

# **Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de *Escherichia coli* en urocultivos procedentes del medio hospitalario y extrahospitalario**

## **Introducción**

La infección del tracto urinario (ITU) es la infección más frecuente en el medio hospitalario (EPINE) y la segunda en la práctica médica extrahospitalaria después de la infección respiratoria, constituyendo el 10% del total de las consultas de atención primaria y el 39% de las consultas de Urología<sup>1</sup>. La infección urinaria nosocomial representa del 25 al 45% del total de las infecciones nosocomiales<sup>2</sup>. El principal agente etiológico de la ITU, y el que más se ha asociado a recidivas, es *Escherichia coli*<sup>2</sup>.

En los últimos años se ha detectado una progresiva disminución en la sensibilidad de este microorganismo a los antimicrobianos utilizados habitualmente para el tratamiento de la ITU. Entre los factores de riesgo descritos para el desarrollo de resistencias figuran la edad avanzada, tratamiento antimicrobiano previo, cateterización con sonda urinaria, infección urinaria complicada e ITU de repetición<sup>2-5</sup>.

La aparición y diseminación de resistencias, entre otros factores, motiva que el tratamiento de las infecciones del tracto urinario causadas por *E. coli* constituya, en algunos casos, un importante problema terapéutico.

## **Objetivos**

Conocer la sensibilidad de los aislados de *E. coli* de urocultivos procesados en nuestro servicio de 1994 a 2001 y estudiar la evolución de la misma con el fin de detectar los antimicrobianos que sufren una mayor disminución de su actividad como consecuencia de la aparición de resistencias durante este período.

Comparar la sensibilidad a los antimicrobianos de *E. coli* hospitalarios y extrahospitalarios correspondientes a cada año del estudio por separado y de forma global, incluyendo todos los aislados clasificados según la procedencia desde 1996-2001. Esto es especialmente importante en atención primaria, donde la mayoría de las ITU se tratan empíricamente y el conocimiento de la sensibilidad *in vitro* de los uropatógenos aislados habitualmente en su zona puede condicionar una utilización correcta y racional de los antimicrobianos.

## **Métodos**

Se realizó un estudio retrospectivo de la sensibilidad de aislados de *E. coli* en urocultivos durante 8 años (1994-2001) en el Servicio de Microbiología del Hospital Ramón y Cajal. En este período se realizaron 126.877 urocultivos de los que se aislaron 25.753 uropatógenos, 14.319 de los cuales (55,6% del total) se identificaron como *E. coli*.

La comparación de la sensibilidad de *E. coli* según su procedencia hospitalaria o extrahospitalaria se efectuó en los 6 años últimos del estudio (1996-2001), se incluyeron un total de 13.263 aislados de *E. coli* (10.913 procedentes del medio hospitalario y 2.350 de atención primaria).

El urocultivo se realizó mediante siembra con asa calibrada en medio de agar CLED (cisteína-lactosa-deficiente en electrolitos); se consideró bacteriuria significativa al menos un recuento de  $10^4$ - $10^5$  UFC/ml. En todos los aislados se estudió la sensibilidad frente a los 14 antimicrobianos: amoxicilina o ampicilina, ampicilina-sulbactam o amoxicilina-ácido clavulánico, ticarcilina, cefazolina, cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima, gentamicina, amikacina, ácido nalidíxico, norfloxacin, cotrimoxazol, fosfomicina y nitrofurantoína. La concentración inhibitoria mínima (CIM) se determinó con los sistemas semiautomáticos PASCO y WIDER siguiendo las normas y criterios del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

Para la comparación de los porcentajes de sensibilidad entre los años estudiados se utilizaron tablas de contingencia y la prueba de la  $\chi^2$  de Pearson y su test de linealidad. Para la determinación del grado de asociación entre las variables sensibilidad/procedencia se calculó la *odds ratio* mediante la prueba de homogeneidad de razón de ventajas de Mantel-Haenszel. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error tipo I o error  $\alpha$  inferior a 0,05. Todos los cálculos estadísticos se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 9.0 para Windows 98.

