

Resistencia a antibióticos en aislamientos de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario inferior adquiridas en la comunidad: diferencias en relación con la edad

Juan Carlos Muñón Torres, Estrella Alvarez Varela,* Isabel Caravia Pubillonos e Ileana Peña Brito

Hospital General Docente "Enrique Cabrera", Calzada de Aldabó, esquina E, Alta habana, Boyeros, Ciudad de La Habana, Cuba. *Dirección de Diagnóstico Microbiológico, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 9 de mayo de 2008. Aceptado: 22 de agosto de 2008.

Palabras clave: resistencia antimicrobiana, *Escherichia coli*, infección del tracto urinario, comunidad.

Key words: Urinary tract infections, *Escherichia coli*, community-acquired infection, antibiotic resistance.

RESUMEN. Se presenta los resultados de un estudio descriptivo y prospectivo de la resistencia a antibióticos en aislamientos de *Escherichia coli* de 193 mujeres con el diagnóstico de infección baja del tracto urinario no complicada del municipio Boyeros, que asistieron a la consulta especializada de Urología de enero a diciembre de 2006. La población incluyó mujeres con edades entre 15 y 81 años. El objetivo fue determinar la sensibilidad de *Escherichia coli* a los antibióticos utilizados en el tratamiento empírico de infección no complicada del tracto urinario y su relación con la edad. Se identificaron en general 138 *Escherichia coli* (71,5 %), 18 *Proteus* sp. (9,3 %), 17 *Enterobacter* sp. (8,8 %), 11 *Klebsiella* sp. (5,7 %) y 9 *Citrobacter* sp. (4,7 %). Los antibióticos empleados fueron: ampicilina, sulfametoxazol + trimetoprim, ácido nalidíxico, ciprofloxacina, nitrofurantoina, amikacina, cloranfenicol, gentamicina, cefazolina, ceftriazona y kanamicina. En general *Escherichia coli* mostró baja resistencia a amikacina, ceftriazona, nitrofurantoina, cefazolina y cloranfenicol (5,8; 8,9; 9,6; 10,2 y 11,0 % respectivamente). Se comprobó que la resistencia de *Escherichia coli* está relacionada con la edad para ampicilina ($p = 0,03$), cefazolina ($p = 0,000$), sulfametoxazol + trimetoprim ($p = 0,000$) y ciprofloxacina ($p = 0,01$). Para el resto de los antibióticos probados no se observaron diferencias significativas. Casi la totalidad de los aislados de *Escherichia coli* fueron sensibles a nitrofurantoina, por lo que constituye una alternativa eficaz a tener en cuenta, ante la elevada resistencia a otros agentes antimicrobianos.

ABSTRACT. The results of the descriptive and prospective study of the *Escherichia coli* antimicrobial susceptibility of 193 women from Boyeros municipality with community-acquired uncomplicated urinary tract infection over a 1-year period from January to December 2006 are shown. The population includes women from 15 to 81 years old. The main objective of this study was to conduct an age assessment of the resistance to the antimicrobial agents most commonly prescribed for *Escherichia coli* community-acquired urinary tract infections. Antibiotics like ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nalidixic acid, ciprofloxacin, nitrofurantoin, amikacin, chloranfenicol, gentamicin, cephalosporin, ceftriaxone and kanamycin were tested. 138 *Escherichia coli* (71.5 %), 18 *Proteus* sp. (9.3 %), 17 *Enterobacter* sp. (8.8 %), 11 *Klebsiella* sp. (5.7 %) and 9 *Citrobacter* sp. (4.7 %) were identified. *Escherichia coli* lower resistance rates was found to amikacin, ceftriaxone, nitrofurantoin cefazolin and chloranfenicol (5.8 %, 8.9 %, 9.6 %, 10.2 % and 11.0 % respectively). The *Escherichia coli* resistance has an age relation for ampicillin ($p = 0.03$), cefazolin ($p = 0.000$), trimethoprim-sulfamethoxazole ($p = 0.000$) and ciprofloxacin ($p = 0.01$). Almost all *Escherichia coli* isolates that were recovered were susceptible to nitrofurantoin. Nitrofurantoin is one of the most suitable antimicrobial for empirical treatment in this community given the high resistance rates to other antimicrobial agents.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son de las más frecuentes en atención primaria.^{1,2} En los Estados Unidos de América hay estudios que reportan que más de 7 millones de consultas anuales son por causa de esta afección.^{3,4} Estas infecciones tienen una elevada incidencia y habitualmente son leves, por lo que en la mayoría de los casos, la prescripción de un tratamiento se realiza de forma empírica, antes de disponer de los resultados microbiológicos.⁵ Para indicar un tratamiento empírico racional es muy importante conocer los microorganismos que con mayor frecuencia

