

Resistencia a ciprofloxacina en infecciones urinarias por *Escherichia coli*

RESISTANCE TO CIPROFLOXAXIN IN URINARY INFECTIONS BY *ESCHERICHIA COLI*

Griselda Elizabeth VIDONI,² Natalia Carolina PIZARRO,² Marcos GIAI^{1,2}

¹ Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Juan Agustín Maza. Mendoza, Argentina.

² División Docencia e Investigación. Hospital Militar Regional Mendoza, Argentina.

Correspondencia: Marcos Gai. Boulogne Sur Mer, 1700. Ciudad de Mendoza. Argentina.
Correo-e: mgiai@umaza.edu.ar

RESUMEN

Introducción: Las infecciones urinarias 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. Al elegir un tratamiento empírico es importante considerar que su resistencia bacteriana se encuentre por debajo de un 20%. *Objetivo:* Evaluar la prevalencia de resistencia antibiótica de *Escherichia coli* uropatógena a ciprofloxacina y sus variables relacionadas. *Material y métodos:* Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal, sobre una muestra de 363 urocultivos de pacientes adultos, donde se analizó el microorganismo infectante y su resistencia antibiótica. *Resultados:* En los pacientes estudiados el principal patógeno fue *E. coli*, con una prevalencia por encima del 70%. La prevalencia de resistencia a ciprofloxacina fue de 22,18%. Se encontró una prevalencia de resistencia a ampicilina/sulbactam (AMS) del 38,12% y se evidenció relación significativa de la misma en pacientes de la unidad de cuidados intensivos. *Discusión:* El uso de antimicrobianos de amplio espectro, la flora microbiana intrahospitalaria, la internación prolongada, la instrumentación y la falta de conciencia del personal de salud en cuanto a medidas de higiene y seguridad otorgan un terreno óptimo para el desarrollo de resistencias indeseables

Palabras clave: Antibióticos, resistencia, ciprofloxacina, *Escherichia coli*, infección urinaria, Mendoza.

ABSTRACT

Introduction: Urinary infections have a high incidence and are usually mild, so in most cases, the prescription of a treatment is performed empirically before having the microbiological results. When choosing an empirical treatment it is important to consider that your bacterial resistance is below 20%. *Objective:* To evaluate the prevalence of antibiotic resistance of uropathogenic *Escherichia coli* to ciprofloxacin and its related variables. *Material and methods:* A descriptive, retrospective and transversal study was conducted on a sample of 363 urocultures of adult patients, where the infecting microorganism and its antibiotic resistance were analyzed. *Results:* In the patients studied, the main pathogen was *E. coli*, with a prevalence of over 70%. The prevalence of resistance to ciprofloxacin was 22.18%. A prevalence of resistance to ampicillin / sulbactam (AMS) of 38.12% was found and a significant relationship was found in patients in the intensive care unit. *Discussion:* The use of broad spectrum antimicrobials, intrahospital microbial flora, prolonged hospitalization, instrumentation and the lack of awareness of health personnel regarding hygiene and safety measures provide an optimal ground for the development of undesirable resistances

Keywords: Antibiotics, resistance, ciprofloxacin, *Escherichia coli*, urinary infection, Mendoza.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son de las más frecuentes en atención primaria. En Estados Unidos hay estudios que reportan que más de 7 millones de consultas anuales son por causa de esta afección. 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. Es estrictamente necesario al momento de indicar un tratamiento empírico racional conocer a los microorganismos que con mayor frecuencia causan infección, los patrones de sensibilidad antimicrobiana y determinar cuál es su evolución en el tiempo, en el lugar de donde se trabaje.¹

Recordar que las extrapolaciones de las relaciones de este comportamiento no son siempre válidas, no obstante pueden ser útiles a modo orientativo al momento de elegir un 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.

Esta patología es un motivo frecuente de consulta en la población femenina. Aproximadamente el 25-35% de las mujeres de entre 20 y 40 años han tenido un episodio de ITU durante su vida.² La mayoría de las infecciones se producen en las mujeres con tracto urinario y función renal conservada.

