

## Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico

Antonia Andreu, Irene Planells y Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios\*

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

**FUNDAMENTO Y OBJETIVO:** Las crecientes tasas de resistencia que muestran los patógenos urinarios representan un grave problema. El objetivo de este estudio ha sido realizar en España un seguimiento de la etiología de las infecciones urinarias de vías bajas de adquisición comunitaria y de la resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Se trata de un estudio multicéntrico realizado entre febrero y junio de 2006 en 15 laboratorios de microbiología localizados en 9 comunidades autónomas.

**RESULTADOS:** Se obtuvieron 3.109 uropatógenos. *E. coli* fue el más frecuente (70,8%), seguido de *Klebsiella* spp. (6,8%), *Proteus* spp. (6,6%) y *Enterococcus* spp. (5,5%). La resistencia de *E. coli* fue del 1,7% para fosfomicina, del 3,8% para nitrofurantoína, del 6,9% para cefixima, del 8,1% para amoxicilina-ácido clavulánico, del 8,9% para cefuroxima y del 23,9% para ciprofloxacino. El 5,2% produjo betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

La resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino fue inferior en menores de 40 años (el 6,7 frente al 33,9% en mayores de 60 años;  $p < 0,001$ ) y en algunas áreas geográficas (el 12,5% en Galicia frente al 37,3% en Valencia). La producción de BLEE fue más elevada en mayores de 60 años (el 79,1 frente al 7% en menores de 40 años;  $p < 0,001$ ) y presentó importantes variaciones geográficas (un 18,4% en Valencia y un 0,8% en Galicia). El 68,6% de *E. coli* productor de BLEE fue resistente al cotrimoxazol y un 72,2% a ciprofloxacino, frente al 10,6% a nitrofurantoína y el 1,9% a fosfomicina.

**CONCLUSIONES:** Las tasas de resistencia y de resistencias cruzadas que se evidencian en este estudio representan un grave problema que obliga a reevaluar el tratamiento empírico de las infecciones urinarias de vías bajas.

**Palabras clave:** Infección urinaria. Adquisición comunitaria. Resistencia antimicrobiana. *Escherichia coli*.

Etiology of community-acquired lower urinary infections and antimicrobial resistance of *Escherichia coli*: a national surveillance study

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The increasing rates of resistance exhibited by uropathogens represent a serious problem. The aim of this study was to determine, in Spain, the etiology of community-acquired lower urinary infections and antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolates.

**METHODS:** Prospective multicenter study conducted between February and June 2006, in 15 microbiology laboratories located in 9 autonomous regions.

**RESULTS:** A total of 3,109 isolates were recovered. *E. coli* was the most frequent (70.8%), followed by *Klebsiella* spp (6.8%) *Proteus* spp (6.6%), and *Enterococcus* spp (5.5%). The resistant rate of *E. coli* for phosphomycin was 1.7%, 3.8% nitrofurantoin, 6.9% cefexime, 8.1% amoxicillin-clavulanic, 8.9% cefuroxime, and 23.9% ciprofloxacin. The 5.2% were extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing microorganisms.

Resistance of *E. coli* to ciprofloxacin was lower in people younger than 40 years (6.7% vs 33.9% in  $> 60$ ,  $p < 0.001$ ), and in some regions (12.5% in Galicia vs 37.3% in Valencia). ESBL-producing *E. coli* was higher in people older than 60 years (79.1% vs 7% in  $< 40$ ,  $p < 0.001$ ), and exhibited geographic variations (18.4% in Valencia, 0.8% in Galicia). The 68.6% of ESBL-producing *E. coli* were resistant to cotrimoxazole, 72.2% to ciprofloxacin vs 10.6% to nitrofurantoin and 1.9% to phosphomycin.

**CONCLUSIONS:** The increasing rates of resistance and cross-resistance of this study make evident a real problem that strengthens the need for a reevaluation of the empiric treatment of lower urinary infections.

**Key words:** Urinary Infection. Community-acquired. Antimicrobial resistance. *Escherichia coli*.

\*Los investigadores y centros participantes en el estudio se citan al final del artículo.

Estudio subvencionado por Zambon S.A., Barcelona (España).

Correspondencia: Dra. A. Andreu.

Servicio de Microbiología. Hospital Vall d'Hebron.

Pg. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.

Correo electrónico: anandreu@vhebron.net

Recibido el 19-3-2007; aceptado para su publicación el 4-9-2007.

La infección urinaria de las vías bajas es una enfermedad muy frecuente en el ámbito de la asistencia primaria. En mujeres es especialmente frecuente en edades de máxima actividad sexual (sobre todo al inicio de ésta o cuando se cambia de compañero) y durante la menopausia y posmenopausia; en varones, después de los 50-60 años, y en ambos sexos, cuando hay alteraciones funcionales o estructurales del aparato urinario. La instauración precoz del tratamiento antibiótico constituye la medida más eficaz para reducir su morbilidad, ya que disminuye la gravedad de la infección y reduce el riesgo de que ésta ascienda a las vías urinarias superiores. Evidentemente, este tratamiento precoz comporta la prescripción empírica de un antibiótico. Para que la antibioterapia sea lo más eficaz posible, el médico tiene que decidirla basándose en 2 pilares fundamentales: a) deducir qué bacteria tiene más probabilidades de ser la causa de la infección a partir de las características del paciente, especialmente su edad, sexo, estado de las vías urinarias, y antibioterapia previa, y b) deducir qué antibiótico es el más eficaz para aquella bacteria a partir de los datos locales de sensibilidad antimicrobiana.

Para conocer estos parámetros, se presentan los resultados de un estudio multicéntrico sobre la etiología de los uropatógenos productores de infecciones de vías urinarias bajas de adquisición comunitaria y la resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. En él han colaborado 15 laboratorios de microbiología pertenecientes a 9 comunidades autónomas de España.

### Material y método

#### Período y diseño

Entre febrero y junio de 2006 se realizó un estudio de seguimiento epidemiológico, multicéntrico y prospectivo, en el que se analizaron los uropatógenos aislados en pacientes con infección de vías urinarias bajas adquirida en la comunidad.

#### Centros participantes

Participaron 15 laboratorios de microbiología de 9 comunidades autónomas de España: 3 de Cataluña, 3 de la Comunidad de Madrid, uno de Castilla y León, 2 de Andalucía, 2 de Valencia, uno de Aragón, uno del País Vasco, uno de Asturias y uno de Galicia. La mayoría recibe muestras de orina de pacientes aten-

didados tanto en el mismo hospital como en los centros de atención primaria de su área de influencia.

#### Pacientes

Se estudiaron muestras de orina procedentes de pacientes, de ambos sexos y todas las edades, con sospecha clínica y confirmación microbiológica de infección complicada o no complicada del aparato urinario bajo adquirida en la comunidad. Para ello, cada laboratorio participante seleccionó de forma consecutiva los urocultivos positivos correspondientes a pacientes que cumplieran dichas condiciones. Se excluyó a los hospitalizados durante el mes previo al episodio de infección y a quienes habían recibido antibioterapia durante las 3 últimas semanas.

#### Métodos de laboratorio

Para la determinación de la piuria, el urocultivo y la identificación de los microorganismos, cada laboratorio participante utilizó su método convencional. Un urocultivo se consideró significativo cuando se aislaron uno o 2 microorganismos en cantidades iguales o superiores a  $10^5$  unidades formadoras de colonias (UFC)/ml de orina o bien entre  $10^2$  y  $10^5$  UFC/ml ante la presencia de leucocituria y/o síntomas clínicos. La leucocituria se determinó por el método de la tira reactiva en un 70% de las orinas y en el 30% restante mediante la observación de más de 5-10 leucocitos polimorfonucleares por campo ( $\times 40$ ) en el examen microscópico del sedimento. Para el estudio de la sensibilidad in vitro de *E. coli*, en 12 laboratorios se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas por técnicas automatizadas de microdilución y en los 3 restantes, los diámetros del halo de inhibición obtenidos mediante la técnica de disco-difusión, de acuerdo con las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)<sup>1</sup>. Se estudió la sensibilidad a fosomicina, ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefixima, cefuroxima axetilo, cotrimoxazol, nitrofurantoína, ácido nalidixico y ciprofloxacino. Para el análisis de los resultados, los aislamientos con resistencia intermedia se clasificaron como resistentes. En 11 de los 12 laboratorios en que se utilizaron técnicas de microdilución y en los 3 en que se emplearon técnicas de disco-difusión, la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se confirmó por métodos de difusión en agar, estudiando la sinergia entre las cefalosporinas de tercera generación y el ácido clavulánico.

#### Análisis estadístico

Se realizó con el programa Statistical Package Social Science (SPSS, versión 13.0, Chicago, Illinois, EE.UU.).

La comparación de variables continuas entre 2 grupos se efectuó mediante la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney, y entre más de 2 grupos, con la de Kruskal-Wallis. La relación entre 2 variables categóricas se estudió aplicando la prueba de la  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher. El valor de significación (alfa) fue de 0,05 para todas las pruebas del estudio.

## Resultados

### Características de los pacientes

En total se estudiaron muestras de 3.055 pacientes, cuya distribución por comunidades autónomas se detalla en la tabla 1. La edad media fue de 54,3 años (media: 59,0), con una variabilidad entre comunidades de un mínimo de 46,8 años y un máximo de 60,9. El grupo etario con un número superior de pacientes fue el de mayores de 60 años, con 1.255 (48,3%), mientras que 826 (31,8%) eran menores de 40, y 515 (19,8%) tenían entre 41 y 60 años, aunque esta distribución varía entre comunidades autónomas (tabla 1). En 459 pacientes se desconocía la edad. El 80,3% ( $n = 2.443$ ) era de

sexo femenino y el 19,7% ( $n = 599$ ) del masculino; en 13 no constaba el sexo.

El estudio de la leucocituria, que se realizó en 2.585 muestras de orina, resultó positivo en el 74,5%. Los varones presentaron un porcentaje de leucocituria significativamente mayor que las mujeres (el 79,5 frente al 73,3%;  $p = 0,0028$ ). Se observó una asociación estadísticamente significativa entre leucocituria y edad avanzada (pacientes < 40 años: 71,0%; 41-60 años: 76,6%; > 60 años: 77,9%;  $p = 0,0038$ ).

### Etiología

Se obtuvieron un total de 3.109 aislamientos bacterianos. En el 95,1% de las muestras de orina estudiadas ( $n = 2.891$ ), el recuento bacteriano fue superior a 100.000 UFC/ml, mientras que sólo en el 4,9% ( $n = 149$ ) estuvo comprendido entre 1.000 y 100.000 UFC/ml. En el 89,6% de los urocultivos se aislaron bacilos gramnegativos, de los que *E. coli* fue el más frecuente (70,8%), seguido de

TABLA 1

Pacientes estudiados en cada comunidad autónoma y su distribución por edades

	Pacientes estudiados ( $n = 3.055$ )		Edad media (global = 54,3 años)		Grupos de edad (%)		
	N	%	Años	DE	≤ 40 años ( $n = 826$ )	41-60 años ( $n = 516$ )	> 60 años ( $n = 1.255$ )
Andalucía	372	12,2	46,8	25,5	43,5	20,5	35,9
Aragón	203	6,6	58,6	24,6	24,0	17,0	59,0
Asturias	198	6,5	56,4	23,6	25,4	22,8	51,8
Castilla y León	213	7,0	56,6	26,1	28,9	17,8	53,2
Cataluña	592	19,4	49,5	2,1	42,1	17,4	40,4
Comunidad de Madrid	671	22,2	60,9	21,7	19,3	24,8	55,9
Comunidad Valenciana	400	13,1	56,7	23,1	29,1	18,5	52,4
Galicia	200	6,5	55,4	25,7	28,6	17,6	53,8
País Vasco	206	6,7	56,0	19,8	28,3	24,9	46,8

DE: desviación estándar.

TABLA 2

Especies bacterianas más frecuentemente aisladas en las 3.055 muestras de orina estudiadas –total nacional e intervalo por comunidades autónomas (CA)– y distribución por grupos de edad y sexo

	Aislamientos		Intervalo por CA (%)	Grupos de edad (%)			Sexo (%)	
	N	%		Aislamientos ≤ 40 años	Aislamientos 41-60 años	Aislamientos > 60 años	Aislamientos varones	Aislamientos mujeres
Gramnegativos								
<i>Escherichia coli</i>	2.199	70,8	66,3-81,7	71,9	73,3	70,3	60,3	73,5
<i>Klebsiella</i> spp.	211	6,8	2,9-8,5	4,2	6,7	7,9	5,7	7,1
<i>Citrobacter</i> spp.	31	1,1	0,0-1,2	0,7	1,0	0,7	1,8	0,8
<i>Enterobacter</i> spp.	54	1,8	0,0-2,4	0,5	1,6	3,1	3,4	1,3
<i>Serratia</i> spp.	5	0,2	0,0-0,9	0,1	0,0	0,4	0,7	0,1
<i>Morganella morganii</i>	25	0,8	0,0-1,4	0,5	0,8	1,0	1,1	0,7
<i>Proteus mirabilis</i>	198	6,4	4,0-9,9	8,1	6,1	5,2	8,1	5,9
<i>Proteus</i> spp.	6	0,2	0,0-0,5	0,4	0,2	0,1	0,2	0,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	45	1,4	0,0-3,3	0,8	1,0	2,2	4,9	0,6
Otros	5	0,2	0,0-0,5	0,0	0,4	0,2	0,2	0,2
Total	2.782	89,6						
Grampositivos								
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	0,6	0,0-1,5	0,5	0,6	0,7	1,5	0,4
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	34	1,1	0,0-4,8	3,5	1,0	0,0	0,0	1,4
<i>Staphylococcus plasmocoagulasa</i> negativo	13	0,4	0,0-5,3	0,4	0,2	0,3	1,0	0,3
<i>Enterococcus</i> spp.	171	5,5	0,5-7,9	4,4	4,0	6,0	9,4	4,5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	78	2,5	0,0-4,9	3,5	3,3	1,5	1,6	2,7
<i>Streptococcus</i> spp.	9	0,3	0,0-0,5	0,6	0,2	0,2	0,0	0,4
Total	323	10,4						

*Klebsiella* spp. (6,8%) y *Proteus* spp. (6,6%) (tabla 2). Las bacterias grampositivas representaron el 10,4%, destacando *Enterococcus* spp. con una frecuencia del 5,5%. Es notable la importante variación entre comunidades en el aislamiento de ciertas bacterias: el de *E. coli* osciló entre un 66,3 y un 81,7%, y el de *Enterococcus* spp., entre un 0,5 y un 7,9%.

*E. coli* y *Klebsiella* spp. se aislaron más frecuentemente en mujeres que en varones (el 73,5 y el 7,1% frente al 60,3 y el 5,7%, respectivamente), mientras que el resto de bacilos gramnegativos se halló en mayor porcentaje en varones, especialmente *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa* (el 8,1 y el 4,9%, respectivamente, frente al 5,9 y el 0,6% en las mujeres). Respecto a los grampositivos, se relacionaron con la población femenina tanto *Staphylococcus saprophyticus*, que lo hizo de forma exclusiva, como *Streptococcus agalactiae*, que se encontró en mayor proporción (el 2,7 frente a un 1,6% en varones), mientras que *Enterococcus* spp. fue más frecuente en varones (el 9,4 frente al 4,5% en mujeres). *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. y *P. aeruginosa* se aislaron más frecuentemente en edades avanzadas (tabla 2), y *S. saprophyticus* y *S. agalactiae*, en edades tempranas.

#### Resistencias de *E. coli* a los antimicrobianos

La resistencia de *E. coli*, tanto en el conjunto del país como por comunidades autónomas, se analiza en la tabla 3. La fosfomicina fue el antibiótico con menores porcentajes de resistencia en la población global (1,7%) y en todas las comunidades autónomas, con un intervalo que osciló del 0,6 al 4,4%. Por el contrario, la ampicilina fue el antibiótico con mayores resistencias tanto globales (60,7%) como en todas las comunidades autónomas, con un intervalo desde el 36,8 al 72,1%. Muy pocos aislamientos de *E. coli* fueron resistentes a la nitrofurantoína (3,8%), aunque por comunidades dicha resistencia varió desde el 0 al 13%. La cefixima, cefuroxima y amoxicilina-ácido clavulánico

co presentaron porcentajes de resistencias inferiores al 9%, con un intervalo de oscilación importante para la cefixima y cefuroxima, y mucho más estable para la amoxicilina-ácido clavulánico. Los porcentajes de resistencias al ácido nalidíxico se situaron entre el 19,9 y el 49,3% (media: 34,5%), y a ciprofloxacino, entre el 12,5 y el 31,6% (media: 23,9%).

Los aislamientos de *E. coli* procedentes de pacientes de Asturias fueron los más resistentes a la ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima y nitrofurantoína; los de pacientes andaluces, a la cefixima y el cotrimoxazol; los de la Comunidad Valenciana, al ácido nalidíxico, y los de Castilla y León, a la fosfomicina. En contraste, los aislamientos de *E. coli* más sensibles a ampicilina, ácido nalidíxico y ciprofloxacino fueron los de pacientes de Galicia; los más sensibles a fosfomicina, amoxicilina-ácido clavulánico, cotrimoxazol y nitrofurantoína, los recogidos en el País Vasco, y los más sensibles a cefixima, los correspondientes a Cataluña.

Al comparar estos resultados con los obtenidos en el primer estudio multicéntrico realizado en el año 2000 (tabla 3), se observa que las tasas de resistencias a ampicilina, cefixima y ciprofloxacino han aumentado de forma significativa ( $p = 0,003$ ,  $p < 0,001$  y  $p = 0,001$ , respectivamente).

Un total de 114 aislamientos fueron productores de BLEE. *E. coli* fue el microorganismo más productor (105 aislamientos), seguido de *Klebsiella* spp. ( $n = 5$ ), *P. mirabilis* ( $n = 2$ ), *Enterobacter cloacae* ( $n = 1$ ) y *P. aeruginosa* ( $n = 1$ ). Esto significa que el 5,2% de los aislamientos de *E. coli* fueron productores de BLEE, aunque se evidenciaron importantes variaciones geográficas (fig. 1): Valencia presentó una incidencia de *E. coli* productor de BLEE mucho más elevada (18,4%) que Galicia (0,8%).

#### Categorización de las resistencias por sexo y edad

Las relaciones de las resistencias de *E. coli* con el sexo y la edad de los pacientes

se analizan en la tabla 4. En varones se evidenció un porcentaje de *E. coli* resistente a ampicilina, ácido nalidíxico y ciprofloxacino significativamente mayor que en mujeres ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,03$  y  $p = 0,001$ , respectivamente). Estas diferencias entre sexos no se observaron para los restantes antibióticos estudiados ni en la producción de BLEE (el 6,0% en varones frente a un 4,9% en mujeres;  $p = 0,409$ ).

El porcentaje de resistencias de *E. coli* a cefixima, cefuroxima, cotrimoxazol, ácido nalidíxico y ciprofloxacino aumentó de forma significativa con la edad de los pacientes, observándose el mayor porcentaje de resistencias en los mayores de 60 años. Asimismo se observó que, a mayor edad, más producción de BLEE, puesto que el 79,1% de *E. coli* productores de éstas se aislaron en pacientes mayores de 60 años, mientras que el 13,9% procedía de pacientes de 41 a 60 años y el 7% de menores de 40.

#### Resistencia de *E. coli* productor de betalactamasas de espectro extendido a otras familias de antibióticos

Los 105 aislamientos de *E. coli* productor de BLEE presentaron además un alto porcentaje de resistencia a otros antibióticos no betalactámicos: el 68,6% fue también resistente a cotrimoxazol, el 72,2% a ciprofloxacino y el 86,4% a ácido nalidíxico. Sin embargo, sólo 2 (1,9%) presentaron resistencia a fosfomicina y 11 (10,6%) a nitrofurantoína.

#### Discusión

Este estudio constituye el cuarto bianual de una serie que comenzó en el año 2000. Su mayor contribución ha sido, por un lado, la de confirmar que la etiología de la infección de las vías urinarias bajas ha experimentado pocas variaciones a lo largo del tiempo y, por otro, la de actualizar las tasas de resistencia de *E. coli* a los antibióticos de primera línea utilizados en el tratamiento empírico de estas infec-

TABLA 3

Porcentaje de resistencias de los aislamientos de *Escherichia coli* (total nacional y distribuidas por comunidades autónomas) en 2006 y su comparación con el porcentaje de resistencias observado en 2000

	2006										2000
	Resistentes/total estudiadas (%)	Andalucía (%)	Aragón (%)	Asturias (%)	Castilla y León (%)	Cataluña (%)	Madrid (%)	Comunidad Valenciana (%)	Galicia (%)	País Vasco (%)	Resistentes/total estudiadas (%)
Fosfomicina	38/2.189 (1,7)	0,8	1,4	0,8	4,4	1,8	2,6	1,5	0,7	0,6	7/745 (0,9)
Ampicilina	860/1.418 (60,7)	65,1	67,3	72,1	58,1	63,5	58,2	63,7	36,8	49,4	283/531 (53,3)
Amoxicilina-clavulánico	178/2.189 (8,1)	8,5	6,8	18,3	5,1	10,7	5,7	10,3	4,4	3,0	50/747 (6,7)
Cefixima	83/1.119 (6,9)	20,3	4,8	9,2	SR	1,1	8,9	11,0	1,5	1,8	10/590 (1,7)
Cefuroxima axetilo	189/2.116 (8,9)	19,9	6,8	21,4	6,3	2,4	12,0	10,3	1,5	4,1	
Cotrimoxazol	702/2.192 (32,0)	37,3	36,7	27,5	31,4	29,7	34,3	36,3	25,0	23,0	252/746 (33,8)
Nitrofurantoína	81/2.163 (3,8)	3,9	6,9	13,0	3,8	1,6	4,1	4,1	1,5	0,0	
Ácido nalidíxico	448/1.299 (34,5)	38,5	40,8	26,8	34,5	28,2	39,1	49,3	19,9	27,7	
Ciprofloxacino	460/1.925 (23,9)	25,5	25,2	29,0	20,6	15,3	31,6	37,3	12,5	12,9	135/747 (18,1)

SR: sin resultados.

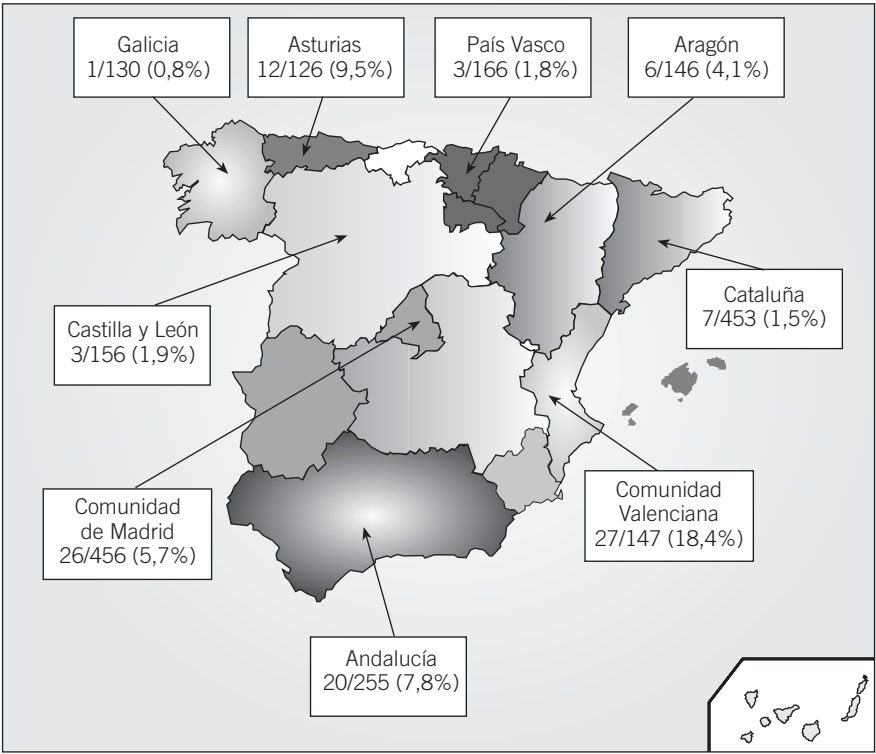


Fig. 1. Distribución por comunidades autónomas de los 105 aislamientos de *Escherichia coli* productores de betalactamasas de espectro extendido.

ciones. Como era de esperar, algunos como la fosfomicina o amoxicilina-ácido clavulánico mantienen las mismas tasas de resistencia que en seguimientos anteriores, mientras que otros, como el ácido nalidíxico o ciprofloxacino, siguen haciéndose más resistentes. El espectro de agentes etiológicos de la cistitis no complicada en la mujer joven y sexualmente activa es muy reducido, limitándose prácticamente a *E. coli* y *S. saprophyticus*. Por ello, la mayoría de las guías abogan por no realizar urocultivo en esta enfermedad y prescribir antibioterapia de forma empírica sobre la base de las tasas locales de resistencia<sup>2,3</sup>. En cambio, en las infecciones urinarias complicadas tanto en varones como en mujeres el abanico de agentes etiológicos es más amplio, por lo que se hace necesario realizar el cultivo y

antibiograma. Mientras se espera su resultado, es relativamente predecible la etiología si se tienen en cuenta algunas características del paciente como la edad, el sexo, las instrumentaciones o alteraciones de las vías urinarias y la antibioterapia previa, lo que permite orientar el tratamiento antibiótico. Así, las infecciones complicadas del aparato urinario bajo estarán producidas fundamentalmente por bacilos gramnegativos, en especial *E. coli*, pero si hay antecedentes de antibioterapia o instrumentalización de las vías, o si el paciente es portador de sonda permanente, habrá que cubrir también a *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa* o *Enterobacter* spp. En este trabajo la frecuencia de distribución de los uropatógenos es similar a la comunicada en estudios previos, tanto nacionales<sup>4,5</sup> como internacionales<sup>6,7</sup>. En

nuestro estudio, la frecuencia de aislamiento de *E. coli* en las distintas comunidades autónomas muestra un amplio intervalo de divergencia, que va del 66,3 al 81,7%, lo que probablemente refleja diferencias epidemiológicas de índole geográfica, aunque también puede reflejar diferencias en los tipos de población estudiada por cada centro (predominio de mujeres jóvenes, de pacientes geriátricos, de infecciones complicadas, etc.). La observación de que *Enterococcus* sp. y *Klebsiella* sp. son más frecuentes en edades avanzadas coincide con lo comunicado por Gupta et al<sup>6</sup> tras estudiar también infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. Sin embargo, el hecho de que *P. mirabilis* sea más prevalente en gente joven contrasta con lo observado por estos autores<sup>6</sup> y los de un estudio multicéntrico europeo<sup>7</sup>, que lo encuentran con más frecuencia en ancianos. Nuestro porcentaje de aislamientos de *P. aeruginosa* (1,4%) es inferior al obtenido en infecciones urinarias en pacientes ingresados<sup>5,8</sup> (el 7,6 y el 8,3%), lo que refleja que dicho microorganismo se comporta fundamentalmente como un patógeno hospitalario. Otros autores<sup>6</sup> también han descrito su mayor frecuencia en pacientes mayores. Como era de esperar, este estudio demuestra una vez más que en España el porcentaje de resistencia de *E. coli* a la ampicilina es muy elevado (60,7%) y, aunque oscila, supera el 36% en todas las comunidades autónomas, en todos los grupos de edad y en ambos sexos, lo que desaconseja su empleo en el tratamiento empírico de la infección urinaria. Hay que remarcar que este porcentaje de resistencia se ha mantenido alto e incluso ha aumentado de forma significativa si se compara con el resultado obtenido en un estudio del año 2000, a pesar de que lleva años sin utilizarse en el tratamiento de estas infecciones. Probablemente esto se deba al alto consumo en España de betalactámicos de espectro ampliado, ya que se ha demostrado una correlación estadísticamente significativa entre consumo de estos antibióticos y resistencias a ampicilina (pero no a amoxicilina-ácido clavulánico).

TABLA 4  
Resistencias de *Escherichia coli* a los distintos antibióticos, categorizadas por sexo y edad

	Sexo			Edad (años)			
	Varón	Mujer	p <sup>a</sup>	< 40	41-60	> 60	p <sup>a</sup>
Fosfomicina	8 (2,2%)	27 (1,5%)	0,3534	9 (1,5%)	2 (0,5%)	19 (2,1%)	0,0618
Ampicilina	169 (69,5%)	685 (58,4%)	0,0013 <sup>b</sup>	268 (57,3%)	158 (58,1%)	424 (63,2%)	0,0719
Amoxicilina-clavulánico	8 (2,2%)	53 (2,9%)	0,4215	12 (1,4%)	7 (1,8%)	35 (3,9%)	0,0866
Cefixima	12 (6,7%)	55 (5,5%)	0,5209	5 (1,4%)	10 (4,2%)	46 (8,7%)	< 0,0001 <sup>b</sup>
Cefuroxima axetilo	21 (5,9%)	102 (5,8%)	0,9202	10 (1,7%)	16 (4,4%)	81 (9,3%)	< 0,0001 <sup>b</sup>
Cotrimoxazol	132 (35,7%)	560 (30,9%)	0,0702	152 (25,2%)	110 (28,7%)	334 (37,4%)	< 0,0001 <sup>b</sup>
Nitrofurantoina	10 (2,7%)	42 (2,4%)	0,676	9 (1,5%)	9 (2,3%)	33 (3,7%)	0,0251
Ácido nalidíxico	99 (39,3%)	335 (32,1%)	0,0305 <sup>b</sup>	58 (17%)	59 (29,1%)	204 (44,9%)	< 0,0001 <sup>b</sup>
Ciprofloxacino	89 (29,1%)	335 (20,8%)	0,0014 <sup>b</sup>	36 (6,7%)	52 (16,6%)	260 (33,9%)	< 0,0001 <sup>b</sup>

Sólo se han contabilizado los aislamientos de *E. coli* resistente correspondientes a pacientes de los que constaba la edad.  
<sup>a</sup>Relación de sensibilidad y sexo de los pacientes: test de la  $\chi^2$  o test exacto de Fisher. <sup>b</sup>Diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).



co)<sup>9,10</sup>. El alto y mantenido porcentaje de resistencia a ampicilina constatado en este estudio es prácticamente idéntico al publicado por Junquera et al<sup>11</sup> al analizar el patrón de sensibilidad de *E. coli* hospitalario y extrahospitalario aislado en un hospital de Madrid entre 1994 y 2001.

En España la resistencia de *E. coli* al cotrimoxazol se mantiene elevada, casi en los mismos porcentajes que en el estudio de 2000 (un 32 y un 33,8%, respectivamente), aunque con diferencias entre comunidades autónomas que oscilan entre el 23% del País Vasco y el 37,3% de Andalucía. Este patrón de resistencia desaconseja el empleo de dicho fármaco en el tratamiento empírico de la infección urinaria, reservando su uso para infecciones causadas por uropatógenos de sensibilidad comprobada. Estudios multicéntricos realizados en EE.UU. constatan que la resistencia al cotrimoxazol de *E. coli* urinario aislado en pacientes ambulatorios ha aumentado de forma espectacular –de un 15% en 1998<sup>6</sup> a un 21,3% en 2003-2004<sup>12</sup>–, con una oscilación entre estados del 15 al 40% en EE.UU. y del 10,2 al 48,5% en Canadá, por lo que se propone la necesidad de reevaluar el uso de este antimicrobiano como tratamiento de primera línea en las infecciones urinarias<sup>12</sup>. Además, recientemente se ha observado<sup>13</sup> que los pacientes con infección urinaria no complicada adquirida en la comunidad y causada por microorganismos resistentes al cotrimoxazol que reciben tratamiento empírico con este fármaco presentan peor evolución clínica que aquéllos con aislamientos sensibles.

En este estudio multicéntrico la resistencia global de *E. coli* al ciprofloxacino es elevada (23,9%) y ha experimentado un incremento significativo si se compara con el resultado del estudio realizado en el año 2000. En Europa, entre 1999 y 2000<sup>7</sup> las tasas de resistencia a ciprofloxacino de *E. coli* uropatógeno eran bajas en todos los países, excepto en Portugal (5,8%) y España (14,7%), que eran los que presentaban un mayor consumo de este antibiótico<sup>9,10</sup>. En el estudio multicéntrico norteamericano antes mencionado<sup>12</sup>, la resistencia al ciprofloxacino de *E. coli* uropatógeno fue del 6,8% en EE.UU. y del 1,1% en Canadá. Llamen la atención las importantes diferencias geográficas que se observan en nuestro estudio: desde el 12,5-15,3% de Galicia, País Vasco y Cataluña, pasando por el 29% de Asturias, hasta el 31,6-37,3% de Madrid y la Comunidad Valenciana. Variaciones similares se han observado también en EE.UU.<sup>12</sup>, con un 2,9% de *E. coli* resistente a ciprofloxacino en las Montañas Rocosas y un 20,3% en el sudoeste. En publicaciones anteriores se ha señalado el impacto que la edad y el sexo tienen en la tasa de resistencias de los uro-

patógenos a las fluoroquinolonas<sup>4,14</sup>. En nuestro estudio esta resistencia ha sido significativamente más alta en los aislamientos de pacientes mayores de 60 años (un 33,9% de resistencia a ciprofloxacino) que en menores de 40 (6,7%). Estas cifras son muy similares a las del estudio realizado en 2004<sup>4</sup> (un 32 y un 7,1%, respectivamente) y a las aportadas por Alós et al<sup>14</sup> (un 20% en pacientes de 50 años o más frente a un 6,7% en menores de 50 años). Esto tiene una importante implicación en el manejo de la infección urinaria: en pacientes jóvenes, incluso en España, las fluoroquinolonas pueden seguir considerándose una opción válida para el tratamiento empírico de las infecciones urinarias. Sin embargo, como es previsible que su resistencia continúe aumentando, sobre todo en países como el nuestro, con un elevado consumo de dichos fármacos tanto en veterinaria como en clínica humana, compartimos la idea<sup>15</sup> de no aconsejarlas como tratamiento empírico universal de primera línea, sino reservarlas para el tratamiento empírico de infecciones graves en pacientes jóvenes. Aunque en nuestro estudio la resistencia al ciprofloxacino ha sido inferior en mujeres a la observada en varones, hecho que coincide con lo comunicado en otros estudios<sup>4,14</sup>, la tasa de resistencia del 20,8% encontrada en mujeres invalida que el sexo sea un marcador per se para la prescripción empírica de este antibiótico.

Tanto la amoxicilina-ácido clavulánico como las cefalosporinas de segunda y tercera generación mantienen un porcentaje de resistencia inferior al 9% en todos los casos, lo que las convierte en opciones válidas para el tratamiento empírico de las infecciones urinarias. Sin embargo, las guías norteamericanas<sup>2,15</sup> no recomiendan la utilización empírica de betalactámicos como pauta de primera elección en el tratamiento de la cistitis, ya que algunos estudios han revelado una menor eficacia en su curación<sup>16-19</sup> y mayores tasas de recurrencia<sup>18</sup>. Estos hechos podrían deberse, al menos en parte, a que los antibióticos betalactámicos son menos capaces de erradicar *E. coli* de la flora intestinal y vaginal, probablemente porque en estas localizaciones sus concentraciones son bajas<sup>18</sup>. Otro problema añadido de esta opción terapéutica es que la exposición previa a cefuroxima predispone a la aparición de *E. coli* productor de BLEE<sup>20</sup>.

La nitrofurantoína, por su baja tasa de resistencia (un 3,8% en este estudio, con pocas diferencias entre las comunidades autónomas, excepto Asturias, que alcanza un 13,0%), podría plantearse como un fármaco de primera elección en el tratamiento empírico de las infecciones urinarias. A pesar de su probada eficacia en

nuestro país, se emplea muy poco debido a su potencial toxicidad pulmonar y, sobre todo, al difícil cumplimiento terapéutico, ya que hay que tomarla 4 veces al día durante 7 días.

El porcentaje global de resistencias de *E. coli* a la fosfomicina, del 1,7%, ha sido el inferior de los antibióticos estudiados, aunque ha aumentado de forma significativa desde el 0,9% del 2000. Además, no se han observado variaciones significativas en relación con el sexo, la edad o la distribución geográfica de los pacientes. Esta elevada actividad, unida a la comodidad de su posología (un único sobre de 3 g), convierte a la fosfomicina en una opción de primera línea para el tratamiento de la infección urinaria de vías bajas. Varios factores explicarían la baja prevalencia de resistencias de *E. coli* a la fosfomicina: a) su uso terapéutico específico, limitado únicamente al tratamiento de las infecciones no complicadas del aparato urinario bajo; b) su administración en dosis única o pauta de 2 tomas, que favorece el cumplimiento terapéutico y evita abandonos; c) el hecho de que no se utilice en alimentación animal ni en veterinaria; d) las altas concentraciones urinarias que alcanza, las cuales se mantienen superiores a la concentración mínima inhibitoria durante más de 60 h; e) su capacidad para inhibir, a concentraciones subinhibitorias, la adherencia de *E. coli* al epitelio vesical<sup>21-23</sup>, y f) el hecho de que las resistencias se adquieren principalmente por mutaciones cromosómicas. Otra ventaja de este fármaco es que posee un mecanismo de acción distinto del resto de antibióticos (inhibición de la síntesis del peptidoglucano), lo que no favorece que no se produzcan resistencias cruzadas.

El 5,2% de *E. coli* aislados fueron productores de BLEE. En nuestro país, esta alta prevalencia de *E. coli* productor de BLEE de origen comunitario ha sido descrita por otros autores<sup>20,24-26</sup>. Llamen la atención las importantes variaciones geográficas evidenciadas, que van del 18,4 al 0,8% y que no pueden deberse exclusivamente al método empleado para su detección, ya que casi todos los laboratorios utilizan la misma técnica para su confirmación. Las BLEE confieren resistencia a todos los betalactámicos, excepto cefamicinas y carbapenems, y los plásmidos que las codifican contienen con frecuencia genes de resistencia para distintos antimicrobianos. Por ello el perfil de multiresistencia de *E. coli* productor de BLEE representa un serio problema terapéutico, sobre todo en el tratamiento de las infecciones urinarias. En nuestro trabajo, la gran mayoría de *E. coli* productor de BLEE presentó resistencia cruzada con cotrimoxazol, quinolonas y fluoroquinolonas, hecho también observado

por otros autores<sup>20,26</sup>. Esto explicaría que las 2 áreas geográficas con mayor porcentaje de *E. coli* productor de BLEE (la Comunidad Valenciana y Asturias) presenten también elevadas tasas de *E. coli* resistente a fluoroquinolonas. Cabe remarcar que la fosfomicina mantiene su actividad frente a *E. coli* productor de BLEE, hallazgo que coincide con lo publicado por De Cueto et al<sup>26</sup>. Esto refuerza a la fosfomicina como un antimicrobiano de primera línea en el tratamiento empírico de las infecciones urinarias bajas de origen comunitario.

Este estudio multicéntrico podría presentar ciertas limitaciones. En primer lugar, debido a que en la infección urinaria baja no complicada de la mujer joven no se indica urocultivo, y a que en la cistitis recurrente de la posmenopáusica es frecuente la automedicación, los laboratorios de microbiología, tanto de atención primaria como hospitalarios, reciben en proporción mayor número de muestras de orina correspondientes a infecciones complicadas o infecciones resistentes al tratamiento, lo que en alguna medida podría llevar a sobrestimar la resistencia de los uropatógenos. En segundo lugar, aunque todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban infección del aparato urinario inferior, no pueden descartarse diferencias en el tipo de población estudiada entre comunidades autónomas, lo que podría explicar algunas de las diferencias en las tasas de resistencia. Por último, el estudio no relaciona el consumo de antibióticos en cada autonomía con las tasas de resistencias antimicrobianas encontradas en ella. Sería interesante, en un futuro, plantear este proyecto, ya que, si se demostrara la existencia de correlación, podrían proponerse estrategias útiles, como la limitación del uso de ciertos antibióticos en determinadas áreas geográficas.

En conclusión, las crecientes tasas de resistencia, de resistencias cruzadas y de multiresistencias que muestran los patógenos urinarios representan un grave problema que debe paliarse con la elección racional de tratamientos antimicrobianos frecuentemente empíricos, pero basados en sólidos datos epidemiológicos locales. La información aportada pone de manifiesto la importancia de la realización de estudios periódicos de seguimiento de resistencias.

### Investigadores y centros participantes

Laboratorios de microbiología: Hospital Vall d'Hebron, Barcelona (I. Planells); Hospital Clínic, Barcelona (F. