

## ANTIBIOGRAMAS EN UROCULTIVOS

DR. HÉCTOR MENA SOLERA\*

RENÉ VICARIOLI CORRADI\*\*

El tratamiento de las sepsis urinarias debe hacerse desde un inicio con los antibióticos y antisépticos urinarios de mayor especificidad y eficacia posibles, sin embargo para ello es necesario disponer de un antibiograma que requiere un mínimo de 72 a 96 horas para ser reportado por cualquier laboratorio.

La sensibilidad de los distintos piógenos patógenos para las vías urinarias varía, no sólo de una zona geográfica a otra, sino también entre las áreas de atracción de cada centro hospitalario; debido a esto los estudios de sensibilidad realizados en un centro específico tienen poco valor para ser generalizados y por ello cada hospital debe contar con su propio análisis de sensibilidad. Servirá para poder administrar durante las primeras 24 horas el medicamento estadísticamente más efectivo para cualquier tipo de piógeno y durante las 48 a 72 horas siguientes basándose en la tinción de gram y de nuevo en las mejores combinaciones estadísticas en relación al piógeno y al tipo de paciente infectado.

### MATERIAL Y METODOS:

Se ha estudiado la sensibilidad de 569 piógenos aislados en urocultivos realizados en el Hospital San Juan de Dios (HSJD) durante el período de dos años comprendido entre enero 1966 y diciembre 1967. Todos los piógenos fueron aislados de cultivos con un recuento de colonias de más de 100.000 por cc. y todas las muestras de orina para el cultivo fueron tomadas con técnica y *por cateterismo vesical* con las medidas de asepsia usuales, asegurándose así que todas las bacterias aisladas venían del tracto urinario o riñón (1).

Se aislaron 10 especies de bacterias que se probaron contra 19 antibióticos y antisépticos urinarios.

Las muestras se sembraron en medio de tioglicolato y simultáneamente se hizo la dilución para el recuento de colonias de 1/1000, sembrándolas en agar base para su recuento 24 horas después. A las 24 horas a las colonias cultivadas en el tioglicolato se les hizo una tinción de gram y fueron resembradas en medios de agar sangre, Staphilococcus 110, eosina azul de metileno y streptosel;

---

\* Sección de Medicina, Hospital San Juan de Dios.

\*\* Sección de Microbiología, Laboratorio Clínico, Hospital San Juan de Dios.

a las 24 horas a las colonias cultivadas en medios se les sometió al siguiente proceso: a los *staphylococcus* se les hizo prueba de la coagulasa, a los *stoeptococcus* prueba de hemólisis y de nuevo tinción de gram y a los gram negativos se les clasificó según el esquema de Schaub (2) en los siguientes medios: motilidad, indol, rojo metilo, Voges-Proskauer, Simmons citrato y urea, incubándolos por 48 horas y en TSI (triple sugar iron), y LIA (lisine iron agar) por 24 horas. Simultáneamente al proceso de identificación, de los cultivos de 48 horas se montó la prueba de sensibilidad para antibióticos en agar base usándose discos internacionales fabricados por la BBL (Baltimore Biological Laboratories) de concentración máxima. Una zona sin crecimiento de menos de 7 mm. de diámetro se consideró resistente y mayor de ese diámetro sensible, con lectura a las 24 horas.

Las bacterias fueron divididas según el tipo de pacientes en que se aislaron. Se hicieron en forma arbitraria 6 grupos con el fin de saber si existía alguna diferencia de sensibilidad en relación al asiento clínico de la sepsis urinaria. Los grupos fueron los siguientes:

1. Agudos: pacientes con sepsis urinarias agudas sin datos documentados de enfermedad urológica o diabetes.
2. Crónicos: pacientes con sepsis urinarias crónicas de meses o años de evolución, con o sin reinfecciones repetidas, relacionados o no con enfermedad sistemática pero sin diabetes o padecimiento urológico.
3. Diabéticos: pacientes diabéticos con sepsis urinaria aguda o crónica.
4. Urológicos: pacientes con problemas urológicos de fondo a su sepsis urinaria, tales como: instrumentación urológica, prostatismo, prostatectomía, cistostomía, cáncer de vejiga o útero, estrechez uretral, hidronefrosis, post-panhisterectomía, vejiga atónica, sonda de Foley en pacientes parapléjicos, etc.
5. Debilitados: pacientes seniles, cancerosos, accidentes vasculo-cerebrales, demenciados, etc.
6. No clasificados: incluye pacientes portadores de glomerulonefritis crónica, nefritis lúpica, nefrosis o pacientes en los que no se pudieron revisar los expedientes clínicos.