Durante el primer año de vida, las mujeres y los hombres tienen un riesgo similar de desarrollar ITU. Las diferencias entre ambos sexos se incrementan, especialmente entre los 16 y 35 años, cuando el riesgo es 40 veces mayor en las mujeres. Los hombres mayores de 60 años tienen un mayor riesgo de sufrir ITU debido a la Hiperplasia Prostática, equilibrándose el riesgo durante la tercera edad.³

Se considera Infección del Tracto Urinario cuando existe síntomas clínicos clásicos y/o leucocituria y un recuento de 10^3 UFC/mL de orina. Algunos autores consideran la presencia de 10^5 UFC/mL de orina. Prácticamente no ha habido cambios en las últimas décadas en los agentes etiológicos de ITU, observándose cierta variación según los grupos etarios. Epidemiológicamente, las infecciones del tracto urinario están causadas en más del 95% por una sola especie bacteriana.

Escherichia coli es el microorganismo infeccioso más frecuente en las infecciones urinarias agudas.^{4,5} En las ITU recidivantes, sobre todo en presencia de anomalías estructurales (uropatía obstructiva, alteraciones congénitas, vejiga neurogénica, fistulas urinarias), aumenta mucho la frecuencia relativa de las infecciones por *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Enterobacter* spp., así como por *Enterococcus* y estafilococos. Cuando existen anomalías estructurales, también es relativamente común aislar múltiples microorganismos en la orina.

El entorno hospitalario es un determinante destacado de la naturaleza de la microflora bacteriana en las ITU. Los microorganismos que más se aíslan en este tipo de pacientes son *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas* spp., siendo en los pacientes ambulatorios un mayor predominio de *E. coli*.

Tabla 1. Etiología de las infecciones urinarias en mujeres.

Microorganismos	Incidencia de ITU según grupo etario (%)	
	Mujeres < 50 años	Mujeres > 50 años
<i>Escherichia coli</i>	60-85	55-80
<i>Klebsiella</i> spp.	3-8	5-10
<i>Proteus</i> spp.	3-8	5-8
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	5-10	1-3
<i>Enterococcus</i> spp.	3-5	5-10
Otros	1-5	2-7

Fuente: Consenso Argentino Intersociedades para el manejo de la Infección del Tracto Urinario. Informe Técnico. 2016.

Existen importantes diferencias en el perfil etiológico y el patrón de sensibilidad de los uropatógenos aislados en pacientes hospitalizados. Estas diferencias podrían deberse a que los pacientes hospitalizados tienen mayores tasas de exposición a los antibióticos y más factores de riesgo para formas complicadas, y no tanto al medio en donde adquieren la infección. El agente causal habitual de las infecciones urinarias nosocomiales es *Pseudomonas aeruginosa*, pero también *Enterococcus* spp. y *Klebsiella* spp.⁶

La etiología de las infecciones del tracto urinario en la tercera edad presenta características diferenciadas si se la compara con la población más joven. Debido a que en los ancianos ocurren circunstancias diversas que incrementan el riesgo y modifican el curso de la infección del tracto urinario, por ejemplo:

- Mayor prevalencia de incontinencia urinaria.
- Anomalías funcionales o anatómicas del tracto urinario.
- Exposición aumentada a cateterismos.

El predominio de *E. coli* es menor en la población anciana, presentando mayor participación de bacterias Gram positivas, *Pseudomonas* y *Proteus*, pero también la frecuencia de infecciones polimicrobianas es alta. Estos pacientes tienen mayor selección de cepas resistentes debido a la exposición de diversos antimicrobianos.⁷

Una mención aparte merecen los pacientes Diabéticos quienes presentan un mayor riesgo de padecer ITU, y además una mayor probabilidad de formas complicadas o por microorganismos poco habituales.⁶ *E. coli* sigue siendo el agente etiológico principal de las ITU. Aunque su predominio es significativamente menor. En los diabéticos se ha visto mayor proporción de infecciones por *Klebsiella*, responsables de las formas de pielonefritis enfisematosa. Además, pueden existir otros gérmenes poco habituales como *Acinetobacter* spp. y *Candida* spp.⁶ Los pacientes con sondaje de vía urinaria o lesiones medulares, o con anomalías en la vía urinaria presentan un alto riesgo de infección por *E. coli*, *Pseudomonas* y *Proteus mirabilis*.⁶

Entre las distintas clases de antibióticos utilizados para el tratamiento de ITU figuran las quinolonas; la primera generación de estas drogas (ácido nalidíxico, ácido oxolínico y cinoxacina) fue utilizada casi exclusivamente para este tipo de infección; sin embargo, un factor limitante para su uso, fue el desarrollo de resistencia microbiana.

