

Ana Betrán¹
Ana M^a Cortés²
Concepción López¹

Evaluación de la resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en infecciones urinarias adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Barbastro (Huesca)

¹Servicio de Microbiología Hospital de Barbastro

²Servicio Medicina Preventiva Hospital de Barbastro

RESUMEN

Objetivo. Determinar la resistencia *in vitro* del uropatógeno comunitario más frecuente, *Escherichia coli* a varios antimicrobianos en nuestro Sector Sanitario y deducir opciones de tratamiento empírico.

Material y métodos. Desde el 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2013 se estudiaron las cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos de pacientes procedentes de Atención Primaria del Sector de Barbastro. Se determinó la sensibilidad a nueve antibióticos de uso frecuente. Se analizó la existencia de diferencias estadísticamente significativas de sensibilidad en los años estudiados, comparando los intervalos de confianza al 95% para proporciones por el método de Wilson.

Resultados. *E. coli* ha sido la bacteria más frecuentemente aislada durante estos años, suponiendo el 61,08% del total de urocultivos positivos enviados desde Atención Primaria. De forma global, ha habido un aumento de la resistencia de los aislamientos de *E. coli* a todos los antimicrobianos estudiados. Aún así, la resistencia se ha mantenido por debajo del 4% frente a fosfomicina y nitrofurantoina y por debajo del 10% en cefalosporinas de segunda y tercera generación. La resistencia frente a amoxicilina-clavulánico ha ido aumentando en estos años hasta alcanzar el 21,5% en 2013, siendo este antibiótico el único que ha presentado un incremento estadísticamente significativo. Los máximos niveles de resistencia (superior al 30%) se encontraron en los antibióticos administrados vía oral y frecuentemente indicados en infecciones urinarias no complicadas: trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacino y ampicilina.

Conclusiones. El conocimiento periódico y actualizado de los patrones de sensibilidad de los microorganismos más frecuentemente aislados en muestras de orina en cada área de salud permite elegir tratamientos empíricos más adecuados y eficaces.

Palabras clave: infección urinaria, resistencia antibiótica, *Escherichia coli*

Correspondencia:
Ana Betrán
Servicio de Microbiología Hospital de Barbastro
Hospital de Barbastro, Carretera Nacional 240
22300 Barbastro (Huesca)
E-mail: abetrane@salud.aragon.es

Evaluation of antibiotic resistance of *Escherichia coli* in urinary tract infections in Primary Care Barbastro Sector (Huesca)

ABSTRACT

Objectives. Evaluate the resistance of community-uropathogen, *Escherichia coli* to several antibiotics in our health sector and deduce empirical treatment options.

Methods. *E. coli* strains isolated from urine cultures of patients from Primary Care Barbastro Sector, between January 2011 and December 2013, were studied. The resistances rates for nine common antibiotics were determined, and differences in sensitivity were analyzed, comparing confidence intervals for proportions by the method of Wilson.

Results. *E. coli* was the most frequently isolated bacteria (61.08% of positive urine cultures sent from Primary Care). Overall, there has been an increase in resistance of *E. coli* isolates in all antimicrobials studied. Still, resistance has remained below 4% compared to fosfomycin and nitrofurantoin and below 10% in cephalosporins second and third generation. Resistance to amoxicillin-clavulanate has increased progressively reaching 21.5% in 2013; only this antibiotic has presented a statistically significant increase. The maximum levels of resistance (over 30%) were found in the antibiotics administered orally and often indicated in uncomplicated urinary tract infections: trimethoprim-sulfamethoxazole, ciprofloxacin and ampicillin.

Conclusions. Update knowledge susceptibility patterns of microorganisms most commonly isolated in urine samples in each health area allows to choose the most suitable and effective treatments through empirical knowledge.

Key words: Urinary tract infection, antibiotic resistance, *Escherichia coli*

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen uno de los principales motivos de consulta en Atención Primaria. El principal agente etiológico de las ITU adquiridas en la comunidad, y el que más se ha asociado a recidivas, es *Escherichia coli*^{1,2}. El conocimiento de los patrones antibióticos de las bacterias que más frecuentemente producen ITU en el ámbito local es importante para indicar un tratamiento empírico racional y adecuado³, siendo este aspecto especialmente importante en Atención Primaria, donde la mayoría de las ITU se tratan empíricamente.

El Sector Sanitario de Barbastro incluye 15 zonas de salud (Abiego, Aínsa, Albalate de Cinca, Barbastro, Benabarre, Berbegal, Binéfar, Castejón de Sos, Fraga, Graus, Lafortunada, Monzón Rural, Monzón Urbano, Tamarite de Litera y Mequinzenza). En conjunto prestan atención sanitaria a una población de aproximadamente 107.428 habitantes.