## RESULTADOS:

La incidencia de las bacterias patógenas aisladas se muestra en el gráfico N° 1.

Los estudios realizados con 19 antibióticos y antisépticos urinarios se exponen en los cuadros N° 1 y 2. Se han excluido cuatro antibióticos por su infrecuencia de uso clínico, éstos son: la penicilina que alcanzó un porcentaje de sensibilidad de 3.6% para todos los piógenos, siendo fundamentalmente esta sensibilidad a costa de los gram positivos donde alcanzó un 40% de efectividad. Los antibióticos nefrotóxicos (3) de uso heroico fueron la polimixina B con una sensibilidad para todos los piógenos de 24%, seguida de la neomicina con una sensibilidad de 8.2% y la bacitracina con una sensibilidad de 3.7%.

Del resto de los 15 antibióticos resultó el mandelato de metenammina (Mandelamine) el más sensible para cualquier tipo de germen con un 89% de efectividad. Siguieron por su orden el ácido nalidíxico (Wintomylon) con 51%, la nitrofurantoína (Furadantina) con 47.5%, kanamicina (Kantrex) con 33% y cloramfenicol con 26%. Fuera de este grupo considerado como el de mejor eficacia en las infecciones de las vías urinarias alcanzaron porcentajes significativos de sensibilidad la tetraciclina con 17%, la oxitetraciclina (Terramicina) con 16%, ampicilina (Pentrexyl, Binotal) con 16%, lincomicina (Lincocín) con 16% y colistín (Colimicina, Coly Mycin) con 9.7%. Son altamente inefectivos para las sepsis urinarias que no sean por gram positivos la novobiocina-tetraciclina (Albamylin T), oxacilina (Prostafilina), dicloxacilina (Diclocil), eritromicina y penicilina. La streptomina no tiene la menor efectividad en cualquier tipo de infecciones.

Analizando en detalle la sensibilidad del antibiótico observamos en relación a *Escherichia coli*, que es una de las cepas más sensibles en general, debido a que presenta poca capacidad para mutar (4), tiene más sensibilidad que otros iógenos a: nitrofurantonía (chi cuadrada: 68.75,  $p = <0.01$ ), ácido nalidíxico (chi cuadrada: 7.58,  $p = <0.01$ ), cloramfenicol (chi cuadrada: 13.69,  $p = <0.01$ ), tetraciclina (chi cuadrada: 4.985,  $p = <0.05$ ) y ampicilina (chi cuadrada: 17.83,  $p = <0.01$ ). A ningún antibiótico es más resistente que otro piógeno.

El *Proteus vulgaris* es más resistente a la nitrofurantoína (chi cuadrada: 12.46,  $p = <0.01$ ) y no es más sensible a ningún otro antibiótico en especial. La *Pseudomonas* es significativamente más resistente a nitrofurantoína (chi cuadrada: 25.16,  $p = <0.01$ ), cloramfenicol (chi cuadrada: 9.197,  $p = <0.01$ ) y tetraciclina (chi cuadrada: 5.575,  $p = <0.02$ ) y solamente es más sensible al mandelato de metenammina (chi cuadrada: 5.072,  $p = <0.05$ ). El *P. morganii* no presenta ninguna variación significativa. La *Escherichia freundii* es más sensible a kanamicina que el promedio de las otras bacterias (chi cuadrada: 6.203,  $p = <0.02$ ) y más resistente al ácido nalidíxico (chi cuadrada: 10.15,  $p = <0.01$ ).

La sensibilidad que presentan los gram positivos es desde luego totalmente diferente. A pesar de todo son altamente sensibles a mandelato de metenammina, aunque significativamente menos que los gram negativos. Los antibióticos más efectivos son la lincomicina (57%), nitrofurantoína (45%), y penicilina (40.5%). También son efectivos aunque en menor grado la oxacilina (28%), eritromicina (26%), ampicilina (21%) y dicloxacilina (20%). Al resto de los antibióticos presentan gran resistencia.