Resistencia de fluorquinolonas

La resistencia antimicrobiana a las fluorquinolonas ha experimentado en la última década un incremento importante en algunos países de Europa,⁸ Asia y Sudamérica,⁹ manteniéndose una llamativa elevada sensibilidad en USA y otras áreas.⁷ En cambio en España, la tasa de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacina es alrededor del 23%, con diferencias variables entre regiones (10-35%), siendo Portugal también un país con elevada resistencia a ciprofloxacina en la Unión Europea, debido al uso excesivo como tratamiento empírico inicial. Una mayor edad y la exposición a tratamientos previos condicionan un incremento de las resistencias.¹⁰ Por otra parte, un importante porcentaje de cepas de *E. coli* resistentes a ampicilina y trimetoprima-sulfametoxazol, lo son también la ciprofloxacina.⁷

En el plano internacional hubo una revisión de 4 grandes estudios que reportaban la susceptibilidad in vitro de *E. coli*, responsable de causar ITU en USA y la UE. En todos ellos se demostró que existía una gran variabilidad demográfica de la susceptibilidad. Mencionando que las tasas de resistencia hacia *E. coli* eran mayores en los centro de atención médica de USA y Canadá, pero si se lo comparaban con países de la UE como Portugal o España, estas resultaban más altas aun.¹¹ Las tasas de resistencia a fluorquinolonas todavía se mantienen en menos del 10% en USA y Europa, mostrando una clara tendencia al aumento si se comparan con años anteriores y con otras regiones y países.¹¹

Este estudio tuvo como objetivo evaluar la prevalencia de resistencia antibiótica de *E. coli* uropatógena a ciprofloxacina en una muestra de urocultivos en el Hospital Militar Regional Mendoza, y establecer posibles relaciones de las asociadas al

sexo, procedencia del urocultivo, carácter ambulatorio internados y la variabilidad interanual.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal, representado por una muestra de 363 urocultivos de pacientes adultos, mayores de 18 años, de ambos sexos, del ámbito ambulatorio y/o internado, seleccionados del Registro del Servicio de Bacteriología del Laboratorio Central del Hospital Militar Regional Mendoza, lugar donde fue procesada la muestra de orina para cultivo en el período comprendido desde Mayo de 2014 hasta Diciembre de 2016.

Se estudiaron 363 pacientes que presentaron urocultivo positivo y que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: Pacientes con edad ≥ 18 años, ambos sexos, muestra de orina tomada de chorro medio previa asepsia o por cateterismo, con un recuento $\geq 10^5$ UFC/mL, expuesto a discos de sensibilidad de ciprofloxacina, ampicilina/sulbactam, trimetoprima-sulfametoxazol, cefuroxima, ceftazidima, nitrofurantoina (Laboratorios Bayer CIP B498).

Se diseñó una ficha de protocolo en Microsoft Excel para la recolección de los datos socio-demográficos (sexo y año), ámbito de la infección urinaria (internado: pabellón o UTI y ambulatorio), urocultivo con aislamiento bacteriológico y resistencia/sensibilidad antibiótica (probándose discos de ciprofloxacina y ampicilina/sulbactam).

Criterios de inclusión

Se incluyeron a todos los pacientes que fueran adultos, de ambos sexos, y que cumplieran criterios de infección de tracto urinario definida por presencia de microorganismos patógenos en la vía urinaria, cuantificando al menos 10^5 UFC/mL.¹²

Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con urocultivo positivo para hongos, pacientes embarazadas y menores de edad.

Las variables elegidas en el estudio fueron variables categóricas: resistencia a ciprofloxacina, incluyendo los factores asociados a resistencia como sexo y si fueron ambulatorios o internados.

Método de laboratorio

Una vez identificado el germen, el inóculo de la suspensión bacteriana fue sembrado en discos de agar, aplicándose el test de sensibilidad antibiótica directa por técnica de difusión del disco. Se incluyó el disco de ciprofloxacina de 5 μg para todas las muestras. Se consideró resistencia para ciprofloxacina un diámetro del halo de inhibición ≤ 15 mm según Antimicrobial Susceptibility Testing Standards del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Siendo clínicamente significativa cuando el porcentaje de resistencia superaba el 20% de la muestra total.