## Resultados

Para la mayoría de los antimicrobianos estudiados se observó una tendencia lineal significativa en la disminución de la sensibilidad de *E. coli* frente a éstos durante los 8 años que abarcó el estudio. Por el contrario, en el caso de ampicilina-sulbactam/amoxicilina-ácido clavulánico y nitrofurantoína, se constató un aumento de la sensibilidad desde el año 1994 hasta el final del estudio. Los porcentajes de sensibilidad a cefazolina, gentamicina y fosfomicina denotan que la actividad de estos antimicrobianos no ha disminuido significativamente desde el comienzo hasta el final del estudio ( $\chi^2$  TL = 0,94,  $p = 0,332$ ;  $\chi^2$  TL = 2,95,  $p = 0,086$ , y  $\chi^2$  TL = 1,18,  $p = 0,277$ , respectivamente). Tampoco se observaron en estos diferencias significativas en los porcentajes de sensibilidad entre los diversos años estudiados, excepto en la fosfomicina ( $\chi^2 = 28,05$ ;  $p < 0,0001$ ) (tabla 1).

Los antimicrobianos con menor actividad frente a *E. coli* fueron ampicilina, amoxicilina y ticarcilina, con un promedio del 40,9% de sensibilidad, y seguidamente se encuentra el cotrimoxazol, con un porcentaje de sensibilidad del 63,3 a 70,2%, dependiendo del año de estudio. Las quinolonas demostraron una mayor disminución de su actividad, observándose al comienzo del estudio una sensibilidad para el ácido nalidíxico del 76% y para norfloxacin del 85,1%, que se reduce hasta el 63,3 y 66,6%, respectivamente, en el año 2001.

Amoxicilina-ácido clavulánico, cefazolina, cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima, gentamicina, amikacina, fosfomicina y nitrofurantoína mantuvieron una excelente actividad frente a los aislados de *E. coli* durante el período estudiado, y finalmente llegaron con unos porcentajes de sensibilidad que superaban el 95%, salvo gentamicina, en el que la sensibilidad era ligeramente menor, 94,6% al comienzo del estudio y 93% en el último año.

El porcentaje de resistencia a las penicilinas en *E. coli* es significativamente mayor en muestras hospitalarias durante el período 1996-1998, no observándose estas diferencias en los 3 años siguientes del estudio. Del mismo modo, desde el año 1999 al 2001 la sensibilidad de *E. coli* a amoxicilina-ácido clavulánico es significativamente menor en el medio hospitalario que en el extrahospitalario (tabla 2).

En las cefalosporinas de primera (cefazolina) y segunda generación (cefuroxima) se observa un significativo aumento de la resistencia en las cepas hospitalarias con respecto a las de la comunidad en los años 1996 y 1998. Por el contrario, únicamente se detectó mayor resistencia en los aislados hospitalarios en ceftazidima durante el año 1999. El porcentaje de resistencia detectado en la familia de las quinolonas no se diferenció significativamente entre los aislados de diferente procedencia, salvo en el año 1997 en el que se observó un mayor porcentaje de cepas sensibles en la comunidad. Solamente en el primer año que se comparó el origen de los aislamientos (1996), se apreció un porcentaje significativamente mayor de sensibilidad de *E. coli* procedente de la comunidad frente a cotrimoxazol, puesto que en los años posteriores la sensibilidad no demostró diferencias significativas entre ambos orígenes. La sensibilidad de *E. coli* a fosfomicina en el año 1996 fue significativamente menor en el medio extrahospitalario que en el hospitalario y en el año 1999 se produjo el fenómeno contrario. En los años 1997 y 2000 se apreció un porcentaje de sensibilidad de *E. coli* a nitrofurantoína significativamente mayor en el medio extrahospitalario que en el hospitalario.

## Discusión

El grupo de antimicrobianos con menor actividad frente a *E. coli* durante el período de estudio son las penicilinas (amoxicilina, ampicilina y ticarcilina) debido a la alta prevalencia de betalactamasas (frecuentemente de tipo TEM-1), circunstancia que desaconseja su empleo si no se asocian con un inhibidor de estas enzimas<sup>6,7</sup> ya que se recomienda que para la utilización de un antimicrobiano en el tratamiento empírico de la ITU el porcentaje de resistencia no debe superar el 10-20%<sup>8</sup>.

