitalizados, así como los que han sufrido maniobras exploratorias, cirugías recientes, sondas permanentes, etc. El más frecuente es *Staphylococcus epidermidis* y produce ITU clínicamente significativas sólo en un 10% de los casos.

Staphylococcus coagulasa negativa es resistente a múltiples antibióticos, con un porcentaje de resistencias a meticilina semejante a *Staphylococcus aureus*, debiéndose considerar con resistencia cruzada a todos los antibióticos betalactámicos. En nuestro hospital más del 50% de *Staphylococcus coagulasa* negativa son también muy resistentes a eritromicina y clindamicina. La combinación de sulfametoxazol-trimetoprim ha sido activa en el pasado frente a más del 80% de cepas de *Staphylococcus epidermidis*, pero su resistencia ha aumentado entre *Staphylococcus coagulasa* negativa. La resistencia a gentamicina (40%) es elevada y menor la de amicacina (22%). Hay muchos trabajos donde se estudia la sensibilidad in vitro a fluorquinolonas, pero pocos los datos clínicos sobre su eficacia, además las fluorquinolonas desarrollarán rápidamente resistencias entre *Staphylococcus coagulasa* negativa que colonizan la flora de la piel en pacientes que reciben estas drogas. La resistencia a ciprofloxacino es mayor del 50% y la fosfocina trometamol menor del 20%.

Staphylococcus coagulasa negativa son muy sensibles a vancomicina, teicoplanina y rifampicina⁸. Por otra parte y debido a su multiresistencia, cuando es necesario hacer un tratamiento, se debe realizar un antibiograma para conocer la susceptibilidad del microorganismo.

Staphylococcus aureus también se ha encontrado en la orina con contajes superiores a 10^5 UFC/ml., aunque su patogénesis es desconocida. La incidencia es mayor en enfermos hospitalizados teniendo gran importancia la transmisión cruzada de un paciente a otro. En nuestro hospital los aislamientos de *Staphylococcus aureus* han sido de 1,5% del total de cultivos de orinas con un 50% resistentes a meticilina (SAMR). *Staphylococcus aureus* es resistente a penicilina y ampicilina en el 100% de las cepas y a ampicilina + sulbactam y cefalosporinas del 50%. El 61% de las cepas fueron resistentes a ciprofloxacino y a los aminoglucósidos, 19% a amicacina y 54% a gentamicina. La resistencia es baja para SXT (5%) y fosfomicina (2,3%). No se han encontrado cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina y teicoplanina.

Enterococos y Streptococos

Aunque la infección urinaria por enterococos es habitual, es importante conocer el grupo de población en que esta infección ocurre con más frecuencia. Las ITU por enterococos en mujeres sin anomalías estructurales es alrededor del 2-3%. Este porcentaje es superior durante el embarazo y en las mujeres que están tomando antibióticos profilácticos a los que son resistentes los enterococos como SXT. En las personas ancianas los enterococos se encuentran en bacteriurias asintomáticas en menos del 1% en las mujeres y 4% en hombres. Cuando se trata de pacientes hospitalizados, sondados, los enterococos son el segundo o tercer microorganismo aislado con más frecuencia, relacionándolo también con el empleo de antibióticos de amplio espectro. A pesar de la alta incidencia de infecciones urinarias en estos pacientes el porcentaje de sepsis es bajo⁸.

E. faecalis es la especie que se aísla con mayor frecuencia, seguida de *E. faecium* y *E. durans*. Aunque puede considerarse una infección endógena, relacionada con la flora intestinal del paciente, la infección nosocomial parece debida a la propagación cruzada entre los enfermos. La incidencia de ITU por *Streptococcus* grupo *viridans* y *S. agalactiae* es mucho menor.

