

Implicaciones de las resistencias bacterianas en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad

Juan Pablo Horcajada y María del Carmen Fariñas

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander. España.

En los últimos años se ha producido un aumento de las tasas de resistencia de los uropatógenos frente a los antimicrobianos que se utilizan habitualmente, no sólo en el medio hospitalario sino también en la comunidad^{1,2}. Este hecho ha obligado a modificar las recomendaciones de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones urinarias. La ampicilina y las cefalosporinas de primera generación utilizadas desde los años 1970³ dejaron de poder recomendarse de forma empírica en la última década debido al incremento de las resistencias, que ha llegado a ser de hasta un 58% según algunas series^{1,4,6}. El cotrimoxazol, fármaco de primera elección en el tratamiento empírico de la infección urinaria baja durante décadas³, ha dejado de ser útil en muchos países por haber alcanzado tasas de resistencia superiores al 30%^{1,2}. En Estados Unidos el cotrimoxazol se venía utilizando de manera empírica en la infección urinaria hasta hace poco tiempo porque sus tasas de resistencia eran bajas⁴. Sin embargo, algunas series recientes muestran cifras de resistencia de hasta el 22%⁵, y se han publicado fracasos terapéuticos tanto en las cistitis como en la pielonefritis aguda, a pesar de que se trata de antimicrobianos que alcanzan altas concentraciones en orina^{7,8}. De esta forma, las últimas guías terapéuticas norteamericanas recomiendan evitar la utilización empírica de cotrimoxazol en la infección urinaria cuando la prevalencia local de resistencia es del 10-20%⁹. Las quinolonas comenzaron a utilizarse para el tratamiento de la infección urinaria en 1960 con la introducción del ácido nalidíxico en la práctica clínica. Posteriormente, en 1980, las fluoroquinolonas reemplazaron a las quinolonas antiguas por su amplio espectro y mejor farmacocinética y farmacodinámica¹⁰. Desde entonces se han considerado antimicrobianos de primera elección en el manejo de la mayoría de formas clínicas de infección urinaria, incluyendo las formas graves^{9,11}. Sin embargo, a pesar de su corta historia, las fluoroquinolonas están dejando de ser fármacos de uso empírico en ciertas formas clínicas de infección urinaria debido a que las resistencias de los uropatógenos están aumentando en muchos países tanto en el medio hospitalario como en la comunidad^{2,12}. Entre los factores que pueden haber contribuido a este rápido aumento de las resistencias a quinolonas se encuentran la utilización frecuente y/o continuada de estos antibióticos en patología humana¹³⁻¹⁵ y, probablemente, la

diseminación en la comunidad de cepas resistentes a partir de animales de granja a los que se les administran antibióticos con fines terapéuticos o como promotores del crecimiento¹⁶. Los factores de riesgo asociados a la infección urinaria de la comunidad producida por *Escherichia coli* resistente a fluoroquinolonas son la exposición previa a estos antibióticos, la infección urinaria recurrente, la edad avanzada y el sexo masculino^{17,18}. En los pacientes diabéticos con infección urinaria se aíslan con mayor frecuencia cepas resistentes a quinolonas, tal vez porque presentan más factores de riesgo de infección por cepas resistentes que la población general¹⁹. Los betalactámicos, incluyendo las cefalosporinas orales (cefuroxima, cefixima, ceftibuteno) también se utilizan con frecuencia para el tratamiento de las infecciones urinarias, sobre todo en áreas con mayores tasas de resistencia a quinolonas, y en pediatría^{20,21}. Los estudios de tratamiento de las infecciones urinarias bajas sitúan a los betalactámicos en desventaja respecto a sus comparadores porque precisan más días de tratamiento para lograr las mismas tasas de erradicación, tienen más efectos secundarios y mayor frecuencia de recidiva. Este hecho se debe en parte a que los betalactámicos son menos capaces de erradicar las enterobacterias de la flora colónica y vaginal que el cotrimoxazol y las quinolonas, probablemente debido a que adquieren concentraciones menores en estos lugares^{4,9,22}. Sin embargo, para el tratamiento empírico de la pielonefritis aguda los betalactámicos se consideran fármacos de elección junto a las fluoroquinolonas (en áreas con resistencias menores del 10%) y los aminoglucósidos, gracias a su eficacia en infecciones con afectación parenquimatosa y sistémica y sus menores tasas de resistencia^{9,23}. En cualquier caso, cada vez son más frecuentes las publicaciones acerca de cepas clínicas de *E. coli* y de *Klebsiella* spp. productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que les confieren resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y al aztreonam. La adquisición nosocomial, el uso previo de quinolonas y de otros antimicrobianos y la duración del tratamiento antibiótico previo son los factores de riesgo relacionados con las infecciones por *K. pneumoniae* y *E. coli* productores de BLEE de origen nosocomial^{24,25}. Un hecho importante es que estas cepas se aíslan no sólo en el medio hospitalario, sino también en residencias de ancianos y en la comunidad²⁶⁻²⁸. En el primer estudio multicéntrico sobre la prevalencia de BLEE en hospitales españoles se comprobó la presencia de bacilos gramnegativos productores de BLEE en el 90% de los hospitales que participaron, con un número importante de aislamientos procedentes de la comunidad, la mayoría de los cuales correspondían a infecciones urinarias^{28,29}. Recientemente se han descrito los factores de riesgo asociados a las infecciones comunitarias por entero-