El porcentaje de sensibilidad a aminopenicilinas obtenido en nuestra área es similar al hallado en otras zonas de Madrid (42,25% en 1997-2000)<sup>9</sup> e igual al estimado en 1994 en España (43,8%) en un estudio multicéntrico en el que también participaron hospitales de Francia y Alemania (53%)<sup>10</sup>. Sin embargo, en países como Noruega, donde el consumo de antibióticos es muy bajo, se han observado porcentajes de sensibilidad de *E. coli* a ampicilina en los años 1990-1999 de hasta el 75%<sup>11</sup>.

La combinación penicilina-inhibidor de betalactamasas mantiene una buena actividad frente a *E. coli* e, incluso, se observa un aumento de la misma a lo largo del estudio, fenómeno que se da tanto en ampicilina-sulbactam (utilizado de 1995 a 1997) como en amoxicilina-ácido clavulánico (1998-2001). Este aumento en la sensibilidad de estos antimicrobianos también se ha observado en los años precedentes a nuestro estudio por otros autores en Cataluña<sup>12</sup>.

El aumento brusco de sensibilidad que aparece en el año 1998 está relacionado con un cambio en la metodología de los estudios de sensibilidad: se empezó a utilizar amoxicilina-ácido clavulánico en lugar de ampicilina-sulbactam. Ambas combinaciones de antimicrobianos parecen ser igual de eficientes clínicamente; sin embargo, *in vitro* se han observado discrepancias en su actividad frente a *E. coli* y algunas cepas resistentes a ampicilina-sulbactam son sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico<sup>13</sup>. Los

aislados de *E. coli* en nuestro medio tienen una sensibilidad a amoxicilina-ácido clavulánico excelente (> 95%), superior a la observada durante ese período en otros estudios realizados en Barcelona en 1998<sup>14</sup> (96% frente a 88%) y en Madrid en el año 2000 (97,2% frente a 72%)<sup>9</sup>. Esto parece indicar que la hiperproducción de betalactamasas tipo TEM-1 y derivadas de éstas, como las del tipo IRT, es un hallazgo poco frecuente en nuestro medio, fenómeno que explicaría la gran actividad de estos compuestos mantenida durante años<sup>6</sup>.

De igual modo, las cefalosporinas ensayadas mantienen un porcentaje de sensibilidad superior al 95% en todos los casos, similar a lo observado en otros estudios<sup>15,16</sup>.

La elevada actividad de fosfomicina-trometamol mantenida a lo largo del tiempo la convierte en una alternativa de primera línea en el tratamiento de la ITU no complicada. A pesar de lograr tasas de erradicación ligeramente inferiores a las conseguidas con cotrimoxazol y fluorquinolonas en el caso de aislados sensibles, la fosfomicina presenta ventajas para ser considerada un antimicrobiano de primera línea en la ITU no complicada de vías bajas: su mecanismo de acción (inhibición de la síntesis del peptidoglucano) es diferente al de los demás antimicrobianos y no se producen resistencias cruzadas; es un bajo inductor de resistencias y su cómoda posología, en dosis única o pauta corta, permite incrementar el cumplimiento terapéutico<sup>9</sup>.

El cotrimoxazol es un antimicrobiano eficaz que ha sido muy utilizado tanto en el medio hospitalario como en la comunidad para el tratamiento de la ITU y la profilaxis de la cistitis recurrente, especialmente en mujeres, por su capacidad de inhibir la síntesis de fimbrias en los uropatógenos<sup>17,18</sup>. Actualmente, sin embargo, el elevado porcentaje de resistencia de *E. coli* a cotrimoxazol en nuestro medio desaconseja su utilización empírica.

El grupo de antimicrobianos que más ha visto afectada su actividad durante el período de estudio han sido las quinolonas. Al comienzo de su comercialización en 1986, norfloxacin era activo frente al 100% de las cepas de *E. coli*<sup>19</sup>, sufrió después una progresiva disminución de actividad (85% de sensibilidad en 1994) y en la actualidad en nuestro medio no supera el 66,6%, similar al observado en Cáceres en el año 1995<sup>20</sup> y superior al descrito en otros estudios<sup>9,12,14,21,22</sup>. Este descenso espectacular de la sensibilidad de las quinolonas frente a *E. coli* puede atribuirse a su utilización masiva e incontrolada en la práctica clínica y veterinaria desde su introducción<sup>19,23</sup>.