causan la infección, los patrones de sensibilidad antimicrobiana y su evolución en el tiempo, los cuales van a depender de cada zona geográfica.^{4,6} Las extrapolaciones de los resultados de este comportamiento no son siempre válidas,^{7,8} no obstante, pueden ser útiles a modo de orientación a nuevas investigaciones.

En la elección de un determinado antibiótico para el tratamiento empírico es importante considerar que su resistencia bacteriana se encuentre por debajo de un 20 % y que sea de fácil cumplimiento terapéutico.⁷

Las infecciones urinarias no complicadas se manifiestan en pacientes con un tracto urinario sin alteraciones anatómicas o funcionales.

En las infecciones del tracto urinario bajas (ITUB) no complicadas adquiridas en la comunidad *Escherichia coli* es el principal patógeno, con una incidencia entre un 75 y un 90 % de los aislamientos.^{6,9} En muchos casos, estas infecciones se manejan de forma efectiva y segura empleando una terapia antibiótica empírica, sin necesidad de un cultivo de orina.¹⁰

Este estudio tuvo como objetivo evaluar el comportamiento de la resistencia de *Escherichia coli* a los antibióticos más empleados en las consultas de Urología en el municipio Boyeros en las mujeres con ITUB no complicadas y establecer su relación con la edad. Esta información permitirá recomendar tratamientos empíricos más eficaces.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y prospectivo de las pacientes atendidas con síntomas de infección urinaria baja en las consultas externas del Municipio Boyeros durante el año 2006.

Fueron incluidas en el estudio todas las mujeres mayores de 15 años sin límite superior de edad procedentes del municipio Boyeros, remitidas por su médico de atención primaria o que acudieran a las consultas de forma espontánea y presentaran algún síntoma de infección urinaria baja. Se decidió no incluir en esta investigación aquellas que en el momento de la consulta o en días anteriores a esta hubiesen presentado fiebre de más de 38 °C acompañada o no de dolor lumbar. También fueron excluidas del estudio todas las mujeres embarazadas, las que hubiesen tenido un ingreso hospitalario en los 15 d anteriores a presentar los síntomas urinarios, así como las procedentes de otros municipios de la ciudad.

Las pacientes fueron informadas del objetivo del estudio y se les solicitó su consentimiento para su participación. Mediante un cuestionario estructurado se recogió información sobre variables clínicas, microbiológicas y del tratamiento antibiótico prescrito a las pacientes. También se recogió información sobre la edad de las pacientes y la presencia de características clínicas de riesgo relacionadas con las ITU como diabetes mellitus, alteraciones de la vía urinaria, litiasis renal, antecedentes de ITU en el año anterior, uso de antibióticos y el diagnóstico clínico de ITU.

A las pacientes, se les realizó un examen físico urológico y ginecológico, así como un estudio ultrasonográfico

del tracto urinario superior e inferior con vejiga llena. En la primera consulta se indicó un estudio del sedimento urinario. A las pacientes con reportes negativos que presentaban síntomas evidentes de ITUB se les indicó tratamiento y fue evaluado a las 48 h y no se les realizó estudio microbiológico.

A las pacientes con resultado positivo en el estudio del sedimento se les indicó un urocultivo previo al tratamiento. Los urocultivos se realizaron mediante siembra en agar sangre y agar Mackonkey con asa calibrada. La determinación de la sensibilidad antibiótica se realizó mediante el método de Kirby-Bauer, según NCCLS de 2000.¹¹ Se estudiaron los antibióticos siguientes: ampicilina, sulfametoxazol + trimetropim, ácido nalidíxico, ciprofloxacina, nitrofurantoina, amikacina, cloranfenicol, gentamicina, cefazolina, ceftriazona y kanamicina. Se determinaron los gérmenes más frecuentes, los cuales se identificaron por las técnicas convencionales.

