Rev. Chil. Pediatr. 63 (5): 264-270, 1992

Sensibilidad a antimicrobianos comunes de bacterias obtenidas en urocultivos positivos de niños

Claudia Giglio M.¹; Carlos Toro A.²

Antimicrobial susceptibility of bacteria from positive urine cultures

Antimicrobial susceptibility of 400 consecutive positive bacterial isolates from urine cultures ($\geq 10^5$ colony counts per ml) of a similar number of ambulatory (n: 216) and hospital (n: 184) male and female patients (300 girls) under age 15 year, from downtown Santiago, Chile, is described. All samples were processed at a university associated hospital of the Chilean public health services system. Bacterial sensitivity was tested by disk diffusion (Kirby-Bauer). *Escherichia coli* was by far the most frequently isolated pathogenic bacteria (75.7% of the whole, 89.1% outpatient girls, 58.5% outpatient boys, 76.8% inpatient females and 45.7% inpatient males). *Klebsiella pneumoniae* was second in outpatients girls (3.4%), and *Proteus mirabilis* in boys (22.0%). Among inpatients *Klebsiella pneumoniae*, plus *Klebsiella* sp were second (13.4% in girls and 18.5% in males). *Pseudomonas aeruginosa* was only identified from inpatient males (10.1%). One third of *E. coli* coming from ambulatory patients were resistant to first generation cephalosporins, more than 50% were not sensitive to ampicillin and trimethoprim-sulfamethoxazole, but 96% or more were susceptible to gentamicin and a similar proportion to nitrofurantoin ($\geq 96\%$). In samples obtained from hospital patients, 28% *E. coli* were resistant to the ampicillin-sulbactam association (p 0.0000053), more than 40% to first generation cephalosporins, over 50% to trimethoprim-sulfamethoxazole and a similar percentage to ampicillin, while 95% or more were susceptible to amikacin and gentamicin (p 0.000). *K. pneumoniae* were almost always sensitive to amikacin (93.7%) but gentamicin was effective in only 20% of them (p 0.000148). Almost one half *K. pneumoniae* were sensitive to nitrofurantoin as well. Six in seven cases of *P. aeruginosa* were susceptible to ceftazidime. Unless local susceptibility studies show different results it looks reasonable to suggest that, in this community, initial treatment of patients under age 15 year with lower urinary tract infections should include serious consideration to nitrofurantoin as a first line drug. The same seems to be true for amikacin, while susceptibility tests are worked up, when upper urinary infections are suspected among these patients.

(Key words: Urinary infection, antimicrobial, susceptibility.)

1. Residente Becario de Pediatría. Departamento de Pediatría, Cirugía Infantil y Ortopedia, División Central, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital San Borja-Arriarán.

2. Profesor Asociado de Pediatría. Departamento de Pediatría, Cirugía Infantil y Ortopedia, División Central, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital San Borja-Arriarán.

La infección de la vía urinaria sigue constituyendo una enfermedad importante en pediatría, no sólo por su frecuencia, sino por el riesgo potencial que involucra. Su diagnóstico oportuno, correcto manejo y adecuado seguimiento permiten disminuir la incidencia de daños renales posteriores. El tratamiento apropiado de estos pacientes incluye, entre sus pilares fundamentales, el uso racional de diversas drogas antimicrobianas.

La búsqueda de información sobre la frecuencia relativa de aislamientos de los diferentes microorganismos que suelen causar infecciones del tracto urinario en niños y su sensibilidad a los antibióticos de empleo habitual, en una base de datos conocida (Lilacs, CD-ROM años 1982 a 1991), mostró que ellas no han sido motivo de publicaciones en las revistas de mayor circulación en los últimos diez años, no obstante lo cual se han reactualizado recientemente recomendaciones de grupos de expertos nacionales para su tratamiento¹. Este estudio se realizó con los propósitos de describir la frecuencia relativa con que se aíslan los diferentes agentes bacterianos de infección de la vía urinaria, en los urocultivos de pacientes pediátricos —hospitalizados y ambulatorios— que son procesados en un hospital general metropolitano, así como su susceptibilidad a los antimicrobianos de uso común y establecer si las recomendaciones más recientes sobre la materia ofrecen bases racionales en la elección de la terapia inicial con antibióticos en pacientes con infecciones urinarias.