Teniendo en cuenta el porcentaje de resistencia global de *E. coli* frente a las fluoroquinolonas, tanto en el medio hospitalario como en la comunidad, no se deberían utilizar como antimicrobianos de primera elección en el tratamiento de la ITU. Sin embargo, hay estudios que defienden su gran utilidad en el tratamiento empírico de las cistitis no complicadas, incluso con porcentajes de resistencia del 20-30% debido fundamentalmente a la alta concentración que alcanza el fármaco en la orina, muy superior a la CIM<sup>1</sup>, fenómeno que no se ha descrito en penicilinas y cotrimoxazol.

Comparando las diferencias de sensibilidad a los antimicrobianos entre los aislamientos de *E. coli* de origen intrahospitalario y extrahospitalario, se observan en general menores diferencias en los antimicrobianos más utilizados en la comunidad como aminopenicilinas, cotrimoxazol y quinolonas. Curiosamente, en un estudio realizado en los años 1995-1998 se obtenía un porcentaje de resistencia a ciprofloxacino mayor en el medio extrahospitalario que en el hospitalario (20% frente a 13,2%), quizás debido a que en el hospital las quinolonas se utilizan en caso de sensibilidad probada y en el medio extrahospitalario de forma empírica<sup>24,25</sup>.

La nitrofurantoína, a pesar de su probada eficacia en el tratamiento de la ITU, se emplea muy poco por su potencial toxicidad pulmonar, y quizá por ello el porcentaje de sensibilidad ha aumentado de manera significativa en los últimos años en nuestro medio y en otras áreas<sup>9</sup>.

En el medio hospitalario es frecuente encontrar un mayor porcentaje de resistencia al estar sometida la flora bacteriana a una mayor presión antibiótica, además de darse condiciones favorables para la transferencia de genes de resistencia entre las bacterias<sup>26</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio, con el transcurso de los años, la sensibilidad de los aislamientos intra y extrahospitalarios tiende a igualarse, lo cual debería servir de reflexión acerca de si se está haciendo un correcto empleo de los antimicrobianos en la comunidad.

