

Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico

Antonia Andreu^a, Juan Ignacio Alós^b, Miguel Gobernado^c, Francesc Marco^d, Manuel de la Rosa^e, José Antonio García-Rodríguez^f
y Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios*

Servicios de Microbiología. ^aHospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ^bHospital de Móstoles. Madrid. ^cHospital Universitario La Fe. Valencia. ^dHospital Clínic i Provincial. Barcelona. ^eComplejo Hospitalario Virgen de las Nieves. Granada. ^fHospital Clínico Universitario. Salamanca. España.

INTRODUCCIÓN. El conocimiento de los patrones de sensibilidad a los antimicrobianos es fundamental para orientar el tratamiento empírico y elaborar guías de tratamiento. Se exponen los resultados de un estudio multicéntrico que evalúa la etiología y sensibilidad de los principales uropatógenos adquiridos en la comunidad.

MÉTODOS. Estudio prospectivo realizado entre marzo y julio de 2002, en 15 laboratorios de microbiología localizados en nueve comunidades autónomas. El urocultivo, las identificaciones bacterianas y las pruebas de sensibilidad se efectuaron en cada laboratorio utilizando la metodología convencional.

RESULTADOS. Se obtuvieron 2.724 uropatógenos.

El aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* (73%), seguido de *Proteus* spp. (7,4%), *Klebsiella* spp. (6,6%) y *Enterococcus* spp. (4,8%). La sensibilidad de *E. coli* fue del 97,9% para fosfomicina, del 95,8% para cefixima, del 94,3% para nitrofurantoína, del 90,8% para amoxicilina-ácido clavulánico, y del 77,2% para ciprofloxacino. Las resistencias de *E. coli* a fluoroquinolonas fueron significativamente superiores en varones (28,9% frente a 19% en mujeres; $p < 0,001$), pacientes de edad avanzada (33,7% en mayores de 80 años frente a 7,1% en menores de 40; $p < 0,001$), infecciones del tracto urinario complicadas (24,8% frente a 13,7% en no complicadas; $p < 0,001$) y en algunas áreas geográficas ($> 32\%$ en Andalucía, Aragón y Castilla y León frente a 9,2% en Galicia).

CONCLUSIONES. *E. coli* fue el principal agente etiológico. Prácticamente todos los aislados de *E. coli* fueron sensibles a fosfomicina, cefixima y nitrofurantoína. El porcentaje global de resistencia a fluoroquinolonas

fue del 23%, aunque varió de manera significativa en función de ciertas variables. En España, antes de recomendar o instaurar un tratamiento empírico es necesario considerar esta información.

Palabras clave: Infección urinaria. Etiología. Sensibilidad antimicrobiana. *Escherichia coli*.

Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: A nationwide surveillance study

INTRODUCTION. Knowledge of antimicrobial susceptibility patterns is required to prescribe empirical therapy and formulate guidelines for the treatment of community-acquired urinary tract infections. This multicenter study assesses the etiology and antimicrobial susceptibility of the main community-acquired uropathogens in Spain.

METHODS. Between March and July 2002, a prospective, multicenter study was conducted in 15 microbiology laboratories located in nine autonomous regions. Each laboratory used its standard methods for sample processing and culture, bacterial identification and susceptibility testing.

RESULTS. A total of 2724 isolates were recovered from outpatients with lower urinary tract infections. The most frequent pathogen found was *Escherichia coli* (73%), followed by *Proteus* spp. (7.4%), *Klebsiella* spp. (6.6%) and *Enterococcus* spp. (4.8%). The susceptibility rates of *E. coli* were 97.9% for fosfomycin, 95.8% for cefixime, 94.3% for nitrofurantoin, 90.8% for amoxicillin-clavulanic acid and 77.2% for ciprofloxacin. *E. coli* resistance to fluoroquinolones was significantly higher in men (28.9% vs. 19% in women; $P < 0.001$), elderly patients (33.7% in 80 years or older vs. 7.1% in 40 years or younger; $P < 0.001$), complicated infections (24.8% vs. 13.7% in non-complicated; $P < 0.001$) and some regions ($> 32\%$ in Andalusia, Aragon and Castilla-Leon vs. 9.2% in Galicia).