Correspondencia: Dr. J.P. Horcajada.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Facultad de Medicina.
Universidad de Cantabria.
Avda. Valdecilla, s/n. 39008 Santander. España.
Correo electrónico: jphorcajada@humv.es

bacterias productoras de BLEE: la hospitalización previa, el tratamiento antibiótico en los meses previos (incluyendo cefalosporinas de tercera y de segunda generación, penicilina y quinolonas), la infección urinaria recurrente, la edad avanzada, la diabetes y el sexo masculino^{28,30}. Un hecho preocupante es que se han comunicado fracasos clínicos en bacteriemias causadas por enterobacterias productoras de BLEE que estaban bajo tratamiento empírico teóricamente adecuado²⁸. En la actualidad se está llevando a cabo un estudio multicéntrico de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI) sobre las características y los factores de riesgo de la bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE de origen comunitario y nosocomial cuyos resultados serán de gran utilidad a la hora de decidir el tratamiento empírico en determinados grupos de pacientes. La importancia de estos patógenos emergentes radica en el reducido margen terapéutico que presentan. Existe una importante asociación entre la producción de BLEE y la resistencia a quinolonas, que en algunas series llega hasta el 78%²⁸. Se han propuesto varios mecanismos que explicarían esta asociación. Uno de ellos sería la coexistencia de factores de riesgo como el uso prolongado de antibióticos y de condiciones que favorecen la transmisión horizontal de cepas multirresistentes³¹. También se ha demostrado la existencia de plásmidos transferibles que codifican ambas resistencias simultáneamente³², una menor permeabilidad de las enterobacterias productoras de BLEE para las quinolonas por ausencia de porinas y una mayor expulsión activa de estas moléculas por parte de estas mismas cepas³³. Las enterobacterias productoras de BLEE también tienen altas tasas de resistencia a betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas²⁸, por lo que estas combinaciones no deberían recomendarse, sobre todo cuando se han publicado elevadas tasas de mortalidad asociada a su empleo en algunas series³⁴. El tratamiento de elección de estas infecciones son los carbapenemes. En este sentido, el ertapenem puede ser una buena opción terapéutica porque es activo frente a la mayoría de las enterobacterias incluyendo las productoras de betalactamasas de espectro extendido^{35,36}, su farmacocinética permite administrarlo cada 24 h y se elimina por vía renal alcanzando altas concentraciones en orina^{37,38}. Dos estudios multicéntricos han demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento de la infección urinaria complicada^{39,40}.

Los estudios de vigilancia de la prevalencia de resistencias bacterianas son la base sobre la que puedan apoyarse las guías de tratamiento empírico. En el presente número de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA, Andreu et al⁴¹ publican los resultados de un interesante estudio multicéntrico a partir de datos de laboratorios de microbiología de hospitales españoles en el que se estudia la incidencia de microorganismos productores de infección urinaria baja de la comunidad y la prevalencia de resistencias a los antimicrobianos habituales en el año 2002. El estudio demuestra que *E. coli* es el agente causal de la mayoría de las infecciones de vías urinarias bajas de la comunidad y que presenta tasas elevadas de resistencia no sólo frente a ampicilina (58,7%) y cotrimoxazol (34%) como cabía esperar, sino también frente a ciprofloxacino (22,8%), especialmente en ciertos grupos de pacientes como los varones, los mayores de 60 años y aquellos con infecciones urinarias complicadas