Nuestro objetivo en este trabajo es doble: por un lado, evaluar la resistencia a varios antibióticos en cepas de *E. coli* aisladas en muestras de orina de pacientes procedentes de Atención Primaria en el Sector de Barbastro en un periodo de tres años y, en segundo lugar, valorar si algunas de las pautas de tratamiento empírico comúnmente aceptadas y recomendadas por guías clínicas en nuestro país, serían aplicables en nuestro entorno en función de los resultados obtenidos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo retrospectivo de los urocultivos positivos en los que se aisló *E. coli* de muestras enviadas desde los Centros de Atención Primaria del Sector Sanitario de Barbastro entre los años 2011 y 2013.

El urocultivo se realizó mediante siembra con asa calibrada en medio de Agar CLED (cisteína-lactosa-deficiente en electrolitos) y Agar Sangre. El sistema MicroScan® de Dade Behring y el método de microdilución en placa aplicando puntos de corte del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), permitieron la identificación bacteriana y la determinación de la sensibilidad *in vitro* frente a fosfomicina, nitrofurantoina, cefuroxima, cefotaxima, tobramicina, amoxicilina-clavulánico, trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacino y ampicilina⁴ (tabla 1).

Se determinaron las proporciones de resistencias a los antibióticos indicados, con sus respectivos intervalos de confianza al 95% calculado por el método de Wilson, mediante el programa SPSS 15.0.

RESULTADOS

El número de consultas atendidas en Atención Primaria del Sector Sanitario de Barbastro fueron 483.150 en el año 2011, 496.447 en 2012 y 495.133 en el año 2013. De esas consultas se recibieron 26.243 muestras de orina procedentes de Atención Primaria en el Laboratorio de Microbiología del Hospital de

Tabla 1 Valores de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para la interpretación de la sensibilidad (CLSI)⁴. Valores expresados en mg/L.

Antimicrobiano	Sensible
Fosfomicina	≤64
Nitrofurantoina	≤32
Cefuroxima	≤4
Amoxicilina-clavulánico	≤8/4
Trimetoprim-sulfametoxazol	≤2/38
Ciprofloxacino	≤1
Ampicilina	≤8
Cefotaxima	≤1
Tobramicina	≤4

Barbastro distribuidas de la siguiente manera: 9.255 muestras recibidas en el año 2011, 8.226 muestras en 2012 y 8.762 en 2013. Fueron positivas el 32,06% de las mismas en el año 2011, el 32,48% en 2012, el 27,66% en 2013. De forma global fueron positivas el 30,72% de las muestras analizadas.

E. coli fue la bacteria más frecuentemente aislada durante estos años, suponiendo el 61,08% del total de urocultivos positivos enviados desde Atención Primaria en nuestra Área Sanitaria. El segundo microorganismo en frecuencia, *Klebsiella pneumoniae*, no alcanzó el 8% del total de los aislamientos urinarios.

La tabla 2 muestra la evolución del patrón de resistencia bacteriana de *E. coli* entre los años 2011 y 2013, con valores expresados en porcentaje. Se han remarcado en gris aquellos valores que superan el 20%, que es la cifra por encima de la cual no se recomienda un antimicrobiano para su uso empírico⁵. Como se observa en la tabla 2, en estos tres años se ha producido un aumento de resistencia estadísticamente significativo para amoxicilina-clavulánico. Fosfomicina, cefuroxima, cefotaxima, ciprofloxacino y ampicilina han aumentado sus porcentajes de resistencia pero no de manera estadísticamente significativa. La resistencia para nitrofurantoina, trimetoprim-sulfametoxazol y tobramicina ha permanecido estable, con porcentaje de resistencias similares en los tres años.

Aunque ha habido un aumento global de la resistencia de cepas de *E. coli* aisladas en urocultivos procedentes de Atención Primaria a los antibióticos estudiados, algunos antimicrobianos como fosfomicina, nitrofurantoina, cefotaxima, cefuroxima y tobramicina mantienen un bajo perfil de resistencia. Amoxicilina-clavulánico comenzaría, en el último año estudiado, a no ser recomendable para el tratamiento empírico de la infección urinaria en el ámbito comunitario en nuestro Sector. Los máximos niveles de resistencia (superior al 20%) se encontraron en los antibióticos administrados vía oral y frecuentemente indicados en infecciones urinarias no complicadas: trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacino y ampicilina.