Las tablas Nº 3 y 4 muestran la sensibilidad de *E. coli* y *P. vulgaris* a los 9 antibióticos útiles en sepsis urinarias en relación al tipo básico de lesión del paciente. A pesar de las variaciones porcentuales de sensibilidad que se observan en los distintos grupos de pacientes, la mayoría de estas diferencias no son significativas (chi cuadrada mayor de 0.05).

En los pacientes urológicos encontramos que *E. coli* es menos sensible a la oxitetraciclina (chi cuadrada: 7.40,  $p = <0.01$ ) y *P. vulgaris* es menos sensible a nitrofurantoína (chi cuadrada: 4.93,  $p = <0.05$ ) y tetraciclina (chi cuadrada: 6.82,  $p = <0.01$ ). En las infecciones agudas con *E. coli* la ampicilina resulta ser más eficaz que en otros pacientes (chi cuadrada: 6.654,  $p = <0.01$ ). En los pacientes crónicos con infecciones de *E. coli* la tetraciclina (chi cuadrada: 5.59,

$p = < 0.02$ ) y la oxitetraciclina (chi cuadrada: 4.44,  $p = < 0.05$ ) son más sensibles. En los pacientes diabéticos con infección por *E. coli* el cloramfenicol (chi cuadrada: 5.23,  $p = < 0.05$ ) logra mejores resultados que en otros pacientes.

En los pacientes debilitados no se encuentra ninguna diferencia significativa con *E. coli* y *P. vulgaris*.

#### COMENTARIO:

La mayoría de los reportes sobre sensibilidad in vitro dan altos porcentajes de efectividad de los antibióticos específicos para las bacterias gram negativas (5-6); nuestros porcentajes son ostensiblemente más bajos (cuadro N° 1). Los magníficos resultados con mandelato de metenammina (Mandelamina) in vitro muchas veces no son reproducibles en la clínica; para explicar esto hay que considerar varios factores como es que el efecto del formaldehído sólo ocurre en orinas ácidas y que frecuentemente el ácido mandélico liberado del producto no es suficiente para disminuir el pH urinario, la dosis óptima por lo tanto debe manejarse de acuerdo a la acidez urinaria. Otro factor que se puede aducir es que su más alta concentración se adquiere en la orina y no en el parénquima renal (7); sin embargo, al respecto existe mucha discusión entre los investigadores renales. Los resultados obtenidos en este trabajo nos permiten recomendar su uso en forma sistemática en cualquier tipo de sepsis urinaria, asociándolo con alguno de los otros cuatro antibióticos de mayor efectividad.

El ácido nalidíxico y la nitrofurantoína obtienen el segundo lugar en efectividad. Con el primero se hicieron menos pruebas de sensibilidad, pero sus porcentajes son significativos. Este derivado de la nafteridina fue introducido en la clínica en 1964, su mayor concentración se obtiene tanto en el parénquima renal como en la orina (7) y Smith (8) le da una sensibilidad de hasta el 85% para gram negativos, especialmente para *E. coli* aunque poco efectivo para *Pseudomonas*. Los estudios de Brunfitt le otorgan porcentajes de 50% de sensibilidad. Nuestros estudios arrojan porcentajes similares, aunque las *Pseudomonas* también resultan sensibles en forma importante. Su principal problema es que rápidamente presenta resistencia durante el tratamiento, opacándose relativamente así su amplio espectro y falta de toxicidad.

La kanamicina, que ocupa el tercer lugar en efectividad, por ser un antibiótico nefrotóxico que lesiona los túbulos proximales no se puede utilizar sin la certeza de su efectividad y siempre que otras drogas no se puedan emplear con iguales resultados, más aún cuando su efectividad sólo alcanza a un tercio de las cepas.

El cloranfenicol considerado en muchos estudios previos (6) como el antibiótico de elección en infecciones urinarias, o por lo menos con alto grado de sensibilidad (5) resultó sólo efectivo en la cuarta parte de las bacterias; es indudable que su uso indiscriminado ha inducido gran número de cepas resistentes como reporta Turck et al (9). Es importante señalar que en la práctica diaria gran número de infecciones renales son tratadas con este antibiótico, sin contar con los antibiogramas, lo cual creemos que no está justificado, lo mismo sería válido de aplicar para el uso de las tetraciclinas.