y/o recurrentes. Estos datos sitúan a las fluoroquinolonas en un segundo plano en ciertos grupos de pacientes; sin embargo, en este estudio la tasa de resistencia a ciprofloxacino en menores de 40 años fue del 7%, por lo que las fluoroquinolonas podrían aún utilizarse empíricamente en la cistitis aguda no complicada ni recurrente en mujeres jóvenes. De ahí la importancia de tener en cuenta los datos clínico-epidemiológicos del paciente además de conocer las tasas locales de resistencias para decidir el tratamiento empírico más adecuado. El estudio destaca también la elevada sensibilidad de *E. coli* a fosfomicina y nitrofurantoína. A pesar de que la fosfomicina oral en la cistitis aguda en algunos estudios obtiene tasas de erradicación ligeramente inferiores que las fluoroquinolonas o el cotrimoxazol⁴²⁻⁴⁴, debido a las actuales tasas de resistencia de *E. coli* frente a otros antimicrobianos es una buena opción para el tratamiento empírico de la cistitis aguda no complicada. La nitrofurantoína, a pesar de los buenos datos de sensibilidad, precisa ciclos de tratamiento de 7 días para lograr tasas de curación similares a sus comparadores, lo que dificulta la adherencia al tratamiento, y además es más tóxica, por lo que su utilización rutinaria es más controvertida⁹. La fosfomicina y la nitrofurantoína se han propuesto recientemente como fármacos de opción prioritaria frente a las quinolonas para el tratamiento de la cistitis no complicada con el fin de reducir el uso rutinario de quinolonas e intentar frenar el aumento de resistencias⁴⁵. En el estudio de Andreu et al⁴¹ llama la atención también la elevada proporción de resistencias a cefuroxima que se detectan en algunas comunidades autónomas (15-18%), y aunque no se especifica en los resultados y en esas comunidades faltan los datos de cefixima, es de suponer que una parte de esas resistencias se deban a betalactamasas de espectro extendido, hecho que a nuestro juicio exige atención y vigilancia continuadas.

Otro aspecto interesante de la resistencia antimicrobiana de *E. coli* es su posible asociación con una menor virulencia y una capacidad reducida de sobrevivir en un entorno competitivo. La resistencia de *E. coli* a fosfomicina depende de mutaciones cromosómicas con elevado coste biológico, es decir, que las cepas mutantes se multiplican más lentamente que las cepas salvajes y su capacidad de adherencia al urotelio está disminuida. Este es uno de los argumentos que explican por qué es poco frecuente encontrar cepas de *E. coli* resistentes a fosfomicina en la práctica clínica^{46,47}. Sobre la base de estudios clínicos y de laboratorio, la resistencia de *E. coli* a quinolonas se asocia a una menor competitividad en la flora fecal frente a cepas sensibles a quinolonas, a una reducida capacidad invasiva y a la pérdida de algunos factores de virulencia^{14,48,49}. Sin embargo, son precisos más estudios clínicos y microbiológicos para conocer la trascendencia de dichos hallazgos.

El aumento de las resistencias a los antibióticos es uno de los problemas clínicos más importantes en la actualidad. El conocimiento de las tasas locales de resistencia y de los datos clínico-epidemiológicos del paciente es crucial para poder decidir las pautas de tratamiento antibiótico empírico de los distintos cuadros clínicos. Los avances en el conocimiento de la epidemiología clínica y molecular y de los mecanismos de resistencia, el uso racional de los antibióticos y el desarrollo de nuevos antimicrobianos son piezas claves para abordar este problema de forma eficiente.