La resistencia a los antibióticos fue expresada en por ciento. Se utilizó un modelo de regresión logística para analizar la relación entre la edad y la resistencia de *Escherichia coli* a los antibióticos estudiados. Los resultados fueron procesados estadísticamente utilizando el programa Statistica 6.0 para Windows.

RESULTADOS

Se estudiaron 306 pacientes del sexo femenino con diagnóstico de infección urinaria baja. De ellas, 193 presentaron ITU no complicada. En estas 193 muestras, se identificaron 138 *Escherichia coli* (71,5 %), 18 *Proteus* sp. (9,3 %), 17 *Enterobacter* sp. (8,8 %), 11 *Klebsiella* sp. (5,7 %) y 9 *Citrobacter* sp. (4,7 %). Se determinó la distribución de los uropatógenos identificados. (Tabla 1) En todas las pacientes estudiadas el principal patógeno es la *Escherichia coli*, con una prevalencia por encima del 70 %.

Los antibióticos indicados por los profesionales de la Salud fueron: ácido nalidíxico (31,7 %), sulfametoxazol + trimetropim (28,1 %), ciprofloxacina (26,9 %), cefalexina (7,9 %), ampicilina (3,6 %) y gentamicina (1,8 %). Los medicamentos más utilizados en la automedicación fueron: ácido nalidíxico (56,6 %), sulfametoxazol + trimetropim (40,1 %) y cloranfenicol (3,3 %).

Se calcularon los porcentajes de resistencia *in vitro* de *Escherichia coli* a los antibióticos más empleados en el tratamiento de ITU en la comunidad y su relación con la edad de las pacientes. (Tabla 2)

Tabla 1. Distribución de los uropatógenos en infección del tracto urinario no complicada

| Microorganismos patógenos | % |
|---------------------------|------|
| <i>Escherichia coli</i> | 71,5 |
| <i>Proteus</i> sp | 9,3 |
| <i>Enterobacter</i> sp | 8,8 |
| <i>Klebsiella</i> sp | 5,7 |
| <i>Citrobacter</i> sp | 4,7 |

Tabla 2. Resistencia global de *Escherichia coli* a los antibióticos empleados en el tratamiento de infección del tracto urinario no complicada en la comunidad. Relación con la edad.

| Antibiótico | Probadas | R | % | p |
|------------------|----------|----|------|-------|
| Acido nalidíxico | 97 | 41 | 42,3 | ns |
| Amikacina | 120 | 7 | 5,8 | ns |
| Ampicilina | 121 | 87 | 71,9 | 0,01 |
| Cefazolina | 118 | 12 | 10,2 | 0,000 |
| Ceftriazona | 124 | 11 | 8,9 | ns |
| Ciprofloxacina | 130 | 24 | 18,5 | 0,01 |
| Cloranfenicol | 118 | 13 | 11,0 | ns |
| Gentamicina | 137 | 36 | 26,3 | ns |
| Kanamicina | 135 | 19 | 14,1 | ns |
| Nitrofurantoina | 135 | 13 | 9,6 | ns |
| SXT | 138 | 81 | 58,7 | 0,000 |

SXT Sulfametoxazol + trimetoprim. R cepas resistentes.

DISCUSIÓN

En el estudio predominaron las mujeres menores de 45 años. Solo el 12 % fueron mayores de 45 años. Con el avance de la edad aparecen factores de riesgo para la multiplicación bacteriana y aumenta la probabilidad de aparición de bacteriuria por los cambios fisiológicos que ocurren en el tracto urogenital.^{12,13} Sin embargo, en este estudio predominaron las mujeres jóvenes, lo que se ha visto relacionado con que a edades más tempranas la actividad sexual es mayor y es un factor importante en las ITUB.^{6,14,15}

Los antibióticos prescritos con mayor frecuencia a las pacientes de este estudio fueron el ácido nalidíxico (31,7 %), el sulfametoxazol + trimetoprim (28,1 %) y la ciprofloxacina (26,9 %), comportamiento que se correspondió con estudios realizados en el país por el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología.¹⁶ Teniendo en cuenta los motivos de la prescripción, estos antimicrobianos constituyeron el tratamiento de elección.¹⁶ Se prescribieron en menor medida otros antibióticos que constituyen alternativas terapéuticas eficaces, como son la cefalexina (7,9 %), la nitrofurantoina (6,8 %) y la amoxicilina (3,4 %). Esto pudiera estar determinado por el hecho de que la cefalexina y la amoxicilina no están disponibles en las unidades de farmacia y la nitrofurantoina provoca efectos adversos gastrointestinales en los pacientes.