Material y Método

Para los fines de este estudio se recuperaron de modo prospectivo y semanalmente, de los libros de registro del laboratorio de microbiología del Hospital Clínico San Borja-Arriarán, todos los resultados de los urocultivos de pacientes menores de 15 años de edad, cuyos recuentos de colonias fuesen iguales o mayores de 10^5 colonias por ml^2 , que proviniesen de los consultorios y servicios hospitalarios del Servicio de Salud Metropolitano Central de Santiago y tuviesen información suficiente sobre edad, sexo y procedencia del paciente. La recolección de datos se hizo de manera continua, programada y sucesiva a partir del 1 de octubre de 1990, incluyendo todas las muestras que cumplieren los requisitos señalados hasta completar un total de 400. Los estudios de sensibilidad a los antibióticos se realizaron mediante pruebas de difusión en agar³, utilizando discos para antibiograma con ácido pipemídico (20 μg), amikacina (30 μg), ampicilina (10 μg), ampicilina-sulbactam (10 y 10 μg), cefotaxima (30 μg), cefalotina (30 μg) (tomando esta última como

modelo de sensibilidad de las cefalosporinas de primera generación⁴, ciprofloxacino (5 μg), cotrimoxazol (sulfametoaxazol 23,75 μg y trimetoprim 1,25 μg), gentamicina (10 μg) y nitrofurantoína (300 μg) para las muestras provenientes de pacientes hospitalizados. En los ensayos de sensibilidad de aislamientos obtenidos de niños ambulatorios se usó ácido nalidíxico (30 μg), ácido pipemídico, ampicilina, cefalotina, cotrimoxazol, gentamicina y nitrofurantoína. Cuando se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus*, u otros gérmenes menos corrientes, se utilizaron discos especiales, de acuerdo a la sensibilidad descrita en otras experiencias⁵, los que se identifican en el momento de expresar los resultados, cuando es oportuno. Las diferencias en la selección de discos para las muestras de procedencia ambulatoria y hospitalaria obedecen a razones de planificación de las acciones de salud del servicio correspondiente, a la experiencia previa del laboratorio, al costo y disponibilidad de los recursos. El diámetro de la zona de inhibición usado para interpretar la sensibilidad fue el mismo que ha recomendado en normas más recientes el "Centro Nacional para Control de Calidad de Estándares de Laboratorios de los EUA" (NCCLS vol II, N° 17, december 1991) y su validez en comparación con las pruebas de concentración inhibitoria mínima parece suficientemente asentada⁶. Cuando el número de aislamientos lo permitió, se comparó la sensibilidad de cada germen a los diferentes antibióticos, mediante el método de χ^2 y la prueba exacta de Fisher, estableciendo en $p < 0,001$ el nivel de significación para las diferencias encontradas.

Resultados

Doscientas dieciséis de las 400 muestras provenían de pacientes ambulatorios (54%) y 300 (75%) eran de niñas. Independientemente de la procedencia y el sexo, *Escherichia coli* (*E. coli*) fue el germen más frecuentemente aislado (75,7%) en todo el conjunto de muestras. En las muestras ambulatorias la frecuencia de *E. coli* en mujeres fue 89% y 58% en hombres; *Klebsiella pneumoniae* fue el segundo germen más frecuente en las mujeres y *Proteus mirabilis* en los hombres, mientras *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella* sp fueron segundas en frecuencia en pacientes hospitalizados de los dos sexos. Cabe destacar que no se identificó *Pseudomonas aeruginosa* —aislada predominantemente de varones hospitalizados— y *Morganella morganii* de muestras de pacientes ambulatorios. La distribución de los agentes identificados en pacientes hospitalizados mostró también una tendencia similar en lo que respecta a *E. coli*, pero la de los demás gérmenes fue ligeramente diferente (tabla I).

La sensibilidad de las diferentes bacterias patógenas aisladas de las 216 muestras de pacientes

Tabla I

Frecuencia relativa de los diferentes agentes aislados en 400 cultivos positivos de niños ambulatorios y hospitalizados, según sexo y procedencia

	Ambulatorios				Hospitalizados				Total	
	Mujeres		Hombres		Mujeres		Hombres		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
<i>E. coli</i>	156	89,1	24	58,5	96	76,8	27	45,7	303	75,5
<i>K. pneumoniae</i>	6	3,4	—	—	11	8,8	5	8,4	22	5,5
<i>Klebsiella sp.</i>	1	0,5	3	7,3	7	5,6	6	10,1	17	4,2
<i>P. mirabilis</i>	1	0,5	9	22,0	3	2,4	3	5,0	16	4,0
<i>P. aeruginosa</i>	—	—	—	—	2	1,6	6	10,1	8	2,0
<i>P. bulgaris</i>	—	—	2	4,9	1	0,8	2	3,3	5	1,2
<i>C. freundii</i>	2	1,1	1	2,4	1	0,8	—	—	4	1,0
<i>K. oxytoca</i>	2	1,1	1	2,4	—	—	1	1,6	4	1,0
<i>Enterobacter sp.</i>	2	1,1	—	—	1	0,8	1	1,6	4	1,0
<i>M. morganii</i>	—	—	—	—	1	0,8	2	3,3	3	0,7
<i>S. epidermis</i>	1	0,5	1	2,4	1	0,8	—	—	3	0,7
<i>S. aureus</i>	1	0,5	—	—	—	—	2	3,3	3	0,7
<i>E. agglomerans</i>	1	0,5	—	—	—	—	1	1,6	2	0,5
<i>S. saprophyticus</i>	—	—	—	—	1	0,8	1	1,6	2	0,5
<i>C. diversus</i>	1	0,5	—	—	—	—	1	1,6	2	0,5
<i>Citrobacter sp.</i>	—	—	—	—	—	—	1	1,6	1	0,2
<i>Hafnia alvei</i>	1	0,5	—	—	—	—	—	—	1	0,2
Total	175	100,0	41	100,0	125	100,0	59	100,0	400	100,0

ambulatorios se describe en la tabla 2, donde se puede observar que la mayoría (96% o más) de las cepas de *E. coli* eran sensibles a ácido nalidíxico, gentamicina, ácido pipemídico y nitrofurantoína, mientras que más de la mitad eran resistentes a ampicilina y cotrimoxazol y un tercio era resistente a las cefalosporinas de primera generación ($p < 0,0000$). La menor sensibilidad a ampicilina y cotrimoxazol es también estadísticamente significativa con respecto a la observada para las cefalosporinas de primera generación.

En pacientes hospitalizados (tabla 3), la mayoría (95% o más) de las cepas de *E. coli* eran susceptibles a amikacina, gentamicina, ácido pipemídico, nitrofurantoína, cefotaxima y ciprofloxacino, pero sólo 72% a ampicilina-sulbactam. La resistencia a la aludida combinación es estadísticamente significativa ($p < 0,0000053$). Cuarenta por ciento de *E. coli* de muestras obteni-

das en el hospital eran resistentes a cefalotina, más de la mitad a cotrimoxazol y ampicilina. La falta de sensibilidad a estos tres últimos medicamentos fue estadísticamente similar entre ellos, aunque no necesariamente simultánea, y, en todos los casos, significativamente mayor que para todos los medicamentos precedentemente citados. Sólo 3 de 123 cepas de *E. coli* ensayadas eran sensibles a ceftazidima. Cabe destacar que 93,7% de *Klebsiella pneumoniae* eran sensibles a amikacina, pero sólo 20% a gentamicina ($p < 0,0001480$), diferencia que no ocurrió en el caso de *E. coli*. Aunque el escaso número de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* no permite un análisis apropiado de significación, la mayoría (80%) eran susceptibles a ceftazidima y ciprofloxacino y más de la mitad a los aminoglucósidos, pero todas eran resistentes a ampicilina, ampicilina-sulbactam, nitrofurantoína y cefalotina.

Tabla 2
Sensibilidad a los antibióticos de las bacterias más frecuentemente aisladas de
urocultivos positivos en niños ambulatorios

	Ac. nalt(xico		Ac. pipemídico		Ampicilina		Amp. sulbactam		Cefalotina		Cotrimoxazol		Gentamicina		Nitrofur.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	172 (174)	98,8	171 (175)	97,7	61 (179)	34,0	4 (6)	66,6	117 (165)	70,9	77 (178)	43,2	172 (176)	97,7	169 (176)	96,0
<i>K. pneumoniae</i>	6 (6)	100,0	6 (6)	100,0	2 (6)	33,3	—	—	3 (6)	50,0	2 (6)	33,3	5 (6)	83,3	4 (6)	66,6
<i>Klebsiella sp.</i>	3/4 (4)	75,0	2 (3)	66,6	0 (4)	0,0	0 (1)	0,0	2 (3)	66,6	1 (3)	33,3	2 (4)	50,0	2 (4)	50,0
<i>P. mirabilis</i>	10 (10)	100,0	10 (10)	100,0	7 (10)	70,0	—	—	9 (9)	100,0	6 (9)	66,6	7 (9)	77,7	2 (10)	20,0
<i>C. freundii</i>	3 (3)	100,0	3 (3)	100,0	2 (3)	66,6	—	—	1 (3)	33,3	3 (3)	100,0	3 (3)	100,0	2/2 (2)	100,0
<i>K. oxytoca</i>	3 (3)	100,0	3 (3)	100,0	0 (3)	0,0	—	—	0 (3)	0,0	1 (3)	33,3	3 (3)	100,0	0 (3)	0,0
<i>Enterobacter sp.</i>	1 (1)	100,0	2 (2)	100,0	1 (1)	100,0	1 (1)	100,0	0 (1)	0,0	2 (2)	100,0	2 (2)	100,0	2 (2)	100,0

Entre paréntesis el número de cepas en que se realizó la prueba correspondiente.

Tabla 3

Sensibilidad a los antibióticos de bacterias más frecuentemente aisladas de urocultivos positivos en niños hospitalizados

	Ac.pipemid.		Amikacina		Ampicilina		Amp.-sulb.		Cefalotina		Cefotaxima		Ceftazidina		Ciprofloxa		Cotrimoxazol		Gentamicina		Nitrofur.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>E. coli</i>	115 (120)	95,8	119 (119)	100,0	28 (121)	23,1	78 (108)	72,2	35 (58)	60,3	99 (100)	99,0	3 (123)	2,4	52 (52)	100,0	57 (122)	46,7	119 (122)	97,5	115 (121)	95,0
<i>K. pneumoniae</i>	8 (16)	50,0	13 (16)	93,7	0 (16)	0,0	0 (15)	0,0	1 (9)	11,1	4 (14)	28,5	1 (4)	25,0	3 (4)	75,0	0 (16)	0,0	3 (15)	20,0	7 (16)	43,7
<i>Klebsiella sp.</i>	11 (13)	84,6	12 (13)	92,3	2 (13)	15,3	2 (13)	15,3	1 (1)	100,0	9 (10)	90,0	— (—)	— (—)	3 (3)	100,0	3 (13)	23,0	5 (13)	38,4	13 (13)	100,0
<i>P. mirabilis</i>	4 (6)	66,6	6 (6)	100,0	3 (6)	50,0	3 (5)	60,0	4 (6)	66,6	4 (4)	100,0	— (—)	— (—)	2 (2)	100,0	3 (6)	50,0	6 (6)	100,0	0 (6)	0,0
<i>P. aeruginosa</i>	4 (5)	80,0	5 (8)	62,5	0 (8)	0,0	0 (8)	0,0	0 (5)	0,0	1 (7)	14,2	6 (7)	85,7	6 (7)	85,7	0 (7)	0,0	5 (8)	62,5	0 (5)	0,0
<i>C. freundii</i>	1 (1)	100,0	1 (1)	100,0	0 (1)	0,0	0 (1)	0,0	— (—)	— (—)	1 (1)	100,0	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	1 (1)	100,0	— (—)	— (—)
<i>K. oxytoca</i>	1 (1)	100,0	1 (1)	100,0	0 (1)	0,0	0 (1)	0,0	— (—)	— (—)	1 (1)	100,0	— (—)	— (—)	— (—)	— (—)	0 (1)	0,0	1 (1)	100,0	1 (1)	100,0
<i>Enterobacter sp.</i>	2 (2)	100,0	1 (2)	50,0	0 (2)	0,0	0 (2)	0,0	0 (1)	0,0	2 (2)	100,0	— (—)	— (—)	1 (2)	50,0	1 (2)	50,0	0 (2)	0,0	1 (2)	50,0

Entre paréntesis el número de cepas en que se realizó la prueba correspondiente.

Comentario

Escherichia coli sigue siendo el germen más frecuentemente aislado de urocultivos positivos en niños, al menos en el ámbito del Servicio de Salud Metropolitano Central, particularmente en mujeres, donde su predominio es más acentuado que en varones, en quienes, a la inversa, la proporción de los agentes secundarios es mayor que en las niñas, lo que sugiere grados diferentes de contaminación y diferentes tipos de problemas clínicos, posibilidad que se ve respaldada por el hecho de aparecer diferencias por sexo entre los gérmenes menos frecuentes, en favor de *Klebsiella pneumoniae* en mujeres y *Proteus mirabilis* en hombres, así como *Pseudomonas aeruginosa*, que sólo se aisló de hospitalizados, preferentemente en varones. Todo lo anterior no implica necesariamente que estas frecuencias relativas sean idénticas a las que se encontrarían en pacientes que cumplieren criterios clínicos más estrictos de infección urinaria, lo que excedería las pretenciones de este estudio dedicado, por definición, al análisis de urocultivos positivos, con desarrollo de números significativos de colonias, lo que, sin embargo, no invalida los resultados de la susceptibilidad de los agentes aislados. Las cepas de *Escherichia coli* obtenidas de muestras provenientes tanto de consultorios como del hospital resultaron sensibles a numerosos antibióticos, pero algunos de ellos no pueden ser recomendados, dada la rápida adquisición de resistencia que caracteriza a su uso, como es el caso de los ácidos nalidíxico y pipemídico. La nitrofurantoína sigue siendo una opción altamente recomendable para el tratamiento de infecciones de la vía urinaria baja, por su efectividad, amplio espectro, bajo coste y fácil administración. En los pacientes con evidencia de infección del parénquima renal parece razonable recomendar que se emplee inicialmente, mientras se elabora el estudio de sensibilidad, gentamicina o amikacina, especialmente la última, en vista de su mayor efectividad sobre *Klebsiella pneumoniae* en pacientes hospitalizados de esta serie y en otras experiencias⁶. Los efectos de nefrotoxicidad de los aminoglucósidos se pueden evitar empleando dosis e intervalos adecuados para cada paciente, controlando la creatinemia al ingreso, al tercer día y al final del tratamiento en los casos en que

los antecedentes del paciente lo justifiquen y, finalmente, cambiando de medicamento, cuando esto sea posible y oportuno, si así lo recomiendan la respuesta clínica y el informe de sensibilidad^{1, 5}.

La recomendación reciente de utilizar cefalosporinas de primera generación o cotrimoxazol en el tratamiento inicial de los niños con infecciones urinarias¹ debe ser —a nuestro juicio— reconsiderada a la luz de estos resultados, pues la tasa relativamente alta de resistencia de las cepas de *E. coli* a estos medicamentos sugiere, al menos, cautela en el momento de elegirlos sin antibiograma previo, lo que también podría ser válido para quimioprofilaxis con cotrimoxazol, a menos que estudios locales similares a éste demuestren una situación diferente con respecto a ellos, tomando en cuenta no sólo la posibilidad de fracaso, sino también la de generar rápida e innecesariamente mayor resistencia, especialmente a las cefalosporinas, que la que existe actualmente, tal como ha ocurrido evidentemente con ampicilina. La información periódica de los laboratorios a los médicos clínicos, sobre la susceptibilidad bacteriana a los antibióticos, asume aquí toda su importancia. Como se ha señalado en el método, el empleo de técnicas de difusión de disco no resta validez a esta manera de enfrentar el problema de la resistencia, si su interpretación es la apropiada⁴ y se tienen en cuenta las diferencias entre sensibilidad *in vitro* y respuesta *in vivo*. La sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación estaba más allá de las posibilidades de esta investigación —orientada a antibióticos de uso común en nuestros hospitales públicos—, ya que, si bien son muy útiles, su elevado coste y el riesgo de producir creciente resistencia, invalidándolas como medicamentos de reserva, nos inducen a sugerir que deben guardarse, idealmente, para situaciones que no dejan otras opciones.