### Referencias Bibliográficas:

1. Del Río Pérez G. Tratamiento de las infecciones urinarias. En: Drobnic L, editor. Tratamiento antimicrobiano. Madrid: EMISA; 1997. p. 429-43.
2. Martínez B, Gómez J, Guerra B, Gómez Vargas J, Ruiz Gómez J, Siamarro E, et al. Factores de riesgo y pronóstico de las infecciones urinarias por gramnegativos. Rev Esp Quimioter. 2000;13:276-80. [\[Medline\]](#)
3. Ena J, Amador C, Martínez C, Ortiz de la Tabla V. Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant Escherichia coli. J Urol. 1995;153:17-20.
4. Serrano FJ, Muñoz RM, Vidal SS, Morán FG, García CB, Aznar AB. Aspectos epidemiológicos de Escherichia coli resistente a ciprofloxacino en un hospital general. Rev Esp Quimioter. 2000;13:44-50.
5. Sotto A, De Boever C, Fabbro-Peray P, Gouby A, Sirot D, Jourdan J. Risk factors for antibiotic-resistant Escherichia coli isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: a prospective study. J Clin Microbiol. 2001;39:438-44. [\[Medline\]](#)
6. Muñoz Bellido JL, Muñoz Criado S, García García MI, Alonso Manzanares MA, Gutiérrez Zufiaurre MN, García Rodríguez MA. Mecanismos de resistencia a combinaciones de betalactámicos e inhibidor de betalactamasas en Escherichia coli. Rev Esp Quimioter. 1997;10:221-5.
7. Stapleton P, Wu PJ, King A, Shannon K, French G, Phillips I. Incidence and mechanisms of resistance to the combination of amoxicillin and clavulanic acid in Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39:2478-83. [\[Medline\]](#)
8. Naber KG. Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infect drugs for the treatment of urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 1999;11:189-96. [\[Medline\]](#)
9. Garau M, Latorre A, Alonso-Sanz M. Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por Escherichia coli. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2001;19:462-6. [\[Medline\]](#) [\[Artículo\]](#)
10. Torres A, De la Torre F, Díez-Alonso R, Romanyck J, Torrellas A, Aguilar L. Escherichia coli resistance to amoxicillin and co-amoxiclav in a community with high aminopenicillin consumption rate. Rev Esp Quimioter. 1996;9: 272-3.
11. Grude N, Tveten Y, Kristiansen BE. Urinary tract infections in Norway: bacterial etiology and susceptibility. A retrospective study of clinical isolates. Clin Microbiol Infect. 2001;7:543-7. [\[Medline\]](#)
12. Sauca G, Gallés C, Gasós MA y Grupo de Microbiología de Hospitales Comarcales de Cataluña. Evolución de la sensibilidad de Escherichia coli a 6 antimicrobianos durante los últimos 12 años. Aten Primaria. 1997;19: 226-9. [\[Medline\]](#) [\[Artículo\]](#)
13. O'Shaughnessy E, Fahle G, Witebsky G. Correlation of in vitro susceptibility results for Amoxicillin-Clavulanate and Ampicillin-Sulbactam tested against Escherichia coli. J Clin Microbiol. 1997;35:1902-3. [\[Medline\]](#)
14. Gómez-Martínez J, Marco F, Mensa J, Espasa M, Martínez JA, Jiménez de Anta MT. Actividad in vitro de fluorquinolonas y antibióticos betalactámicos administrados por vía oral frente a aislamientos clínicos de Escherichia coli. Rev Esp Quimioter. 1999;12:54-7. [\[Medline\]](#)
15. Gutiérrez Altés A, Grupo de Infección Hospitalaria de la SEIMC. Vigilancia de la actividad in vitro de cefuroxima. Rev Esp Quimioter. 1994;7:282-5.
16. Martínez Suárez V, Cimadevilla Suárez R, Amil Pérez B, Ordóñez Álvarez FA, Pérez Castro S, Santos Rodríguez F, et al. Patrón de sensibilidad a antimicrobianos en uropatógenos aislados en niños. Rev Esp Quimioter. 2001;14:63-8. [\[Medline\]](#)
17. Rodríguez C, Muro V, Daviu A, Bestard M, Llobera J, Campoamor F. Uso de antibióticos en atención primaria: tratamiento de la infección urinaria. Aten Primaria. 1996;17:309-16. [\[Medline\]](#)
18. Rodríguez JC, Ruiz M, Elía M, Royo G. Sensibilidad de los patógenos aislados de infecciones urinarias. Rev Esp Quimioter. 1995;8:73-4.
19. Ginés S, Canós M, Gobernado M. Actualidad de las quinolonas. Rev Esp Quimioter. 1996;9:25-38.

20. Cardenal JI, García-Onieva E, Macías M, Íñiguez R. Resistencias de *Escherichia coli* a las quinolonas en una área de Cáceres (Extremadura). *Rev Esp Quimioter*. 1996;9:266-9.
21. Alós JI, Balas D, Gómez JL. Prevalencia de susceptibilidad a quinolonas y otros antibióticos en microorganismos aislados de bacteriurias extrahospitalarias de Madrid en 1995. *Rev Clin Esp*. 1997;197:167-71. [\[Medline\]](#)
22. García del Busto Remón A, Pardo F, Moreno R, Galiano JV. Bacilos gram negativos aislados en un hospital general: alta tasa de resistencias frente a ciprofloxacino. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1996;14:276-7.
23. Ruiz Tovar M, Ruiz Bremón A, Pérez Gorricho B, Baquero Mochales F. Distribución geográfica y características de la evolución del consumo extrahospitalario de quinolonas en España y por provincias (1985-1993). *Rev Esp Quimioter*. 1998;11:58-63. [\[Medline\]](#)
24. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:225-34. [\[Medline\]](#)
25. Pardo Serrano FJ, Moreno Muñoz R, Sabater Vidal S, González Morán F, Borrell García C, Barreda Aznar A. Aspectos epidemiológicos de la resistencia de *Escherichia coli* a ciprofloxacino en un hospital general. *Rev Esp Quimioter*. 2000;13:44-50.
26. Jacoby G, Han P. Detection of extended-spectrum beta-lactamases in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 1996;34:908-11. [\[Medline\]](#)

*Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005 Apr;23(4):197-201.