



Estudio de susceptibilidad a cefalosporinas de primera generación en enterobacterias aisladas de urocultivo, según criterios CLSI y EUCAST

Valerie Corvalán, Beatrice Hervé, Camila Sanhueza, Nicolás Martínez, María Almonacid y Sebastián De La Fuente

Susceptibility to first-generation Cephalosporins in *Enterobacteriaceae* isolated from urine culture according to CLSI and EUCAST breakpoints

Currently, the use of cefazolin is recommended to determine the susceptibility to first-generation oral cephalosporins in strains of enterobacteria in uncomplicated UTI. We determined susceptibility differences to oral cephalosporins in urinary strains according to cefazolin or cefalotin breakpoints and the correlation of susceptibility between cefazolin and cefadroxil. We studied 52 strains with cefalotin and cefazolin by disk-diffusion and MIC (Kirby-Bauer and Vitek XL) and a subgroup by disk-diffusion for cefadroxil. Agreement among different methods was 100% for *K. pneumoniae* and *Proteus* spp. In *Escherichia coli*, agreement for Vitek and disk-diffusion were 0 and 50% respectively. Susceptibility to first generation cephalosporins in *E. coli* should be determined with cefazolin. Agreement between cefazolin and cefadroxil suggests that cefazolin could also predict the susceptibility of cefadroxil.

Key words: Urinary tract infection; cefadroxil; cephalotin; cefazolin; susceptibility testing.

Palabras clave: Infección del tracto urinario; cefadroxilo; cefalotina; cefazolina; estudio de susceptibilidad.

Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son causadas principalmente por enterobacterias, siendo las más frecuentes *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*¹. Clínicamente, pueden categorizarse en ITU complicadas y no complicadas, siendo estas últimas aquellas que afectan individuos sanos sin anomalías estructurales o neurológicas de la vía urinaria^{2,3}. En nuestro medio, la ITU no complicada es tratada habitualmente en forma ambulatoria con antimicrobianos orales, frecuentemente cefadroxilo, con buenos resultados clínicos^{4,5}.

Clinica Las Condes. Laboratorio de Microbiología.

Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

Sin financiamiento.

Recibido: 20 de septiembre de 2017 / Aceptado: 3 de abril de 2018

Correspondencia a:

Beatrice Hervé
bherv@clc.cl

El estudio de susceptibilidad y consecuente informe del antibiograma se realiza en la mayor parte de los laboratorios de nuestro país en base a los puntos de corte de *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI). A partir de 2015, CLSI recomienda el uso de cefazolina como sustituto para determinar la susceptibilidad a cefalosporinas orales de primera generación en cepas de enterobacterias en ITU no complicada. Sin embargo, se aclara que no se dispone de información para predecir desde cefazolina, la susceptibilidad a cefadroxilo. Hasta ese año, existía también un punto de corte para cefalotina para realizar este estudio, que sí permitía informar susceptibilidad o resistencia a cefadroxilo⁶. Sin embargo, a partir de 2016 sólo existen puntos de interpretación de cefazolina⁷. En nuestro medio, este cambio implica un desafío, ya que en muchos centros está implementado el estudio con cefalotina. Además, no existe en CLSI puntos de corte para la interpretación directa de cefadroxilo, aunque sí se dispone de criterios según los estándares europeos (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST)⁸.

Nuestro objetivo fue conocer las diferencias en la susceptibilidad a cefalosporinas orales en cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Proteus* spp. de origen urinario, según si se utiliza cefazolina o cefalotina, mediante difusión en disco y microdilución automatizada. Además, se estudió la correlación entre cefazolina, cefalotina y cefadroxilo, evaluando este último según los puntos de corte EUCAST. Esto con el fin de establecer una estrategia de rutina en los laboratorios clínicos para informar las cefalosporinas orales, incluyendo cefadroxilo, en el antibiograma de enterobacterias aisladas de muestras urinarias.

Método

En una primera etapa se seleccionaron 52 cepas de enterobacterias, no productoras de BLEE, aisladas de urocultivos en el laboratorio de Microbiología de Clínica Las Condes, entre mayo y junio de 2016. El número de cepas de enterobacterias incluidas fueron *E. coli* = 32 (61,5%), *K. pneumoniae* = 12 (23%) y *Proteus* spp. = 8 (15,3%). Las cepas fueron estudiadas con cefalotina y cefazolina, por método de difusión en disco (Kirby-Bauer (K-B)) y determinación automatizada de CIM por Vitek XL (BioMérieux®), utilizando la tarjeta AST N250 para cefalotina y AST N249 para cefazolina. Se registró la medición del halo (mm) y de la CIM ($\mu\text{g/ml}$), categorizando el resultado en sensible, intermedio o resistente, según los puntos de corte de CLSI 2015 para cada cepa⁶. Se estableció la concordancia categórica de susceptibilidad de los diferentes métodos, según la especie bacteriana, así como el porcentaje de error mayor y error menor, de acuerdo a las recomendaciones de Cumitech 31A para verificación y validación de procedimientos en Laboratorios Clínicos de Microbiología⁹.

En una segunda etapa, se estudió la susceptibilidad por difusión a cefadroxilo a un subgrupo, seleccionando en forma aleatoria 23 cepas de *E. coli* incluidas en la primera etapa, realizando los análisis de concordancia categórica y porcentaje de error, según las recomendaciones ya mencionadas.

Resultados

De las 32 cepas de *E. coli* estudiadas, se obtuvo 47% de susceptibilidad a cefalotina por difusión en disco y 0% de susceptibilidad, con 91% de cepas con sensibilidad intermedia por Vitek XL®. Para cefazolina, la susceptibilidad de *E. coli* fue de 94% por difusión y 97% por Vitek XL®

Tabla 1. Susceptibilidad de cepas de *Escherichia coli* a cefazolina, cefalotina y cefadroxilo, según el método utilizado

	Resultado estudio de susceptibilidad realizado en cepas de <i>E. coli</i> estudiadas, según método y antimicrobiano						
	n cepas	Estudio por difusión			Estudio por dilución		
		S n (%)	I n (%)	R n (%)	S n (%)	I n (%)	R n (%)
Cefalotina	32	15 (47)	13 (41)	4 (12)	0	29 (91)	3 (9)
Cefazolina	32	30 (94)	0	2 (6)	31 (97)	0	1 (3)
Cefalotina*	23	11 (48)	8 (35)	4 (17)			
Cefazolina*	23	22 (96)	0	1 (4)			
Cefadroxilo*	23	23 (100)	nc	0			

*Cepas estudiadas en segunda etapa. S: sensible; I: susceptibilidad intermedia; R: resistente.

Tabla 2. Análisis de concordancia entre susceptibilidad a cefalotina y cefazolina, según el método utilizado y el microorganismo

Microorganismo	n	Análisis según resultados Vitek XL			Análisis según resultados K-B		
		CC	Error mayor	Error menor	CC	Error mayor	Error menor
<i>E. coli</i>	32	0%	10%	90%	50%	9%	40%
<i>K. pneumoniae</i>	12	100%	0	0	100%	0	0
<i>Proteus spp</i>	8	100%	0	0	100%	0	0

CC: Concordancia categórica. K-B: Método Kirby Bauer (difusión en disco).

(Tabla 1). La concordancia categórica entre cefalotina y cefazolina por Vitek XL fue de 0%, con 90% de error menor. Al comparar cefalotina y cefazolina por difusión en disco, se obtuvo una concordancia categórica de 50%, con 40% de error menor y 9% de error mayor. En las 12 cepas de *K. pneumoniae* no hubo resistencia por ninguno de los métodos. En las ocho cepas de *Proteus spp.*, hubo una cepa resistente por todos los métodos, sin presentar discordancia entre los antimicrobianos utilizados ni los métodos (Tabla 2).

En la segunda etapa del estudio, la susceptibilidad a cefalotina, cefazolina y cefadroxilo mediante difusión en disco de las 23 cepas de *E. coli* analizadas, fue de 48, 96 y 100%; respectivamente (Tabla 1).

Se obtuvo una concordancia categórica entre cefazolina y cefadroxilo de 95,6% con 1 error mayor. Al comparar los resultados de cefalotina y cefadroxilo, se obtuvo una concordancia categórica de 47,8%, con 4 errores mayores (17,4%). (Tabla 3).

Discusión

El uso de cefalosporinas orales de primera generación, como cefadroxilo, es una de las alternativas empíricas más utilizadas en el tratamiento de ITU no complicadas^{4,5,10}. La determinación en el laboratorio de susceptibilidad a cefalosporinas orales de primera generación mediante el uso de cefalotina, restringe la opción terapéutica de cefadroxilo en la ITU por *E. coli*. Según los criterios CLSI 2015, la mayor parte de las cepas resulta con resistencia intermedia o resistente a cefalotina, siendo sensibles a cefazolina, lo que se refleja en la baja concordancia categórica obtenida en ambas metodologías. Esta situación no se evidencia con *K. pneumoniae* y

Tabla 3. Análisis de concordancia entre cefalotina y cefazolina vs cefadroxilo, en 23 cepas de *E. coli* estudiadas por difusión

	Cefalotina vs Cefadroxilo	Cefazolina vs Cefadroxilo
Concordancia categórica %	47,8	95,6
Error mayor n (%)	4 (17,4)	1 (4,3)
Error menor n (%)	8 (34,8)	0

Proteus spp., dada su alta concordancia con cefazolina, independientemente del método de estudio utilizado.

En vista de los resultados presentados, el principal problema se da en cepas de *E. coli* con la metodología disponible, ya que solamente podemos determinar susceptibilidad a cefazolina, y CLSI específicamente indica que no existen suficientes estudios para permitir extrapolar los resultados de cefazolina a cefadroxilo. Debido a esto, realizamos una segunda etapa del estudio, para evaluar el comportamiento, mediante difusión en disco, a un subgrupo de cepas de *E. coli* utilizadas en la primera etapa frente a cefadroxilo, evaluando la categoría de sensible o resistente según EUCAST 2016 (no se hizo evaluación por CIM, puesto que no se dispone de puntos de corte por método de dilución tanto en CLSI como en EUCAST para este antimicrobiano).

Los resultados obtenidos en esta etapa, permiten considerar que el estudio de cefazolina sería un buen predictor para cefadroxilo en nuestro medio. Por este motivo creemos que en los laboratorios de microbiología



debiera hacerse el cambio y estudiar cefalosporinas de primera generación (orales o no) con cefazolina según lo establecido por CLSI 2016, o cefadroxilo según EUCAST 2016. Resulta importante actualizar las tarjetas de sistemas automatizados o incorporar procedimientos de laboratorio distintos que permitan el estudio de la susceptibilidad de cefalosporinas de primera generación, a través de cefazolina o cefadroxilo, de manera de recuperar esta alternativa terapéutica en el antibiograma.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, la obtención de CIM no fue realizada por método de microdilución, el cual corresponde al método de referencia⁵. Por otra parte, el tamaño muestral es pequeño, por lo que pensamos que sería conveniente ampliar el número de cepas a estudiar, de tal manera de obtener información contundente para implementar los cambios necesarios en los laboratorios clínicos.

Resumen

Actualmente se recomienda el uso de cefazolina para determinar la susceptibilidad a cefalosporinas orales de primera generación en cepas de enterobacterias en ITU no complicada. Nuestro objetivo fue establecer la susceptibilidad a cefalosporinas orales en cepas urinarias según puntos de corte para cefalotina o cefazolina y la correlación de susceptibilidad entre cefazolina y cefadroxilo. Se estudió la concordancia entre cefalotina y cefazolina en 52 cepas por método de Kirby-Bauer y Vitek XL. En *Escherichia coli* fue de 0% para VitekXL y 50% para Kirby-Bauer. La concordancia entre cefazolina y cefadroxilo fue 95,6%. En el laboratorio debiera usarse cefazolina para determinar susceptibilidad a cefalosporinas orales de primera generación. La concordancia entre cefazolina y cefadroxilo sugiere que cefazolina podría predecir susceptibilidad para cefadroxilo.

Referencias bibliográficas

- 1.- Flores-Mireles A L, Walker J N, Caparon M, Hultgren S J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015;13: 269-84. doi: 10.1038/nrmicro3432.
- 2.- Schappert S M, Rechtsteiner E A. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat* 13. 2011; (169): 1-38.
- 3.- Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28: 1-13. doi: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
- 4.- Kahlmeter G, Ahman J, Matuschek E. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing uncomplicated urinary tract infections: a european update for 2014 and comparison with 2000 and 2008. *Infect Dis Ther* 2015; 4: 417-23. doi: 10.1007/s40121-015-0095-5.
- 5.- Piñera C, Loyola F, Hernández P. Nefronia en pediatría: dentro del espectro de las infecciones urinarias. Serie clínica y revisión de la literatura. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32: 564-8. doi: 10.4067/S0716-10182015000600011.
- 6.- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne PA. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
- 7.- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 26th ed. CLSI supplement M100S. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
- 8.- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 6.0, 2016.
- 9.- Clark R B, Lewinski M A, Loeffelholz M J, Tibbetts R J. Cumitech 31A, Verification and Validation of Procedures in the Clinical Microbiology Laboratory. Coordinating ed., S. E. Sharp. ASM Press, Washington, DC. 2009.
- 10.- Salas P, Barrera P, González C, Zambrano P, Salgado I, Quiroz L, et al. Actualización en el diagnóstico y manejo de la infección urinaria en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2012; 83: 269-78.