Correspondencia: Dra. A. Andreu.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Pg. Vall Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: anandreu@vhebron.net

Manuscrito recibido el 28-1-2004; aceptado el 13-4-2004.

*Al final del artículo se ofrece la relación de todos los investigadores y centros participantes en el estudio.

CONCLUSIONS. *E. coli* was the main uropathogen in outpatients. Almost all *E. coli* isolates were susceptible to fosfomycin, cefixime and nitrofurantoin. Overall fluoroquinolone resistance was near 23%, but this rate varied significantly according to sex, age, type of urinary infection, and geographic region. This information should be considered when empirical therapy is recommended or prescribed in Spain.

Key words: Urinary tract infection. Etiology. Antimicrobial susceptibility. *Escherichia coli*.

Introducción

Las infecciones urinarias de vías bajas, sobre todo en mujeres, son muy frecuentes y constituyen uno de los principales motivos de consulta en el ámbito de atención primaria^{1,2}. Su elevada incidencia, su carácter habitualmente leve y la necesidad de instaurar tratamiento antes de disponer de los resultados microbiológicos, implica en la mayoría de los casos la prescripción de un tratamiento empírico^{3,4}. Para instaurar un tratamiento empírico racional es muy importante conocer entre otros factores, cuáles son los microorganismos implicados y cuáles son y cómo evolucionan en el tiempo los patrones de sensibilidad antimicrobiana de los patógenos más frecuentemente involucrados en cada zona geográfica^{3,4}. Entre los criterios de elección de un determinado antibiótico para el tratamiento empírico es importante considerar que presente una baja prevalencia de resistencias bacterianas (< 10-20%) y sea de fácil cumplimiento terapéutico (pauta corta)^{5,6}.

Se carece de estudios multicéntricos recientes a nivel nacional que analizan la etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos. A pesar de ello, tanto los realizados en distintas zonas de España como en distintos países⁷⁻¹⁴ confirman que *Escherichia coli* sigue siendo el principal uropatógeno (60-80%) y ponen de manifiesto un aumento paulatino y sostenido de su resistencia a algunos de los antibióticos de mayor uso terapéutico en la comunidad.

Este estudio tiene como objetivo evaluar, a nivel nacional y por comunidades autónomas, la etiología y la sensibilidad de los uropatógenos a los antibióticos que habitualmente se prescriben de forma empírica en la comunidad. Adicionalmente se pretenden identificar algunos indicadores demográficos y clínicos de las resistencias de *E. coli*. Esta información permitirá recomendar tratamientos empíricos adecuados a España.

Métodos

Período y diseño

Estudio multicéntrico y prospectivo, realizado entre abril y julio del año 2002, en el que se analizan los uropatógenos aislados en pacientes con infección del tracto urinario bajo, adquirida en la comunidad.

Centros participantes

Colaboraron en el estudio 15 laboratorios de microbiología situados en nueve comunidades autónomas: dos en Andalucía, que aportaron un total de 297 pacientes; uno en Aragón, con 223 pacientes; uno en Asturias, con 150 pacientes; uno en Castilla y León, con 147 pacientes; tres en Cataluña, con 556 pacientes; uno en Galicia, con 168 pacientes; tres en la Comunidad de Madrid, con 586 pacientes; uno en el País Vasco, con 145 pacientes, y dos en la Comunidad Valenciana, con 402 pacientes.

Pacientes

Se estudiaron muestras de orina procedentes de 2.674 pacientes, de ambos性es y todas las edades, con sospecha clínica y confirmación microbiológica de infección, complicada o no complicada, del tracto urinario bajo, adquirida en la comunidad. Cada laboratorio participante seleccionó para ello de forma consecutiva los urocultivos positivos procedentes de pacientes que cumplían estas condiciones. El número de pacientes estudiado por cada centro estuvo comprendido entre 147 y 224. Se consideró una infección complicada cuando afectaba a mujeres con factores predisponentes locales (malformación del aparato urinario, uropatía obstructiva, refluo vesicoureteral, vejiga neurógena, sondaje urinario, cuerpos extraños y utilización de diafragma) o generales (inmunodepresión) y a varones. Se excluyeron aquellos pacientes que habían sido hospitalizados durante el mes previo al episodio de infección y los que habían recibido antibioticoterapia las últimas 3 semanas.

Métodos de laboratorio

La determinación de la piuria, el urocultivo y la identificación bacteriana se realizaron en cada centro participante, utilizando su metodología convencional. Un urocultivo se consideró significativo cuando se aislaron uno o dos microorganismos en cantidades iguales o superiores a 10^5 UFC/ml de orina o bien entre 10^2 y 10^5 UFC/ml ante la presencia de leucocituria.

Las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos se realizaron en cada laboratorio por técnica de disco-difusión o agar-dilución, de acuerdo con las recomendaciones del National Committee on Clinical Laboratory Standards (NCCLS)¹⁵ o utilizando métodos comerciales de determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Se estudió la sensibilidad a fosfomicina, ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, cefixima, cotrimoxazol, nitrofurantoína, ácido pipemídico y ciprofloxacino.

Estudio estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.11.0 calculando valores estadísticos descriptivos. Las diferencias en las proporciones se analizaron mediante la prueba de chi cuadrado (χ^2) y la prueba exacta de Fisher. Para la comparación de variables continuas se utilizaron distintas pruebas paramétricas y no paramétricas. La relación entre las variables del paciente y las resistencias a los antimicrobianos frente a *E. coli* se estudió mediante modelos de regresión logística. El nivel de significación (α) fue de 0,05 para todas las pruebas del estudio.

Resultados

Características de los pacientes

Del total de 2.674 pacientes, 2.129 fueron mujeres (79,6%) y 522 varones (19,5%), mientras que en 23 no se constató el sexo.

La edad media fue de $53,8 \text{ años} \pm 24,2$, con la siguiente distribución: el 10,4% de pacientes tenía entre 0 y 20 años,

el 20,9% entre 21 y 40 años, el 21,3% entre 41 y 60, el 35,2% entre 61 y 80 y el 12,1% eran mayores de 80 años.

En 690 pacientes se trataba de su primer episodio de infección urinaria, 624 pacientes sufrían infecciones recurrentes, mientras que en 1.360 no se constató. La infección fue complicada en 908 pacientes y no complicada en 627, mientras que en 1.139 se carecía de esta información. En el 76,4% de las muestras de orina se observó leucocituria.

En relación al sexo, no se observaron diferencias entre el porcentaje de pacientes con un primer episodio o con infección recurrente (datos no expuestos), pero sí las hubo respecto a la edad, es decir, a mayor edad, mayor proporción de infecciones recurrentes (22,6% en < 20 años y 68,5% en > 80). En relación al tipo de infección urinaria, las complicadas fueron más frecuentes en pacientes de mayor edad (58,6% en > 80 años y 32,8% en < 20).

TABLA 1. Especies bacterianas más frecuentemente aisladas en los 2.674 urocultivos (total nacional y rango por comunidades autónomas)

	Número de aislamientos (%)*	Rango por comunidades autónomas (%)
<i>Escherichia coli</i>	1989 (73,0)	66,5-79,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	146 (5,4)	1,2-7,1
<i>Klebsiella</i> spp.	32 (1,2)	0-2,1
<i>Citrobacter</i> spp.	31 (1,1)	0,4-2,1
<i>Enterobacter</i> spp.	24 (0,9)	0-2,4
<i>Serratia</i> spp.	12 (0,5)	0-3
<i>Proteus mirabilis</i>	196 (7,2)	5,5-12,7
<i>Proteus</i> spp.	6 (0,2)	0-1,3
<i>Providencia stuartii</i>	4 (0,1)	0-0,7
<i>Morganella morganii</i>	19 (0,7)	0-1,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35 (1,3)	0-2,6
Otros bacilos gramnegativos	6 (0,2)	
<i>Enterococcus</i> spp.	128 (4,8)	0,7-7,9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	46 (1,7)	0,7-2,7
<i>Streptococcus</i> spp.	4 (0,1)	0-0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	15 (0,6)	0-1,2
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	18 (0,7)	0-2,9
Otros estafilococos coagulasa negativa	12 (0,4)	0-2,0
<i>Corynebacterium</i> spp.	1 (0,04)	0-0,4

*n: 2.724.

TABLA 2. Porcentaje de sensibilidad de los 1.989 aislados de *Escherichia coli* (total nacional y distribuidas por comunidades autónomas)

	Total	Andalucía	Aragón	Asturias	Castilla y León	Cataluña	Galicia	Comunidad de Madrid	País Vasco	Comunidad Valenciana
Fosfomicina	97,9	99,5	96,2	96,3	98,1	97,5	97,7	98,4	96,5	98,8
Ampicilina	41,3	35,0	29,6	45,9	47,2	37,6	66,4	41,3	47,8	40,6
Amoxicilina-ácido clavulánico	90,8	87,0	81,1	89,9	92,2	94,4	95,4	88,8	87,0	95,1
Cefuroxima	90,7	81,9	82,4	85,2	85,8	96,8	97,7	90,8	ND	94,1
Cefixima	95,8	ND	ND	ND	ND	ND	95,4	95,1	97,4	95,7
Cotrimoxazol	66,1	58,3	57,9	70,6	62,3	68,1	84,0	65,2	64,3	67,1
Nitrofurantoína	94,3	92,1	91,8	93,6	95,3	95,4	99,2	95,8	94,8	91,7
Ácido pipemídico	67,0	56,1	ND	76,1	ND	69,8	80,2	65,3	66,1	60,8
Ciprofloxacino	77,2	68,1	66,7	90,8	67,9	83,1	90,8	74,2	81,7	75,2

ND: no determinado.

Etiología

Se obtuvieron un total de 2.724 aislamientos bacterianos. De ellos, 2.500 (91,7%) fueron bacilos gramnegativos y 224 (8%) bacterias grampositivas. La prevalencia de los bacilos gramnegativos fue superior en mujeres (92,7% frente al 87,2% en varones; p < 0,001), en infecciones complicadas (95,7% frente al 92,3% en no complicadas; p = 0,018) y en pacientes con infecciones recurrentes (95,2% frente al 92,3% en primer episodio; p < 0,02). La distribución de los microorganismos aislados se expone en la tabla 1. Como era de esperar, el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *E. coli* (73%), seguido a gran distancia por *Proteus mirabilis* (7,2%), *Klebsiella pneumoniae* (5,4%), *Enterococcus* spp. (4,8%), y *Streptococcus agalactiae* (1,7%). Al comparar la distribución de las especies aisladas según el tipo de infección, se observó que en las infecciones no complicadas la frecuencia de *E. coli* y *Staphylococcus* spp. fue más alta que en las complicadas (76,6 y 3,3% frente a 67,9 y 0,8%), mientras que en las complicadas la frecuencia de *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp. y *Pseudomonas aeruginosa* fue más alta que en las no complicadas (7,2%, 3,4%, 8% y 1,4% frente a 3,7%, 1,9%, 7,2% y 0,8%).

Sensibilidad a los antimicrobianos

Los porcentajes nacionales y por comunidades autónomas de sensibilidad de *E. coli* a los antibióticos estudiados se resumen en la tabla 2. En general, destaca la elevada sensibilidad de *E. coli* a fosfomicina (97,9%) con poca variabilidad entre áreas geográficas (96,5% en Aragón; 99,5% en Andalucía). Asimismo, prácticamente todos los aislados de *E. coli* fueron sensibles a cefixima (95,8%) y nitrofurantoína (94,3%) con pequeñas diferencias entre comunidades. La sensibilidad a amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima se situó alrededor del 90% aunque con mayor variabilidad entre zonas (amoxicilina-ácido clavulánico varió entre 81,1% en Aragón y 95,4% en Galicia). Se observaron bajos niveles de sensibilidad de *E. coli* a ácido pipemídico, cotrimoxazol (< 70%) y sobre todo a ampicilina (41,3%). A nivel nacional el porcentaje de resistencias a ciprofloxacino superó el 22%, observándose una elevada variabilidad entre regiones (9,2% en Asturias y Galicia frente a 32% en Andalucía, Aragón y Castilla y León).

De los 1.989 aislados de *E. coli*, el 31,3% (622) fueron sensibles a todos los antibióticos estudiados, el 40,4% fue-

ron resistentes a uno o varios antibióticos de un grupo (80,2%, betalactámicos; 8,7%, cotrimoxazol; 8,3%, quinolonas; 2,2%, fosfomicina; 0,7%, nitrofurantoína), mientras que el 28,2% restantes fueron resistentes a más de un grupo.

En la tabla 3 se analiza la sensibilidad a los antimicrobianos de los 146 aislados de *K. pneumoniae* y los 196 de *P. mirabilis*. Destaca la elevada sensibilidad de *K. pneumoniae* a amoxicilina-ácido clavulánico, cotrimoxazol y ciprofloxacino y la de *P. mirabilis* a las dos cefalosporinas estudiadas y a amoxicilina-ácido clavulánico.

Indicadores demográficos y clínicos de resistencia antimicrobiana de *E. coli*

Las relaciones observadas entre las resistencias de *E. coli* y las variables demográficas y clínicas de los pacientes se analizan en la tabla 4. El porcentaje de *E. coli* resistentes a cotrimoxazol, ácido pipemídico y ciprofloxacino fue significativamente superior en varones ($p = 0,019$; $p = 0,028$, y $p = 0,001$, respectivamente), en pacientes mayores de 60 años ($p = 0,001$ para los tres antibióticos), en pacientes con infecciones urinarias recurrentes ($p = 0,001$ para los tres antibióticos) y en pacientes con infecciones urinarias complicadas ($p = 0,001$ para los tres antibióticos). Solamente el sexo tuvo una influencia significativa en las resistencias a fosfomicina y nitrofurantoína, encontrándose un porcentaje superior de *E. coli* resistentes en varones. No se observaron diferencias significativas entre las características de los pacientes y los niveles de resistencia de *E. coli* a amoxicilina-ácido clavulánico.

Discusión

El tratamiento de las cistitis no complicadas en mujeres jóvenes ha cambiado en los últimos años. La mayoría de guías^{16,17} aconsejan tratar empíricamente a la paciente y no indicar urocultivo. Esta estrategia se basa en que, para un área geográfica determinada, los agentes etiológicos

de las cistitis no complicadas y los antibióticos a los que son sensibles son muy predecibles. Por el contrario, las infecciones urinarias complicadas en la mujer, así como las infecciones en el hombre, requieren urocultivo y antibiograma de los microorganismos aislados; aunque mientras se espera su resultado generalmente hay que prescribir antibioticoterapia. La necesidad de esta antibioticoterapia empírica, tanto en la cistitis no complicada como en la complicada, hace absolutamente necesario que cada zona geográfica conozca en profundidad los agentes etiológicos y su sensibilidad antimicrobiana.

En este estudio *E. coli* representa el 73% de los uropatógenos, seguido de *P. mirabilis* con el 7,2% y de *K. pneumoniae* con el 5,4%, mientras que *S. saprophyticus* sólo se aísla en el 0,7%. Esta frecuencia de distribución es la esperada si se tiene en cuenta que se han estudiado el conjunto de los uropatógenos productores de infección del tracto urinario bajo en el ámbito comunitario, es decir, tanto los productores de infecciones bajas no complicadas como complicadas y además se han incluido pacientes de todos los rangos de edad. Solamente el 31,3% de los pacientes estudiados tenían menos de 40 años, mientras que el 47,3% tenían más de 61. Si se hubieran estudiado

TABLA 3. Porcentaje de sensibilidad de los 146 aislados de *Klebsiella pneumoniae* y los 196 de *Proteus mirabilis*

	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 146)	<i>Proteus mirabilis</i> (n = 196)
Fosfomicina	78,5	76,0
Ampicilina	0	61,6
Amoxicilina-ácido clavulánico	94,5	93,9
Cefuroxima	91,5	96,4
Cefixima	97,7	98,6
Cotrimoxazol	93,2	62,1
Nitrofurantoína	67,1	0
Ácido pipemídico	82,2	75,2
Ciprofloxacino	93,1	82,7

TABLA 4. Relación entre el porcentaje de *Escherichia coli* resistentes a los distintos antibióticos y variables demográficas y clínicas de los pacientes

	Fosfomicina	Amoxicilina-ácido clavulánico	Cotrimoxazol	Nitrofurantoína	Ácido pipemídico	Ciprofloxacino
Sexo						
Varón	$p = 0,01^*$	3,8	3,5	39,2	6,3	35,3
Mujer		1,3	3,4	32,4	2,9	19,0
Edad	$p = 0,09$		$p = 0,46$		$p < 0,001^*$	
0-20		3,1	3,8	29,6	3,1	13,5
21-40		0,6	2,4	22,3	2,0	16,7
41-60		2,1	4,5	26,4	2,7	20,9
61-80		1,6	3,7	42,0	4,6	39,9
> 80		3,8	6,0	39,9	5,1	41,8
Historia de infección urinaria	$p = 0,61$		$p = 0,19$		$p < 0,001^*$	
Primer episodio		1,9	3,3	26,0	2,9	17,5
Infección recurrente		1,4	4,1	43,3	4,3	36,4
Tipo de infección urinaria	$p = 0,49$		$p < 0,001^*$		$p = 0,603$	
No complicada		1,9	4,0	28,9	3,6	17,0
Complicada		1,3	4,0	42,7	4,3	37,0

Valoración estadística mediante prueba de chi cuadrado o prueba exacta de Fisher usando más de un 25% de las frecuencias esperadas inferiores a 5.

*Valor de p estadísticamente significativo.

exclusivamente mujeres jóvenes con cistitis no complicada el porcentaje de *E. coli* hubiera sido probablemente mucho más elevado, superior al 90% y el de *S. saprophyticus* de alrededor del 5%^{18,19}. Gupta et al²⁰, en un extenso análisis de las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad durante 1998, aislaron *E. coli* en el 72% de mujeres entre 15 y 50 años y solamente en el 53% de las mujeres mayores de 50 años. Encontraron también *S. saprophyticus* con más frecuencia entre las mujeres del primer grupo de edad (2% frente al 0,2%), mientras que *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. y *P. aeruginosa* fueron más prevalentes entre las mayores de 50 años.

En los estudios multicéntricos SENTRY²¹⁻²³ en los que se analiza la etiología de la infección urinaria en pacientes hospitalizados, la frecuencia de *E. coli* fue del 48,6% en Estados Unidos y del 49,5% en Europa, cifra inferior al 73% obtenido por nosotros en pacientes de la comunidad. En estos mismos estudios SENTRY, *P. aeruginosa* representa el 6,2% de los aislamientos en Estados Unidos y el 7,6% en Europa, en contraste con el 1,3% de este estudio, lo cual refleja que *P. aeruginosa* es un uropatógeno fundamentalmente hospitalario.

En nuestro estudio, la frecuencia de aislamiento de *E. coli* en las distintas comunidades autónomas muestra un amplio rango de divergencia, que va del 66,3 al 79,4%, lo que probablemente refleja tanto diferencias epidemiológicas geográficas como diferencias en los tipos de población estudiada por cada centro (predominio de mujeres jóvenes, de pacientes geriátricos, de infecciones complicadas, etc.).

En nuestro país, la elevada tasa de resistencia de *E. coli* a cotrimoxazol^{3,7,8,10} ha hecho que este antibiótico haya sido poco prescrito durante los últimos años en el tratamiento empírico de la infección urinaria. A pesar de ello, *E. coli* se mantiene resistente al mismo (34% de resistencia en este trabajo) contrariamente a lo observado en *K. pneumoniae* (6,8%). En *E. coli*, este porcentaje de resistencia contrasta con el 16-18% publicado en Estados Unidos, donde cotrimoxazol sigue siendo recomendado como tratamiento empírico de primera línea¹⁶. En España, cotrimoxazol debe seguir prescribiéndose en las infecciones causadas por uropatógenos con sensibilidad comprobada a este antibiótico, debido a su gran eficacia. El que la tasa de resistencia a cotrimoxazol no haya disminuido podría explicarse por las indicaciones que todavía mantiene, como la profilaxis en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o en sida, o más probablemente a que el determinante de resistencia a esta combinación antibiótica se encuentra en el mismo elemento genético que contiene otros determinantes, como por ejemplo el de resistencia a las aminopenicilinas. Este elemento genético (plásmido o transposón) es fácilmente transmisible, lo que determina su extensión y la selección con antibióticos de distintos tipos.

Nitrofurantoína se contempla como un antibiótico de primera elección para el tratamiento empírico de las infecciones del tracto urinario bajo en muchas guías, especialmente en las americanas^{16,20}. A pesar de que en España, nitrofurantoína posee un elevado nivel de eficacia frente a *E. coli* (94,3% de sensibilidad) y pocas variaciones geográficas, los médicos españoles son reacios a prescribirla, debido a su toxicidad y a su difícil cumplimiento terapéutico (4 veces al día, durante 7 días).

La resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino a nivel nacional fue del 22,8%. En principio, esta tasa de resistencia es demasiado elevada para recomendar a ciprofloxacino como tratamiento empírico de las infecciones del tracto urinario bajo. Sin embargo, un análisis detallado descubre la existencia de grandes variaciones ya que son significativamente más resistentes los *E. coli* aislados en varones (28,9% frente a 19% en mujeres), en pacientes de edad avanzada (33,7% en > 80 años frente a 7,1% en < 40), en infecciones urinarias complicadas (24,8% frente a 13,7% en no complicadas) y en algunas áreas geográficas (> 32% en Andalucía, Aragón y Castilla y León frente a 9,2% en Galicia). La relación entre sexo masculino, edad avanzada y *E. coli* resistentes a ciprofloxacino también ha sido señalada por Pardo et al²⁴.

Fosfomicina se comporta como un antibiótico de primera línea en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario bajo, ya que el 97,9% de *E. coli* fueron sensibles a ella, sin mostrar variaciones entre comunidades autónomas, grupos de edad, ni tipo de infección urinaria. En consecuencia, fosfomicina está especialmente indicada en el tratamiento de las cistitis no complicadas en mujeres jóvenes, ya que es en ellas donde *E. coli* mantiene un indiscutible protagonismo. Varios factores explicarían la baja prevalencia de resistencias de *E. coli* a fosfomicina. En primer lugar, fosfomicina trometamol tiene un uso terapéutico específico limitado únicamente al tratamiento de las infecciones no complicadas del tracto urinario bajo y, además, su administración en dosis única o pauta corta de 2 días favorece el cumplimiento terapéutico evitando abandonos, causa habitual de recidivas y de selección de resistencias. Contribuyen también a limitar la selección de *E. coli* resistentes a la fosfomicina la no utilización de este antibiótico en alimentación animal ni en veterinaria, la ausencia de *E. coli* resistentes en la flora fecal, el que las resistencias se adquieran principalmente por mutaciones cromosómicas, así como las altas concentraciones urinarias que alcanza (que se mantienen superiores a la CIM durante más de 60 h) y a su capacidad para inhibir, a concentraciones subinhibitorias, la adhesión de *E. coli* al epitelio vesical^{25,26}.

En este estudio, las diferencias observadas entre comunidades autónomas y en las tasas de resistencia a los antimicrobianos de determinados uropatógenos pueden ser debidas a diversas causas, entre ellas a las diferencias epidemiológicas de la población estudiada en cada comunidad (predominio de mujeres jóvenes, de pacientes geriátricos, de infecciones complicadas, etc.), al distinto consumo de antibióticos en cada comunidad y a su política de restricción, pero probablemente también y para algún antibiótico (en particular amoxicilina-ácido clavulánico), pueden ser reflejo de las distintas metodologías utilizadas para practicar el antibiograma en cada centro participante. En amoxicilina-ácido clavulánico los resultados se agrupan principalmente en los valores de CIM de 8/4 y 16/8 mg/l; los primeros se interpretan como sensibles y los segundos como intermedios. Como el método admite un error de una dilución, puede que en algunos casos los resultados sensibles e intermedios se intercambien.

En conclusión, a lo largo de los años, los uropatógenos causantes de infecciones del tracto urinario bajo adquiridas en la comunidad han ido desarrollando distintos niveles de resistencia frente al arsenal de antibióticos con

probada eficacia en el tratamiento de las mismas. Para determinados antibióticos las tasas de resistencias no son lineales, sino que están correlacionadas con variables como edad, tipo de infección urinaria, etc. El conocimiento de todo ello es fundamental para recomendar o instaurar tratamientos empíricos.

Agradecimientos

Se agradece a Biométrica Médica S.A. (Barcelona) el soporte técnico al análisis estadístico. A la Dra. Lourdes Sunyer del Departamento Médico de Zambon S.A., el soporte operativo y la coordinación del proyecto. Este estudio ha sido subvencionado por Zambon S.A., Barcelona (España).

Relación de Investigadores y Centros participantes en el estudio

Laboratorios de Microbiología: A. Andreu (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); F. Marco (Hospital Clínic i Provincial, Barcelona); R. Martín Álvarez (Hospital de Bellvitge, Barcelona); F. de la Torre, I. Rodríguez (Hospital Clínico San Carlos, Madrid); J. Martínez (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); J.I. Alós, J.L. Gómez Garcés (Hospital de Móstoles, Madrid); J.A. García Rodríguez, M.^a J. Fresnadilla (Hospital Clínico Universitario, Salamanca); E. Perea, M.^a J. Montero, M. de Cueto (Complejo Hospitalario Virgen Macarena, Sevilla); M. de la Rosa (Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves, Granada); M. Gobernado, J.A. Queipo, M.^a J. Jiménez, N. Diosdado (Hospital Universitario La Fe, Valencia); A. Guerrero, J. Colomina, M. Vaya, J.E. Peiro, J. Rocher, P. Ramos (Hospital de la Ribera, Alzira, Valencia); M.^a L. Marco, C. Marne (Hospital Miguel Servet, Zaragoza); E. Pérez Trallero, M. Gómariz (Hospital Donosita, San Sebastián); H. Villar (Hospital San Agustín, Avilés); P. Alfonso, A. Coira (Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo).

Bibliografía

- Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of acute uncomplicated urinary tract infection. *Infec Dis Clin North Am* 1997;11:551-81.
- Gomáriz M, Viente D, Pérez E. Infecciones Urinarias no complicadas. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998;22:133-41.
- Daza RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 22:57-67.
- Baerheim A. Empirical treatment of uncomplicated cystitis. *BMJ* 2001; 323:1197-8.
- Hooton TM. Practice guidelines for urinary tract infection in the area of managed care. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:241-5.
- Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *JACC* 2000;46(Suppl S1):23-7.
- Garau M, Latorre A, Alonso-Sanz M. Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *Escherichia coli*. *Enf Infect Microbiol Clin* 2001;19:462-6.
- Villar J, Baeza JE, De Diego D, Ruiz-Poveda A, González Rodríguez JC, Barba Ferreras I, et al. Bacteriología y resistencias en las infecciones urinarias ambulatorias. *Aten Primaria* 1996;18:315-7.
- García-Rodríguez JA, Trujillano Martín I, Baquero F, Cisterna R, Gobernado M, Linares F, et al. *In vitro* activity of fosfomycin trometamol against pathogens from urinary tract infections: A Spanish multicenter study. *J Chemother* 1997;9:394-402.
- Alós JI, Balas D, Gómez JL y Grupo de estudio de Infección en atención primaria. 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.
- Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Fosfomycin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* from ten North American medical centres by three methods. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:137-40.
- Goetsch W, Van Pelt W, Nagelkerke N, Hendrix MG, Buiting AG, Petit PL, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000;46: 223-8.
- Karlosky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2540-5.
- Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:69-76.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twelve informational supplement M100-S12 National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne 2002.
- 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. *Clin Infect Dis* 1999;29:745-58.
- Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Eur Urol* 2001;40:576-88.
- Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl S1):23-7.
- Gupta K, Hooton TM, Wobbe CL, Stamm WE. The prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in young women. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:305-8.
- 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.
- Jones RN, Kugler KC, Pfaller MA, Winokur PL, and the SENTRY surveillance group, North America. Characteristics of pathogens causing urinary tract infections in hospitals in North America: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35:55-63.
- Fluit AC, Schmitz FJ, Verhoef J, and the European SENTRY participant group. Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in European patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:188-91.
- Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial resistance among urinary tract infections (UTI) isolates in Europe: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997. *Antonie van Leeuwenhoek* 2000;77:147-52.
- 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.
- Carbone NA, Borsotto M, Cuffini AM, Savoia D. Effect of fosfomycin trometamol on bacteria adhesion in comparison with other chemotherapeutic agents. *Eur Urol* 1987;13(Suppl 1):86-91.
- Ungheri D, Albini E, Bellucho G. *In vitro* susceptibility of quinolone-resistant clinical isolates of *Escherichia coli* to fosfomycin trometamol. *J Chemother* 2002;14:237-40.