La sensibilidad a los antibióticos entre los enterococos y otros estreptococos es muy diferente. *S. agalactiae* y *Streptococcus* grupo *viridans* son muy sensibles a todos los betalactámicos y, aunque los estreptococos tienen una resistencia de bajo nivel a los aminoglucósidos, se ha demostrado sinergismo con la penicilina y ampicilina; sin embargo, esta combinación no está indicada para ITU. Alternativas de tratamiento para los estreptococos serían SXT y nitrofurantoína. Las nuevas quinolonas tienen una moderada actividad in vitro, pero son escasos los trabajos que han evaluado su eficacia.

La resistencia de los enterococos a los antibióticos puede ser intrínseca, de tipo cromosómico, y la presentan los betalactámicos, clindamicina, aminoglucósidos y una resistencia adquirida debido a la existencia de una mutación en el ADN de la bacteria o a la adquisición de plásmidos, como clindamicina, tetraciclina, vancomicina y la producción de betalactamasas⁹.

Las cefalosporinas de amplio espectro son ineficaces frente a todas las cepas de enterococos in vitro y pueden ejercer una presión selectiva en clínica y favorecer la colonización con cepas resistentes de enterococo. Los enterococos tienen una resistencia de bajo nivel a los aminoglucósidos que se debe a una lenta penetración del antibiótico en el interior de la bacteria, aunque tienen un efecto sinérgico cuando se administra junto a inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana, como ampicilina o vancomicina. Las fluorquinolonas se han usado en el tratamiento de ITU por enterococos, pero su resistencia ha aumentado muy rápidamente (cerca del 70%). Además el uso de ciprofloxacino ha sido asociado a superinfecciones por enterococos. Es poca

la experiencia con tetraciclina, pues la facilidad para adquirir resistencia hace que su uso sea escaso. La actividad *in vitro* y *in vivo* de cotrimoxazol frente a enterococos es controvertida, este antiséptico puede ser utilizado en ITU por enterococos, aunque no hay demasiados estudios que demuestren su eficacia.

El antibiótico de elección para tratamiento de estas ITU es la ampicilina, pues el porcentaje de resistencias es bajo (2,8 %), existiendo pocas cepas productoras de betalactamasas, por lo que, en caso de resistencia a ampicilina, puede utilizarse amoxicilina + clavulánico o ampicilina + sulbactam. La resistencia de *E. faecium* a ampicilina es muy alta (95%), no estando asociada a la producción de betalactamasa. No se sabe si tales cepas representan ejemplos extremos de la mayor resistencia característica de *E. faecium*, siendo tales cepas seleccionadas en los hospitales entre los enterococos más susceptibles, o si representan ejemplos de resistencia adquirida.

Los enterococos son bastantes sensibles a fosfomicina y nitrofurantoína y pueden tenerse en consideración en las infecciones del tracto urinario bajo. Los enterococos son asimismo muy sensibles a vancomicina y teicoplanina y, aunque se han descrito desde 1988 cepas resistentes, su porcentaje está entre 1-2%. La resistencia se debe a genes de localización plasmídica y pueden transferirse a otros estreptococos. Hay una resistencia de bajo nivel que se caracteriza porque la cepa es sensible a teicoplanina y de alto nivel (CMI > 256 mg./ml.) en las que son resistentes a los dos antibióticos. Ambas se producen por la síntesis de una proteína de membrana que podía actuar protegiendo o modificando el residuo terminal N Acyl-D-Alanyl-D-Alanina.

Otro microorganismo grampositivo que produce ITU es *Corynebacterium urealyticum*, principalmente en pacientes con infecciones nosocomiales, seguidos a manipulaciones urológicas, trasplantes renales y terapia con antibióticos. *C. urealyticum* es ureasa positivo y actúa sobre la urea, dando lugar a amonio, con la consiguiente alcalinización de la orina que puede dar lugar a la formación de cristales de estruvita. *C. urealyticum* es resistente a la mayoría de los antibióticos. La resistencia a aminoglucósidos es del 97% y a algunas fluorquinolonas hasta el 90%. Sin embargo todas las cepas son sensibles a vancomicina, droga de elección para el tratamiento de estas ITU.

Escherichia coli

La importancia de *Escherichia coli* como primer patógeno en la etiología de la ITU ha sido puesto en evidencia por todos los autores. Igualmente, se ha observado una disminución preocupante de la eficacia microbiológica y clínica de varios antimicrobianos, especialmente de ampicilina, quinolonas y

otros. Analizaremos a continuación el caso de las quinolonas a la luz de los datos más recientes.

Un aspecto interesante, que ha sido puesto en evidencia en algunos trabajos es la diferente sensibilidad a los antimicrobianos de cepas de *E. coli* obtenidas de orígenes distintos. Así, se ha indicado muy recientemente que las cepas de origen urinario presentan mayor resistencia que las de origen no urinario¹¹. En este mismo sentido, se han encontrado diferencias dependiendo de la procedencia del paciente. Así, por ejemplo, en un estudio realizado el año 1996 en el que se demostraba un total de 13,1% de resistencias a ciprofloxacino, se encontró que en las muestras obtenidas en el ambulatorio las resistencias fueron del 14,8%, en pediatría fueron del 0% y en Urología del 37,0%. La relación consumo-resistencias resulta llamativa, no encontrando resistencias en los niños, en los que el empleo de quinolonas está contraindicado, a diferencia de lo encontrado en urología¹².

Igualmente, se ha señalado que existe una relación con el sexo y con la edad; las cepas procedentes de varones mostraban mayor resistencia a ciprofloxacino que las procedentes de mujeres, encontrando una mayor resistencia a este antimicrobiano en las cepas procedentes de pacientes de mayor edad¹³. El motivo de este hallazgo no se ve con claridad, aunque es posible que las personas de mayor edad hayan podido estar más expuestas a ser tratadas con estos antimicrobianos.

La relación entre consumo de antimicrobianos y concretamente de quinolonas y el incremento en las resistencias ha sido puesto en evidencia en múltiples estudios. Así, en un estudio muy reciente¹⁴ se halla un incremento en el consumo desde 1990 a 1995 ($p < 0,05$) y un incremento simultáneo en las resistencias ($p < 0,0001$). Una vez más, el hallazgo de cepas resistentes fue más frecuente en varones y en pacientes previamente tratados con quinolonas ($p < 0,0005$).

Es indudable que en este tema quedan preguntas pendientes, algunas de ellas con respuesta difícil. Parece evidente que a pesar de la elevada concentración de algunos antimicrobianos en la orina, la presencia de resistencias debería hacernos excluir el uso del antimicrobiano en cuestión. Sin embargo, conviene recordar que en muchos casos y especialmente en atención primaria, el tratamiento de la infección es empírico, en ausencia de datos microbiológicos de resistencia; la pregunta que surge entonces es: ¿a partir de qué porcentaje de resistencias en una determinada zona debería tomarse especial precaución en el empleo de quinolonas, e incluso excluirlos de su uso empírico?. Este tema se encuentra a debate, aunque aquellas comunidades con resistencias superiores al 25% deben considerarse en situación crítica. Confirmando por otra parte la utilidad de este control en el empleo de quinolonas, hay trabajos optimistas que indican que la disminución de su uso se acompaña de disminución significativa de las resistencias¹⁵.

Otras enterobacterias

Además de *Escherichia coli*, que como se ha señalado anteriormente, es el organismo que con mayor frecuencia se aísla de infecciones urinarias, otras bacterias entéricas gramnegativas pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae* como *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Proteus mirabilis*, y en menos ocasiones *Serratia* spp, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Citrobacter* spp y *Providencia* spp, se comportan también como agentes etiológicos responsables de infecciones del tracto urinario.

Aunque estos microorganismos pueden producir infecciones en la comunidad, es en los enfermos hospitalizados y en las infecciones complicadas donde se encuentran con mayor frecuencia, ya que en estos pacientes, factores de riesgo como cateterismo de las vías urinarias, déficits neurológicos, infecciones cruzadas y exposición a bacterias multirresistentes entre otros, suelen estar incrementados.

Muchas de estas bacterias presentan resistencia intrínseca frente a Cotrimoxazol, Ampicilina y Cefalosporinas de primera generación, debido a que no poseen una diana adecuada para estos antimicrobianos. Por ello su utilización como tratamiento de estas bacterias, se encuentra restringido a aquellos casos en que las pruebas de sensibilidad determinen su eficacia.

Otros antibióticos betalactámicos como las Cefalosporinas de segunda y tercera generación muestran generalmente buena sensibilidad frente a estas bacterias por lo que son ampliamente utilizados para su tratamiento. Sin embargo estos microorganismos pueden desarrollar resistencia adquirida a antibióticos betalactámicos mediante diversos mecanismos.

Uno de ellos es de tipo cromosómico y sólo se transmite a la descendencia de las bacterias que la poseen. Actúa mediante tres mecanismos: modificando los genes que codifican las PBP o enzimas diana, alterando la permeabilidad de la bacteria por mutaciones que afectan a las porinas, o bien por una mutación que convierte a la bacteria en hiperproductora de enzimas bacterianas características de la misma¹⁶. Estas enzimas codificadas por genes cromosómicos que actúan hidrolizando el anillo betalactámico e inactivando por tanto el antibiótico, se denominan betalactamasas cromosómicas.

Otro mecanismo que lleva a la adquisición de resistencia adquirida con mayor frecuencia que los anteriores es la producción de betalactamasas plasmídicas, codificadas por genes extracromosómicos, que son capaces de actuar sobre antibióticos que no son inactivados por las betalactamasas cromosómicas. Esta es una de las causas más importantes por las que las enterobacterias adquieren resistencia a los antibióticos betalactámicos.

Este tipo de resistencia tiene especial importancia ya que además de transmitirse a la descendencia, existe el peligro de transmisión a otras especies bacterianas por adquisición del plásmido responsable de la producción de betalactamasa mediante conjugación o transducción.

En el año 1983 se produjo un hecho de gran importancia; se describió por primera vez una cepa del género *Klebsiella* que producía una betalactamasa plasmídica que presentaba resistencia a las cefalosporinas de tercera generación que resistían la acción de las betalactamasas conocidas hasta entonces. Fue la aparición de las llamadas betalactamasas de espectro ampliado (BLEA). Estas enzimas se han encontrado principalmente en cepas de *K. pneumoniae* sin conocerse la razón de éste hecho.

Sin embargo los problemas terapéuticos que puedan plantear no son preocupantes hasta ahora dada la escasa frecuencia con que han sido detectadas. Estudios realizados en nuestro país¹⁷ demuestran que las resistencias a cefalosporinas de tercera generación, se deben en la mayoría de los casos a cepas hiperproductoras de betalactamasas cromosómicas.

Los aminoglucósidos, se muestran habitualmente eficaces frente a la mayoría de éstas bacterias y se utilizan sobre todo en infecciones complicadas. No obstante, en ocasiones puede suceder que el plásmido responsable de la producción de betalactamasas de espectro ampliado, porte genes que puedan codificar alguna enzima modificante de aminoglucósidos (acetiltransferasas, fosfotransferasas o nucleotidil-transferasas) resultando en éstos casos una bacteria resistente a cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos, con los problemas terapéuticos que ello conllevaría¹⁸.

Las quinolonas, al contrario de lo que sucede con *Escherichia coli*, tienen excelente actividad frente a *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Proteus* spp y *Citrobacter* spp. La resistencia a estos antimicrobianos mediadas por plásmidos son raras y generalmente son de tipo cromosómico y se deben a mutación de la subunidad A de la girasa o a impermeabilidad de la pared bacteriana.

Bacilos gram negativos no fermentadores (Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter baumannii)

Otros bacilos gramnegativos no fermentadores, son causa de infección urinaria en enfermos hospitalizados y especialmente en recuperaciones quirúrgicas y unidades de cuidados intensivos¹⁹.

Pseudomonas aeruginosa es el más frecuentemente aislado, seguido de *Acinetobacter baumannii* que en los últimos años se ha revelado como un importante patógeno nosocomial. Infecciones causadas por *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* u otras especies son relativamente infrecuentes²⁰.

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno oportunista responsable de buen número de infecciones urinarias nosocomiales. Su capacidad para adquirir rápidamente resistencias a los antibióticos utilizados habitualmente, plantea

en ocasiones importantes problemas en el momento de instaurar una terapia antimicrobiana²¹.

Los antibióticos que se utilizan con mayor frecuencia para su tratamiento son: aminoglucósidos, ceftazidima, imipenem, ciprofloxacina y penicilinas antipseudomonas (ticarcilina y piperacilina). Estos antibióticos que en el momento de comenzar a utilizarse tenían una excelente actividad frente a este microorganismo, pronto empezaron a presentar resistencias que en el momento actual en nuestro medio alcanzan porcentajes importantes sobre todo en Gentamicina y Ciprofloxacino.

Fosfomicina es un antibiótico de amplio espectro, que actúa sobre las bacterias sensibles inhibiendo la síntesis de la pared celular. Algunas cepas tienen actividad «in vitro» frente a *Pseudomonas aeruginosa*²², por lo que podría utilizarse en infecciones urinarias producidas por ésta bacteria, pero hay que tener en cuenta que puede crear resistencias en uno o varios escalones.

Pseudomonas aeruginosa presenta resistencia intrínseca a algunos betalactámicos debido a que su membrana es poco permeable y a la producción de una betalactamasa cromosómica. Una betalactamasa plasmídica es la responsable de la resistencia a Ticarcilina y Piperacilina y otra betalactamasa de espectro ampliado que se detectó en 1988, confiere resistencia a imipenem, meropenem y ceftazidima.

Acinetobacter spp es una bacilo gramnegativo no fermentador que se encuentra habitualmente en la tierra y en el agua como saprofito. En ocasiones, se puede aislar de individuos sanos, en los que se encuentra como comensal principalmente en la piel o en la faringe.

Sin embargo *Acinetobacter baumannii*, en los últimos años aparece como un patógeno oportunista involucrado en infecciones nosocomiales con la característica de presentar múltiples resistencias frente a los antimicrobianos²³. La capacidad de éstos microorganismos para hacerse resistentes a gran número de antibióticos, debe tenerse en cuenta para evitar su diseminación en el hospital, dando lugar a infecciones de difícil tratamiento.

Los antibióticos que tienen menos resistencias frente a este microorganismo son los carbapenems y ampicilina/sulbactam. Otros antimicrobianos como ceftazidima o aminoglucósidos son menos activos (24).

BIBLIOGRAFÍA

1. ISENBERG, H. D.; D'AMATO R. F. Manual of Clinical Microbiology, Cap. IV. Fourth Edition, 1987, Am. Soc. Microbiol, Washington D.C.
2. ANDREU, A.: Infecciones urinarias: aspectos puntuales. *Enf Inf Microbiol Clin* 1995; 13: 527-531.
3. KLEBANOFF, S. J.; HILLIER, S. L.; ESCHENBACH, D. A., WALTERSDORPH, A. M.: CON-

- trol of the microbial flora of the vagina by H₂O₂ generating lactobacilli. *J Inf Dis* 1991; 164: 94-100.
4. SVANBORG, C.: Resistance to urinary tract infection. *N Engl J Med* 1993; 329: 802-803.
 5. HEDGES, S.; SVANBORG, C.: Urinary infection: Microbiology, pathogenesis and host response. *Current Opinion Inf Dis* 1995; 8: 39-42.
 6. SLACK, R.: Review of bacterial resistance-a challenge to the treatment of urinary infection. *J Antimicrob Chemoter* 1984; 13 (Suppl B): 1-7
 7. BACHELLER, C. D.; BERNSTEIN J. M.: Urinary tract infection. *Med Clin North Am* 1997; 81: 719-729.
 8. RUPP, M. E., ARCHER G. L.: Coagulase-negative Staphylococci: Pathogenesis associated with medical progress. *Clin Inf Dis* 1994; 19: 231-245.
 9. MYSHER, D. M.: Principles and Practice of Infection Diseases, 1990.
 10. FLEMINGHAM, D.; WILSON, A. P.; Quintana, A. I., Grüneberg, R. N.: Enterococcus species in urinary tract infection. *Clin Inf Dis* 1992; 15: 295-301.
 11. LÓPEZ DE GOICOECHEA, M. J., ECHEVERRÍA, M. J., AYARZA, R. *et. al.*: Resistencia a quinolonas en cepas de *Escherichia coli*. VII Reunión SEIMC, Madrid, 1997.
 12. GÓMEZ GARCÉS, J. L.: *Escherichia coli*: resistencia a quinolonas e infección urinaria. VII Reunión SEIMC, Madrid, 1997.
 13. GIMÉNEZ, M. J.: Gobernado M. Resistencia de *E. coli* uropatógeno a fluorquinolonas. Influencia de la edad y el sexo. VII Reunión SEIMC. Madrid, 1997.
 14. ENA, J.; López Perezagua, M. M.; Martínez Peinado, C. *et. al.*: Aparición de resistencia a ciprofloxacino en *Escherichia coli* tras la utilización progresiva de quinolonas. Un estudio de 6 años. VII Reunión SEIMC, Madrid, 1997.
 15. MIKELSAAR, M.; TURI, M.; KIRSBERG, E. *et. al.*: Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* during ten years in pacientes with UTI and in intestine of helathy persons in Estonia. 37th. ICAAC, Toronto, 1997.
 16. SEGURA, C., ROY, C.: Las betalactamasas como factores de resistencia a los antibióticos betalactámicos. *Medicine* 1986; 71: 2993-3002
 17. FERNÁNDEZ DE ARÁNGUIZ, A.: Nuevas betalactamasas de amplio espectro. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1992; 10: 13-15.
 18. BAUERFEIND, A.: Perspectives of betalactamases inhibitors in therapy of infections caused by *Escherichia coli* or *Klebsiella* with plasmidic resistance to the third generation cephalosporins. *Infection* 1990; 18: 48-52.
 19. SPENCER, R. C.: Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 281-285.
 20. FASS, R. J., Barnishan J, Solomon MC, Ayers L.W. In vitro activities of quinolones, betalactams, tobramycin and trimethoprim-sulfamethoxazole against nonfermentative Gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemoter* 1996; 40: 1412-1418.
 21. LÓPEZ-YESTE, M. L.; TIRADO, M.; REIG, R.; ROY, C.: Sensibilidad a los antibióticos de *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Esp Quimioterap* 1992; 5: 137-141.
 22. GARCÍA-RODRIGUEZ, J. A.; GARCÍA SÁNCHEZ, J. E.; MUÑOZ BELLIDO, J. L.; GARCÍA SÁNCHEZ, E.; FRESNADILLO MARTÍNEZ, M. J.; GARCÍA GARCÍA, M. I.: In vitro activity of fosfomicin trometamol against urinary tract pathogens. *Rev Esp Quimioter* 1994; 7: 123-130.
 23. BERGOGNE-BEREZIN, E.: *Acinetobacter* spp., saprophytic organisms of increasing

- pathogenic importance. *Int J Med Microbiol Virol Parasitol Infect Dis* 1994; 4: 389-405.
24. GARCÍA ARATA, M. I.; ALARCÓN, T.; LÓPEZ-BREA, M.: Emergence of resistant isolates of *Acinetobacter calcoaceticus*-*A. baumannii* complex in a Spanish hospital over a five-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 512-515.