Tabla 2 Evolución de la resistencia bacteriana (%) en cepas de *E. coli* aisladas en muestras de orina enviadas por Atención Primaria en el Sector de Barbastro entre los años 2011 y 2013 e intervalo de confianza al 95%

	2011	2012	2013
Fosfomicina	2,29 (1,70-3,09)	2,42 (1,77-3,32)	3,65 (2,82-4,71)
Nitrofurantoina	3,28 (2,56-4,20)	2,81 (2,10-3,75)	3,19 (2,43-4,20)
Cefotaxima	5,08 (4,17-6,19)	5,55 (4,53-6,81)	7,04 (5,87-8,44)
Cefuroxima	8,47 (7,29-9,85)	8,69 (7,39-10,19)	10,30 (8,88-11,93)
Tobramicina	10,33 (9,03-11,92)	8,75 (7,45-10,26)	11,41 (9,92-13,11)
Amoxicilina-clavulánico	16,24 (14,63-18,01)	15,59 (13,88-17,47)	21,59 (19,60-23,72)
Ciprofloxacino	31,01 (28,94-33,17)	32,01 (29,75-34,37)	34,83 (32,49-37,25)
Trimetoprim-sulfametoxazol	34,68 (32,54-36,90)	32,71 (30,44-35,08)	33,98 (31,66-36,39)
Ampicilina	58,86 (56,59-61,10)	63,57 (61,16-65,93)	61,44 (58,99-63,85)

En sombreado los valores superiores a 20%

Según estos resultados, el uso empírico de estos tres antibióticos debería desaconsejarse en centros extrahospitalarios de nuestra área.

DISCUSIÓN

El tratamiento empírico de las infecciones urinarias es una práctica habitual en Atención Primaria. Para indicar un tratamiento empírico racional es importante conocer los microorganismos que con más frecuencia producen ITU en cada zona así como conocer los patrones de sensibilidad antimicrobiana y su evolución en el tiempo.

En nuestro estudio, *E. coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado (61%) en muestras de orina de población urbana y rural extrahospitalaria del Sector de Barbastro. La distribución de los microorganismos en trabajos recientes en nuestro país es similar, con predominio de *E. coli*⁶.

Desde principios de los años noventa, se ha observado en España un continuo aumento de la resistencia de *E. coli* a las quinolonas. Las causas que han determinado este incremento son múltiples, relacionándose con el uso masivo de estos antibióticos, tanto en humanos como en animales. Actualmente, la tasa de resistencia a quinolonas de cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos oscila entre el 10 y 30%^{7,8}. En nuestro medio, la tasa de resistencia a quinolonas superó el 30%, y según este dato, su uso empírico en infecciones urinarias estaría contraindicado. 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, fenómeno que no se ha descrito ni en penicilinas ni en trimetoprim-sulfametoxazol⁹.

La tasa de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol es elevada en España (20-35%)⁷ con similares resultados en nuestro Sector. Es un fármaco que debería ser considerado por su seguridad y bajo coste, sin embargo, debido a las elevadas tasas

de resistencias obtenidas en nuestra zona, su uso como tratamiento empírico sería poco recomendable.

Resultados de estudios españoles indican una elevada prevalencia (>50%) de resistencias de *E. coli* a ampicilina⁷, al igual que en los datos obtenidos en nuestro Sector, por lo que en general debería desaconsejarse como tratamiento empírico en las ITU. La combinación penicilina-inhibidor de betalactamasas mantiene buena actividad frente a *E. coli* aunque en el último año estudiado, el porcentaje observado superó el 20% de resistencias, comenzando a no ser recomendable como terapia empírica. Además, algunos antimicrobianos con actividad anaeróbica (como por ejemplo, amoxicilina-clavulánico) pueden favorecer la aparición

posterior de recurrencias debido al desequilibrio ecológico que producen en la flora vaginal. La reducción de flora anaerobia facilita la colonización del introito vaginal por uropatógenos procedentes de la flora fecal¹⁰.

Las cefalosporinas de segunda y tercera generación ensayadas presentaron un porcentaje de sensibilidad en torno a un 89-94%, similar a lo observado en otros estudios españoles¹¹, por lo que podrían considerarse una alternativa válida para el tratamiento empírico de infecciones urinarias, aunque sus tasas de recurrencias pueden ser mayores debido a su actividad anaeróbica y además es preciso un tratamiento más prolongado que otras opciones antibióticas para lograr la misma eficacia erradicadora.

La elevada actividad observada *in vitro* de la fosfomicina (sensibilidad superior al 96%) la convierte en una alternativa de primera línea en el tratamiento empírico de las ITU en nuestro medio; a pesar de que sus tasas de erradicación son inferiores a las conseguidas con quinolonas o trimetoprim-sulfametoxazol, la fosfomicina presenta ventajas para considerarla como antimicrobiano de primera línea: su mecanismo de acción evita resistencias cruzadas y su cómoda posología permite aumentar el cumplimiento terapéutico¹²; además no se usa en alimentación animal ni veterinaria.