Bibliografía

1. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999;281:736-9.
2. Kahlmeter G. The ECO.SENS project: a prospective, multinational, multicentre epidemiological survey of the prevalence and antimicrobial susceptibility of urinary tract pathogens-interim report. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl S1):15-22.
3. Nicolle L. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med* 2002;113:35S-44S.
4. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551-81.
5. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, Stamm WE. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:89-94.
6. Oteo J, Campos J, Baquero F. Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001). *J Antimicrob Chemother* 2002;50:945-52.
7. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottenstreich E, Dan M, et al. Empiric use of TMP-SMX in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002;34:1165-9.
8. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Irvani A, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulphamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:1583-90.
9. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
10. Norris S, Mandell GL. The quinolones: history and overview. En: Andriole VT, editor. The quinolones. San Diego: Academic Press, 1988; p. 1-22.
11. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2004. En: Gilbert DN, Moellering RC Jr., Sande MA, editors. Vermont: Antimicrobial Therapy, 2004.
12. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G, Domínguez-Gil A. Guía de terapéutica antimicrobiana 2004. Barcelona: Masson, 2004.
13. Peña C, Albareda JM, Pallarés R, Pujol M, Tubau F, Ariza J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:520-4.
14. Horcajada JP, Vila J, Moreno-Martínez A, Ruiz J, Martínez JA, Sánchez M, et al. Molecular epidemiology and evolution of resistance to quinolones in *Escherichia coli* after prolonged administration of ciprofloxacin in patients with prostatitis. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:55-9.
15. Oteo J, Campos J. Uso de quinolonas y resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:201-3.
16. Garau J, Xercavins M, Rodríguez-Carballeira M, Gómez-Vera JR, Coll I, Vidal D, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2736-41.
17. Killgore K, March KL, Guglielmo BJ. Risk factors for community-acquired ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. *Ann Pharmacother* 2004;38:1148-52.
18. Pardo FJ, Moreno R, Sabater S, González F, Borrell C, Barreda A. Aspectos epidemiológicos de la resistencia de *Escherichia coli* a ciprofloxacino en un hospital general. *Rev Esp Quimioterap* 2000;13:44-50.
19. Horcajada JP, Moreno I, Velasco M, Martínez JA, Moreno-Martínez A, Barranco M, et al. Community-acquired febrile urinary tract infection in diabetics could deserve a different management: a case-control study. *J Intern Med* 2003;254:280-6.
20. Sanchez M, Collivent B, Miró O, Horcajada JP, Moreno A, Marco F, et al. Short-term effectiveness of ceftriaxone single dose in the initial treatment of acute uncomplicated pyelonephritis in women. A randomized controlled trial. *Emerg Med J* 2002;19:19-22.
21. Bloomfield P, Hodson EM, Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003772.
22. Hooton TM, Stamm WE. The vaginal flora and urinary tract infections. En: Mobley HLT, Warren JW, editors. Urinary tract infections: molecular pathogenesis and clinical management. Washington: American Society for Microbiology Press, 1996; p. 67-94.
23. Horcajada JP, Smithson A. Acute pyelonephritis: an update. *Rev Med Microbiol* 2003;14:119-26.
24. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32:1162-71.
25. Bermejo J, Lesnaberes P, Arnesi N, Gianello M, Notario R, Borda N, et al. Factores de riesgo asociados con las infecciones debidas a *Klebsiella pneumoniae* resistentes a ceftazidima. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:72-6.
26. Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:933-51.
27. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, Goering RV, Nathan C, Bush K, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999;281:517-23.
28. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004;42:1089-94.
29. Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:77-82.
30. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:163-7.
31. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko WC, Goossens H, Von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000;30:473-8.
32. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998;351:797-9.
33. Martínez-Martínez L, Pascual A, Conejo MC, García I, Joyanes P, Doménech-Sánchez A, et al. Energy-dependent accumulation of norfloxacin and porin expression in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and relationship to extended-spectrum beta-lactamase production. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3926-32.
34. Paterson DL, Singh N, Gayowsky T, Marino IR. Fatal infection due to extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*: implications for antibiotic choice for spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:683-4.
35. Livermore D, Oakton KJ, Carter MW, Warner M. Activity of Ertapenem (MK-0826) versus Enterobacteriaceae with potent beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2831-7.
36. Alhambra A, Cuadros JA, Cacho J, Gómez-Garcés JL, Alós JJ. *In vitro* susceptibility of recent antibiotic-resistant urinary pathogens to ertapenem and 12 other antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:1090-4.
37. Majumdar AK, Musson DG, Birk KL, Kitchen CJ, Holland S, McCrea J, et al. Pharmacokinetics of Ertapenem in healthy young volunteers. 41st ICAAC. Chicago, Illinois, USA, December 16-19 2001 (abstract A-939).
38. Mouton JW, Touw DJ, Horrevorts AM, Vinks A. Comparative pharmacokinetics of the carbapenemes. Clinical Implications. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:185-201.
39. Jiménez-Cruz F, Jasovich A, Cagigas J, Jiang Q, Imbeault D, Woods GL, et al. A prospective, multicenter, randomized, double-blind study comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for complicated urinary tract infections in adults. *Urology* 2002;60:16-22.
40. Tomera KM, Burdman EA, Reyna OG, Jiang Q, Wimmer WM, Woods GL, et al. Ertapenem versus ceftriaxone followed by appropriate oral therapy for treatment of complicated urinary tract infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind, multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2895-900.
41. Andreu A, Alós JJ, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García-Rodríguez JA, et al. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enf Inf Microbiol Clin* 2004;23:4-9.
42. Naber KG, Thyroff-Friesinger U. Fosfomicin trometamol versus ofloxacin/co-trimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: a multicentre study. *Infection* 1990;18:S70-6.
43. Jardin A. A general practitioner multicenter study: fosfomicin trometamol single dose versus pimepimic acid multiple dose. *Infection* 1990;18(Suppl 2):S89-S93.
44. Fosfomicin for urinary tract infections. *Med Lett* 1997;39:66-8.
45. Hooton TM, Beeser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:75-80.
46. Marchese A, Gualco L, Debbia EA, Schito GC, Schito AM. *In vitro* activity of fosfomicin against gram-negative urinary pathogens and the biological cost of fosfomicin resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):53-9.
47. Nilsson AI, Berg OG, Aspevall O, Kahlmeter G, Andersson DI. Biological costs and mechanisms of fosfomicin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2850-8.
48. Velasco M, Horcajada JP, Mensa J, Moreno-Martínez A, Vila J, Martínez JA, et al. Decreased invasive capacity of quinolone-resistant *Escherichia coli* in patients with urinary tract infections. *Clin Infect Dis* 2001;33:1682-6.
49. Vila J, Simon K, Ruiz J, Horcajada JP, Velasco M, Barranco M, et al. Are quinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* less virulent? *J Infect Dis* 2002;186:1039-42.