Análisis estadístico

Los datos se procesaron mediante planilla de Microsoft® Office Excel 2013, Microsoft® Word 2013 y el análisis estadístico mediante el programa GraphPad Prism® v5.01 para SO Windows® Seven® Home Edition SP1 2009.

Las variables categóricas y numéricas se tabularon usando promedios y frecuencias. Para establecer los factores de riesgo, se procedió a escoger las variables que lograron significancia estadística mediante análisis univariante ($\alpha < 0,05$).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se estudiaron 363 pacientes de ambos sexos con diagnóstico de infección urinaria. De estos pacientes, se identificaron 257 *E. coli* (70,80%), incluyendo 7 cultivos *E. coli* BLEE(+), 36 *Staphylococcus aureus* (9,92%); incluyendo 14 cultivos meticilino resistentes (MR), 21 *Klebsiella* spp. (5,79%); incluyendo 5 cultivos *Klebsiella* spp. BLEE(+), 17 *Proteus* spp. (4,68%), 15 *Enterococcus faecalis* (4,13%), 13 *Pseudomonas aeruginosa* (3,58%), y 4 *Acinetobacter* spp. (1,10%).

En los pacientes estudiados el principal patógeno fue *E. coli*, con una prevalencia por encima del 70%, un dato coincidente con la literatura revisada.

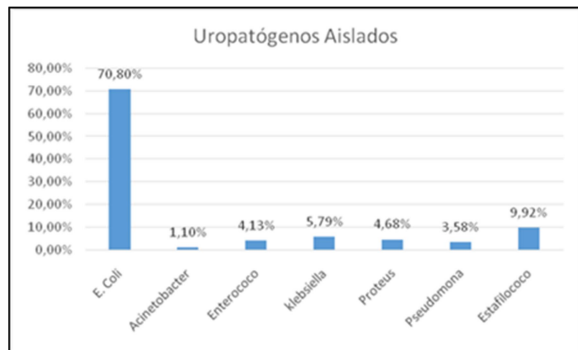


Figura 1. Uropatógenos aislados (n: 363)

Referido al origen de los pacientes, el 54% eran internados (196 casos). El 74,66% de las muestras pertenecían a mujeres, en una relación 3:1 respecto a los hombres.

La prevalencia de resistencia a ciprofloxacina fue de 22,18%. Se observó una prevalencia mayor (38,2%), en el análisis del período de agosto 2013 a mayo del 2014.

Mediante tablas de doble entrada, y el análisis univariado para determinar qué factores de riesgo se relacionaban con la resistencia antibiótica, se encontró que no había relación significativa entre la resistencia a la ciprofloxacina y el sexo ($p=0,7259$, Fisher's test).

Según el servicio de origen de los pacientes, sean ambulatorios, de internación clínica o de la unidad de cuidados intensivos, no se encontró relación significativa con la resistencia a ciprofloxacina ($p=0,2643$, χ^2 test).

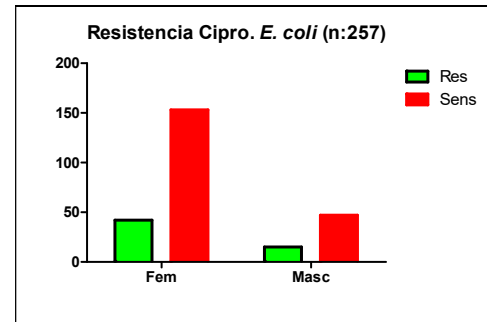


Figura 2. Resistencia a ciprofloxacina y sexo.

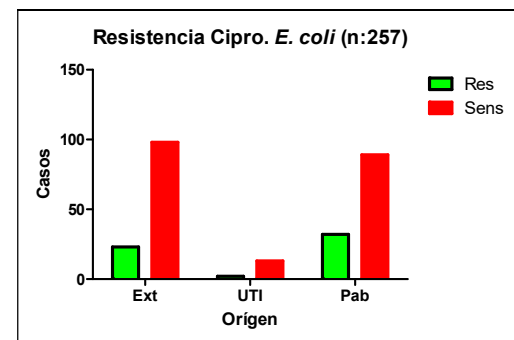


Figura 3. Resistencia a ciprofloxacina y origen del paciente.