La ampicilina, que tiene la ventaja de ser bactericida, es reportada con una efectividad de 88% para *E. coli* por Turck (10) y de 67% para todos los

gram negativos por Brunfitt et al (6); sin embargo, nuestros estudios le asignan un porcentaje mucho menor. Clínicamente su efectividad pudiera ser mayor, pues existen reportes de su alta concentración sanguínea y de su efectividad en otras infecciones por gram negativos como *Salmonella typhosa*, semejante al cloranfenicol (11). También es efectiva en gram positivos, por lo que su uso debía generalizarse más.

El metansulfonato de colistín ha sido considerado específico para los gram negativos, especialmente las *Pseudomonas* (12); sin embargo, nuestros resultados le asignan un porcentaje de sensibilidad bajo; otra polimixina, la B, presenta un porcentaje mayor de sensibilidad, pero dada su alta toxicidad su uso es muy limitado. La estreptomycinina es otro antibiótico que ha sido reportado con sensibilidades de hasta 65% (6), pero apenas en nuestro estudio alcanzó un 0.5%, lo que induce a excluirlo de cualquier tratamiento de las infecciones urinarias.

Resumiendo la efectividad de cada antibiótico, podemos decir que el mandelato de metenammina es el más efectivo para cualquier tipo de piógenos gram negativos o positivos, especialmente recomendado para las *Pseudomonas*. El ácido nalidíxico es recomendado para todas las infecciones gram negativas especialmente *E. coli*. La nitrofurantoína, el cloranfenicol y la tetraciclina son bastante efectivos en *E. coli*, pero obtienen bajos resultados en *P. vulgaris* y *Pseudomonas*. La ampicilina es más sensible para *E. coli* especialmente en casos agudos, útil en *P. vulgaris*, pero totalmente inefectiva en el resto de los piógenos gram negativos. La oxitetraciclina y el colistín muestran un espectro similar para cualquier tipo de piógenos. La oxacilina, dicloxacilina, eritromicina y novobiocina tetraciclina, sólo son útiles en infecciones con gram positivos.

De este análisis podemos concluir señalando lo necesario que es tomar una tinción de gram a las 24 horas de cultivo junto con el conteo de colonias, tal como afirma Smith et al (13), pues nos evitaría errores de tratamiento que en nuestro medio alcanzarían casi el 10% de las infecciones urinarias.

Los estudios realizados para determinar si existía alguna diferencia en la sensibilidad de los piógenos dependiendo del tipo de asiento de la infección renal, no demuestran grandes diferencias. Sin embargo, es importante recalcar que *E. coli* presentó mayores variaciones en relación a los grupos de pacientes en que fue aislada, debido no a su capacidad de mutar que es muy pobre, sino a los distintos serotipos que no fueron determinados; presentó mayor sensibilidad que lo usual en casos agudos a ampicilina, en crónicos a la tetraciclina y en diabéticos el cloranfenicol. De estos datos no podemos sacar ninguna conclusión importante. Volvemos a señalar que en pacientes urológicos tanto la *E. coli* como los *P. vulgaris* aislados presentaron una mayor resistencia y sus porcentajes de sensibilidad a las tetraciclina y nitrofurantoína es mucho menor del esperado. Esto, aunado a la incidencia y resistencia de *Pseudomonas*, debe hacernos prestar a las sepsis urológicas una mayor atención.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se estudia la sensibilidad de 569 piógenos aislados en urocultivos realizados en el Hospital San Juan de Dios durante los años 1966-1967. Se probaron las cepas contra 19 antibióticos y antisépticos urinarios, encontrándose una superioridad manifiesta del mandelato de metenammina con una sensibilidad de 89%,

el cual, desde el punto de vista bacteriológico in vitro, se recomienda para el tratamiento de las sepsis urinarias durante las primeras 72 a 96 horas en las que no se conoce el resultado del antibiograma; se asociará a ácido nalidíxico o nitrofurantoína que ocupan el segundo lugar (51 y 47.5% de sensibilidad, respectivamente). En casos más específicos se podrá asociar a kanamicina o cloramfenicol. Completan los antibióticos útiles en las sepsis urinarias, la tetraciclina, oxitetraciclina, ampicilina y colistín.