La resistencia *in vitro* de *Escherichia coli* estuvo por encima del 25 % en más del 35 % de los antibióticos. (Tabla 2) *Escherichia coli* mostró baja resistencia a amikacina, ceftriazona, nitrofurantoina, cefazolina y cloranfenicol (5,8; 8,9; 9,6; 10,2 y 11,0 % respectivamente) y una resistencia bastante elevada a ácido nalidíxico, ampicilina, gentamicina y sulfametoxazol+trimetoprim (42,3; 71,9; 26,3 y 58,7 % respectivamente).

Al analizar si existía relación entre la edad de las pacientes estudiadas y la resistencia a los antibióticos empleados se comprobó que esta relación se manifiesta para ampicilina ($p = 0,03$), cefazolina ($p = 0,000$), sulfametoxazol + trimetoprim ($p = 0,000$) y ciprofloxacina ($p = 0,01$). Para el resto de los antibióticos probados no hubo un comportamiento relacionado con la edad.

La sensibilidad global de *Escherichia coli* a la nitrofurantoina se encuentra por encima del 90 %, por lo que debe tenerse en cuenta a la hora de indicar un tratamiento empírico como terapia de elección, ya que la ampicilina, el sulfametoxazol + trimetoprim y el ácido nalidíxico presentan resistencias muy elevadas (71,9; 58,7 y 42,3 % respectivamente), lo cual compromete su indicación empírica. Se considera que la existencia de tasas de resistencia mayores del 10 al 20 % limita la elección de un antibiótico de forma empírica.⁵

En Cuba, el sulfametoxazol + trimetoprim, la ciprofloxacina y la ampicilina, entre otros, se indican con mucha frecuencia en las consultas de atención primaria de Salud, motivada por su eficacia en el tratamiento de múltiples procesos infecciosos, disponibilidad habitual en el mercado y bajo costo, lo que pudiera en cierta medida explicar los índices observados. Otros estudios realizados en el país muestran resultados similares.¹⁷⁻²⁰

Por otra parte, se ha demostrado la eficacia en el uso del sulfametoxazol + trimetoprim en las infecciones urinarias bajas no complicadas, debido a las concentraciones bactericidas del antibiótico que suelen alcanzarse en este sitio, aún cuando la bacteria causante del proceso pueda comportarse *in vitro* como resistente;^{21,22} lo cual debe tenerse en cuenta a pesar de los elevados porcentajes de resistencia a este antibiótico encontrados en este estudio.

La resistencia global de *Escherichia coli* a las quinolonas está por encima del 18 %. Teniendo en cuenta que estos antibióticos se indican con frecuencia empíricamente y la relación demostrada en varios estudios que existe entre el consumo de estos antibióticos y el desarrollo de resistencia,²³⁻²⁵ su uso debe controlarse, reservándolos para casos con cultivo positivo y en los que se demuestre la ineficacia de otros antimicrobianos disponibles para la primera línea de tratamiento.