La nitrofurantoina, a pesar de su elevada sensibilidad (superior al 95%) y su probada eficacia en el tratamiento de las ITU, se emplea muy poco por su potencial toxicidad pulmonar, y quizá por ello el porcentaje de sensibilidad se ha mantenido estable en los últimos años, tanto en nuestro medio, como en otras zonas de nuestro país¹².

Con respecto a otros antibióticos estudiados, la tobramicina presentó una buena actividad frente a *E. coli* aunque no es de uso habitual en Atención Primaria.

Diferentes guías clínicas para tratamientos empíricos de infecciones urinarias señalan la necesidad de actualizar los datos relativos a los patrones de resistencia bacteriana para promover la prescripción apropiada de antibióticos. Adaptando las

recomendaciones de estas guías a nuestro entorno^{13,14}, podría mejorarse la efectividad de los tratamientos antibióticos, disminuir la tasa de resistencias y prevenir recurrencias.

La guía de práctica clínica publicada por la Asociación Española de Urología¹³ recomienda como tratamiento de primera elección fosfomicina, como segunda trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacino y amoxicilina-clavulánico, y como tercera, nitrofurantoína. Otra guía considerada de referencia¹⁴ recomienda para tratamiento empírico de la cistitis simple, cefalosporinas orales, fluoroquinolonas, fosfomicina y nitrofurantoína.

Según los datos obtenidos en este estudio, el tratamiento empírico de primera elección para las ITU extrahospitalarias en nuestra área sanitaria podría ser fosfomicina, nitrofurantoína o cefalosporinas de segunda y tercera generación. No se recomendaría como pauta de primera elección el tratamiento con amoxicilina-clavulánico por su mayor frecuencia de reinfecciones y porque en el último año de estudio (2013) presentó un índice de resistencias superior al 20%. Tampoco trimetoprim-sulfametoxazol ni fluoroquinolonas serían pautas de primera elección por el elevado índice de resistencias que presentaron.

Las extrapolaciones de los resultados de este estudio no serían siempre válidas, ya que deberían considerarse características clínicas de los pacientes que no hemos considerado aquí, pero creemos que estos datos pueden ser útiles a modo de orientación terapéutica empírica para el tratamiento de infecciones urinarias extrahospitalarias en nuestro Sector. Los patrones locales de susceptibilidad son los que deben marcar las pautas de tratamiento empírico en lugar de guías internacionales seguidas de manera inespecífica.

Los antibióticos que presentaron menor índice de resistencias en nuestra área sanitaria fueron fosfomicina, nitrofurantoína, y cefalosporinas de segunda y tercera generación. Debería reconsiderarse el uso de ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol y ampicilina en el tratamiento empírico de las infecciones de orina extrahospitalarias. El conocimiento periódico y actualizado de los patrones de sensibilidad antibiótica de un área de salud concreta favorecería la elección de un tratamiento empírico eficaz, disminuiría la aparición de resistencias y contribuiría a un uso más racional y adecuado de los antimicrobianos.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Sánchez Merino JM, Guillán Maquieira C, Fuster Foz C, López Medrano R, González Pérez M, Raya Fernández C, et al. Evolución de la resistencia a antibióticos de *Escherichia coli* en muestras de orina procedentes de la comunidad. Arch Esp Urol 2008; 61(7):776-80.
- Martínez B, Gómez J, Guerra B, Gómez Vargas J, Ruiz Gómez J, Siarro E, et al. Factores de riesgo y pronóstico de las infecciones urinarias por gramnegativos. Rev Esp Quimioter 2000; 13:276-80.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med 2002;113 Suppl 1A:S5-13.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. In: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplements. M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2012.
- Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. J Am Med Assoc 1999; 281:736-8.
- Sánchez Merino JM, Guillán Maquieira C, Fuster Foz C, Madrid García FJ, Jiménez Rodríguez M, García Alonso J. Sensibilidad microbiana de *Escherichia coli* en infecciones urinarias extrahospitalarias. Actas Urol Esp 2003; 27: 783-7.
- Alos J. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria: Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23:3-8.
- Queipo JA, Budía A, Jiménez MJ et al. Evolución de la resistencia microbiana a fluorquinolonas en un hospital terciario. Actas Urol Esp 2000; 24:381-7.
- Del Río Pérez G. Tratamiento de las infecciones urinarias. En: Drobnic L, editor. Tratamiento antimicrobiano. Madrid: EMISA; 1997;429-43.
- Pigrau C. Infección del tracto urinario. Salvat, 2013.
- Junquera S, Loza E, Baquero F. Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de *Escherichia coli* en urocultivos procedentes del medio hospitalario y extrahospitalario. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23:197-201.
- 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.
- Palou J, Millán F, Brenes FJ, Costa J. Cistitis no complicada en la mujer. Guía de práctica clínica. Asociación Española de Urología, 2008.
- Mensa J, Gatell J M, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñe E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana 2014. Editorial Anares, 2014.