Las *Pseudomonas* resultaron las bacterias más resistentes con una sensibilidad general de sólo el 11%, es más frecuente en pacientes sometidos a procedimientos urológicos, donde su resistencia aumenta y es altamente resistente a la nitrofurantoína, tetraciclinas y cloramfenicol. Se llama la atención sobre la alta incidencia de las infecciones urinarias en estos pacientes y de su mayor resistencia a cualquier tratamiento.

#### SUMMARY AND CONCLUSIONS

The sensitivity of 569 bacteria isolated from urine cultures at San Juan de Dios Hospital in the years 1966-1967 is studied. The bacteria were tested against 19 antibiotics and urinary antiseptics. The best results were found with methenamine mandelate which gave a sensitivity of 89%. From the results in vitro this antiseptic is advisable for the treatment of urinary infections during the first 72 to 96 hours before the antibiogram is reported. The association with nalidixic acid and nitrofurantoin, each one with 51 and 47.5% sensitivity respectively, is recommended. In some serious cases the association could be made with kanamycin or chloramphenicol. Other useful antibiotics in urinary infections are: tetracycline, oxitetracycline, ampiciline and colistin.

*Pseudomonas* were the more resistant bacteria, its sensitivity was only 11%, its frequency was higher in patients undertaking urological procedures and in these patients the resistance was higher, specially to nitrofurantoin, tetracycline and chloramphenicol. It is necessary to pay more attention to this high incidence of infections in urological patients and to their higher resistance.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—KASS, E. H.  
Chemotherapeutic and antibiotics drugs in the management of infection of the urinary tract. *Ann. J. Med.*, 18:764; 1955.
- 2.—SCHAUB, I. G.; FOLEY, M. K.; SCOTT, E. G. AND BAILEY, W. R.  
*Diagnostic Bacteriology*. The C.V. Mosby Co., St. Louis, 1958, chap. 6.
- 3.—KUNIN, C. M.  
Nephrotoxicity of antibiotics. *J.A.M.A.*, 202:204; 1967.
- 4.—LATTIMER, J. K.; SENECA, H.; ZINSSER, H. H. AND TROC, O.  
Increasing seriousness of resistant urinary infection with *Aerobacter*. *J.A.M.A.*, 170:938; 1959.
- 5.—MC.CABE, W. R. AND JACKSON, G. G.  
Treatment of pyelonephritis. *New Engl. J. Med.*, 272:1037; 1965.

- 6.—BRUNFITT, W.; PERCIBAL, A. AND CARTER, M. J.  
Treatment of urinary tract infections with ampiciline. *Lancet*, 1:130; 1962.
- 7.—JAMESON, R. M.  
Tissue concentration of nalidixic acid in chronic pyelonephritis. *Brit. Med. J.*, 2:621; 1965.
- 8.—RONALD, A. R.; TURCK, M. AND PETERSDORF, R. G.  
A critical evaluation of nalidixic acid in urinary tractinfections. *New Engl. J. Med.*, 275:1081; 1966.
- 9.—TURCK, M.; BROWDEN, A. A.; LINDEMAYER, R. L.; BROWN, N. K.; ANDERSON, K. N. AND PETERSDORF, R. G.  
Failure of prolonged treatment of chronic urinary tract infections with antibiotics. *New Engl. J. Med.*, 267:999; 1962.
- 10.—TURCK, M.  
*Ann. New York Acad. Sc.*, 1555:344; 1967 (abstract).
- 11.—ROBERTSON, R. P.; WAHAB, M. F. A. AND ROASCH, F. O.  
Evaluation of chloramfenicol and ampiciline in salmonella enteric fever. *New Engl. J. Med.*, 278:171; 1968.
- 12.—NORD, N. M. AND HOEPRICH, P. D.  
Polimixina B. and colistin. *New Engl. J. Med.*, 270:1030; 1964.
- 13.—SMITH, L. H. AND MARTIN, W. J.  
Infection of the urinary tract. *Med. Clin. of N.A.*, 50:1127; 1966.