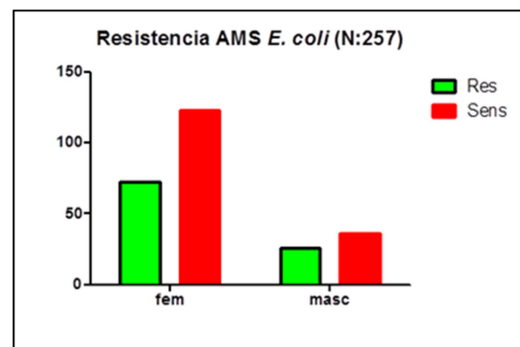


Figura 4. Resistencia a ampicilina/sulbactam y sexo.

Con respecto a la resistencia de los beta-lactámicos, se encontró una prevalencia de resistencia a ampicilina/sulbactam (AMS) del 38,12% de las cepas de *Escherichia coli*. Esta resistencia a AMS no

se relaciona significativamente respecto del sexo ($p: 0,5486$, Fisher's test)

Si se evidenció relación significativa con respecto a la resistencia a AMS en *Escherichia coli* en pacientes provenientes de la unidad de cuidados intensivos ($p: 0,0459$, χ^2 test).

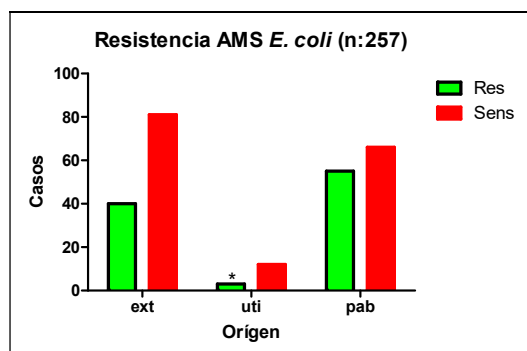


Figura 5. Resistencia a ampicilina/sulbactam según origen del paciente.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio se evaluó la resistencia antibiótica a ciprofloxacina de un total de 363 urocultivos. Nuestras tasas de prevalencia de resistencia a ciprofloxacina superan ampliamente el 20%, es decir por encima de lo sugerido por las guías de la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA). Estos resultados se deben probablemente al uso indiscriminado de las fluorquinolonas como tratamiento empírico inicial, que además es usado como antibiótico en otras infecciones. Los patrones de resistencia son dependientes de la mayor disponibilidad y del uso indiscriminado de los antibióticos. La resistencia para quinolonas en infección urinaria se ha incrementado de un 1% a un 5% en todo el mundo. En los EE.UU. los reportes mencionan cifras menores del 5%12, sin embargo en países como España es del 7 al 10%17.

En relación a la afectación de ITU por *E. coli* según el sexo se pudo observar que el sexo femenino se afecta con mayor frecuencia relación directa con la anatomía de la mujer y que la resistencia antibiótica es independiente del sexo.

En conclusión, *E. coli*, continúa siendo el germen hallado más prevalente en el laboratorio de microbiología de nuestro hospital. Las tasas de prevalencia de resistencia a ciprofloxacina son similares con las tasas de otras regiones y países, como así también la tasa de resistencia a ampicilina/sulbactam.

El uso de antimicrobianos de amplio espectro, la flora microbiana intrahospitalaria, la internación prolongada, la instrumentación y la falta de conciencia del personal de salud en cuanto a medidas de

higiene y seguridad otorgan un terreno óptimo para el desarrollo de resistencias indeseables.

Las anomalías anatómicas y/o funcionales del tracto urinario, constituyen un factor de riesgo de resistencia; probablemente porque en el caso de obstrucción urinaria existe una posibilidad incrementada de infección, debido a que un escaso inoculo puede iniciar la infección al haber un flujo urinario disminuido que no ejerce el efecto de arrastre protector, y reducida eficiencia en la micción; además, es probable que la dilatación y presión del sistema colector reduzca los mecanismos de defensa y faciliten la diseminación del germen. Esta hipótesis, sin embargo, sólo ha sido probada en estudios de animales; ya que en humanos, no hay evidencia clínica.

Debido al riesgo de aparición de resistencia, hay autores que sugieren que se debería evitar insistir en el uso de fluorquinolonas en pacientes con infecciones que no respondieron al tratamiento inicial y que presentan anomalías estructurales no corregidas del tracto urinario o que tengan cuerpos extraños no removibles del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñíos Torres JC, Alvarez Varela E, Caravia Pubillones I, Peña Brito I et al: Resistencia a antibióticos en aislamientos de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario inferior adquiridas en la comunidad: diferencias en relación con la edad. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 2008; 39 (3), 179-182.
2. Levy Hara, G et al; Consenso Argentino Intersociedades para el manejo de la Infecciones del Tracto Urinario. Informe Tecnico; Buenos Aires; 2006; 1-58.
3. McLaughlin SP, Carson CC, Urinary tract infections in womens. *Med Clin N Am*, 2004; 88:417-429.
4. Nicolle LE. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. *Urol Clin North Am* 2008; 35:1-12.
5. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002; 113(Suppl 1A), 14S9S.
6. Ochoa Sangrador, C. Eiros Bouza JM, Pérez Mendez, C et al: Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos; REVISIÓN; Unidad de Investigación, Hospital Virgen de la Concha, Zamora; Dpto. de Microbiología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid; Gijón; Servicio de Medicina Interna, Hospital de Medina del Campo, Valladolid; En: *Rev Esp Quimioterap*, Junio 2005; 18:124-135.
7. Karlowsky, J.A., Kelly, L.J., Thornsberry, C., Jones, M.E., Sahn, D.F. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *E. coli* from female outpatients in the United

- States. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2540-2545.
8. Wagenlehner, F.M.E., Niemetz, A., Dalhoff, A., Naber, K.G. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalized patients with urinary tract infections: 1994-2000. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 557-564.
 9. Gales, A.C., Sader, H.S., Jones, R.N. The SENTRY Participants Group (Latin America). Urinary tract infection trends in latin American hospitals: Report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). *Diagn Microb Infect Dis* 2002; 44: 289-299.
 10. Andreu, A., Pigrau, C. Guía diagnóstico-terapéutica de la infección urinaria baja en el ámbito extrahospitalario. Disponible en: www.zambon.es/areasterapeuticas.
 11. Kalpana Gupta, TM. Hooton, KG. Naber, BW. Colgan R, Miller, LG, Moran, GJ. Nicolle, LE, Raz R, Schaeffer, AJ and Soper, D. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *En Clinical Practice Guideline. CID* 2011;52 (1 March) e103.
 12. Cohn EB, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infections in Adults. *Digital Urology*. <http://www.duj.com/Article/Schaeffer/Schaeffer.html> 1
 13. Meyrier A. Urinary tract infection. In: Atlas of Diseases of Kidney Vol 2 Chapter 7. Ed: Glasscock RJ, Cohen AH, Grünfeld JP. 1999. Current Medicine Inc.
 14. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, for the Infectious Diseases Society of America, American Society of Nephrology, American Geriatrics Society. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:643-654.
 15. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. *Am Fam Phy* 1999; 59:1225-1234.
 16. Members of the Jury of the Consensus Conference on nosocomial urinary tract infections (NUTI) in adult patients. Consensus conference 2002, short text / *Médecine et maladies infectieuses* 2003; 33:218s-222s.
 17. Taléns-Visconti, R, Garrigues, TM y Cantón, E. Mecanismos de resistencia bacteriana a las quinolonas. Unidad de Bacteriología Experimental, Centro de Investigación, Hospital Universitario La Fe, Valencia. *EN: Rev Esp Quim*. Marzo 2002; Vol. 15, No .1© 2002 Prous Science, S.A.- Sociedad Española de Quimioterapia.
 18. Mandell, D y Bennett, E. *Enfermedades Infecciosas: Principios y práctica*. 8ª ed. 2016, Elsevier España, S.L.U. Barcelona, España
 19. Cecchini, E y Gonzalez Ayala, S. *Infectología y enfermedades infecciosas*. Editorial Journal 1ª ed, 2008. Buenos Aires, Argentina.