Con respecto a ciprofloxacina, quinolona a la cual las cepas identificadas mostraron alta sensibilidad, su uso ha sido dejado momentáneamente de lado sobre la base de evidencias experimentales, en cachorros de perro, de daño secundario en el cartílago de crecimiento. Sin embargo, el medicamento ha sido aplicado a niños con fibrosis quística, sin que ellos registrasen posteriormente problemas osteoarticulares⁷.

Resumen

Se describe la frecuencia relativa de las bacterias patógenas y su sensibilidad a los antimicrobianos en 400 urocultivos sucesivos con recuentos de colonias $\geq 10^5$ de personas de 15 o menos años de edad, ambulatorias (n: 216) y hospitalizadas, de ambos sexos (300 niñas). *Escherichia coli* fue el agente aislado con mayor frecuencia (75,7% del total, 89,1% en niñas y 58,5% en varones ambulatorios, 76,8% en niñas y 45,7% en niños hospitalizados), seguido de *Klebsiella pneumoniae* en niñas (3,5%) y *Proteus mirabilis* en varones (22,0%) ambulatorios. En pacientes del hospital, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella species* fueron segundas en frecuencia en niñas (13,4%) y varones (18,5%). *Pseudomonas aeruginosa* sólo se detectó en pacientes del hospital (10,1% varones, 1,6% niñas). Un tercio de las cepas de *E. coli* eran resistentes a cefalosporinas de primera generación, más de la mitad a ampicilina y cotrimoxazol, siendo la mayoría ($\geq 96\%$) sensibles a gentamicina y nitrofurantoína. En las muestras de niños hospitalizados, 28% *E. coli* eran resistentes a ampicilina-sulbactam (p 0,0000053), más de 40% a cefalosporinas de primera generación y más de 50% a cotrimoxazol y ampicilina, mientras 95% o más eran sensibles a amikacina y gentamicina (p 0,000). *K. pneumoniae* fueron casi siempre sensibles a amikacina (93,7%), pero sólo 20% a gentamicina (p 0,000148), siendo alrededor de la mitad sensibles a nitrofurantoína. Seis de siete cepas de *Pseudomonas aeruginosa* eran sensibles

a ceftazidima. A menos que estudios locales muestren una situación diferente, parece razonable sugerir que pacientes ambulatorios con infecciones urinarias aparentemente bajas sean tratados inicialmente de preferencia con nitrofurantoína y se prefiera amikacina si se sospecha infección alta, modificando posteriormente la conducta, si es conveniente, según el análisis de sensibilidad.

(Palabras claves: Infección urinaria, microbiología, antibiograma.)

Referencias

1. Rodríguez E, Vargas B, Olivares P et al.: Infección del tracto urinario. Rev Chil Pediatr 1990; 61 (Supl. 1): 14-16.
2. Kass EH: Asymptomatic infections of the urinary tract. Trans Assoc Am Physicians 1956; 69: 56.
3. Barry AL, Thomsberry C: Susceptibility Test: Diffusion Test Procedures. In: Ballows A. Manual of Clinical Microbiology, Washington DC: American Society for Microbiology, Fifth edition 1991; 1117-1125.
4. Washington J: How the microbiology laboratory can improve antimicrobial therapy. Bull NY Acad Med 1984; 60: 314-326.
5. Anónimo: Elección de medicamentos antimicrobianos. Carta Médica, Ministerio de Salud de Chile, abril 1991; 40-54.
6. Goodman A y Gilman T. Goodman GA, editor: Las bases farmacológicas de la terapéutica, Octava edición. Buenos Aires, Editorial Panamericana 1991, p. 1028.
7. Neu H: Quinolones a new class of antimicrobial agents with wide potential uses. Med Clin North Am 1988; 72: 623-636.

AVISO A LOS AUTORES

Por acuerdo del Comité Editorial, la Revista Chilena de Pediatría devolverá sin tramitar todos los trabajos que no den estricto cumplimiento al Reglamento de Publicaciones y a las Instrucciones a los Autores que se editan en cada número de la Revista.