El conocimiento periódico y actualizado de los patrones de susceptibilidad microbiana de un área concreta ayuda en la elección de un tratamiento empírico eficaz, disminuye la aparición de resistencias y contribuye a hacer un uso más racional de los antibióticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Stamm W.E. and Norrby S.R. 2001. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. **J. Infect. Dis.**, **183**, 1-4, 2001.
2. Stamm W.E. and Hooton T.M. Management of urinary tract infections in adults. **N. Engl. J. Med.**, **399**, 1328-34, 1993.
3. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. **Dis. Mon.**, **49**, 53-70, 2003.
4. Kucheria R., Dasgupta P., Sacks S.H., Khan M.S. and Serrín N.S. Urinary tract infections: new insights into a common problem. **Postgrad. Med. J.**, **81**, 83-86, 2005.
5. Gupta K., Hooton T.M. and Stamm W.E. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. **Ann. Intern. Med.**, **135**, 41-50, 2001.
6. Nicolle L.E. Epidemiology of urinary tract infection. **Infect. Med.**, **18**, 153-162, 2001.
7. Cires M., Freijoso E., Vergara E., Machado O., Alfonso I., Salas L., *et al.* Guía para la práctica clínica en infecciones del tracto urinario. **Rev. Cubana Med. Gen. Integr.**, **18**, 155-160, 2002.
8. Alós J.I., Serrano M.G., Gómez-Garcés J.L. and Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. **Clin. Microbiol. Infect.**, **11**, 199-203, 2005.
9. Hooton T.M., Scholes D., Gupta K., Stapleton A.E., Roberts P.L. and Stamm W.E. Amoxicillin-clavulanate vs. ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. **JAMA**, **293**, 949-55, 2005.
10. Hooton T.M. and Stamm W.E. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. **Infect. Dis. Clin. North. Am.**, **11**, 551-581, 1997.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for antimicrobial disk susceptibility test. NCCLS document M2-A7. Villanova, Pennsylvania: National Committee for Clinical Laboratory Standards, USA, 2000.
12. Yero Alos I., Calvo D.M. y García Milián A.J. Manejo de la infección del tracto urinario. **Rev. Cubana Farm.**, **39**, 1-1, 2005.
13. Raz R., Gennesin Y., Wasser J., Stoler Z., Rosenfeld S., Rotenstreich E., *et al.* Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. **Clin. Infect. Dis.**, **30**, 152-156, 2000.
14. Hextall A., Hooper R., Cardozo L., Stringer C. and Workman R. Does the menopause influence the risk of bacteriuria. **Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.**, **12**, 332-336, 2001.
15. Harrington R.D. and Hooton T.M. Urinary tract infection risk factors and gender. **J. Gend. Specif. Med.**, **3**, 27-34, 2000.
16. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Caracterización de la terapéutica antimicrobiana de la de la infección del tracto urinario. Investigaciones rápidas, 11, 2004. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/Investigaciones/itu.pdf> (Consultado 15 de enero de 2008.)
17. Álvarez E., Espino M., Contreras O.R. y Álvarez A.B. Evaluación de la resistencia a los antimicrobianos por el sistema DIRAMIC. **Rev. Panam. Infectol.**, **7**, 28-32, 2005.
18. Álvarez E. y Contreras R. Segundo reporte sobre resistencia microbiana en hospitales de la Red Cubana de Laboratorios con el Sistema DIRAMIC. **Revista CENIC Ciencias Biológicas**, **36**, 37-41, 2005.
19. Álvarez E., Espino M. y Contreras O.R. Determinación de la susceptibilidad de *Escherichia coli* en aislamientos del tracto urinario por el sistema DIRAMIC. **Rev. Panam. Infectol.**, **8**, 10-15, 2006.
20. Rodríguez A., Delgado M., Mora R. y González Y., Guardia A. Infección hospitalaria. Resistencia bacteriana *in vitro* a los antimicrobianos usados en las instituciones de Salud de Ciudad de La Habana. Año 2003. **Rev. Panam. Infectol.**, **6**, 8-12, 2004.
21. Khalmeter G., Menday P. and Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance community-acquired *Escherichia coli* urinary infections. **J. Antimicrob. Chemother.**, **52**, 1005-10, 2003.
22. Richards D.A., Toop L.J., Chambers S.T., Sutherland M.J., Harris B.H., Ikram R.B., *et al.* Antibiotic resistance in uncomplicated urinary tract infections: problems with interpreting cumulative resistance rates from local community laboratories. **N. Z. Med. J.**, **115**, 12-4, 2002.
23. Urbanek K., Kolar M., Stržil J., Koukalová D., Cekanová L. and Hejnar P. Utilization of fluoroquinolones and *Escherichia coli* resistance in urinary tract infections: inpatients and outpatients. **Pharmacoepidemiol. Drug Saf.**, **14**, 741-5, 2005.
24. Mahamat A., Lavigne J.P., Fabro-Peray P., Kinowsky J.M., Daures J.P. and Sotto A. Evolution of fluoroquinolone resistance among *Escherichia coli* urinary tract isolates from a French university hospital: application of the dynamic regression model. **Clin. Microbiol. Infect.**, **11**, 301-6, 2005.
25. Arslan H., Azap O.K., Ergonul O. and Timurkaynak F. Risk factor for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolates from community-acquired urinary tract infections in Turkey. **J. Antimicrob. Chemother.**, **56**, 914-8, 2005.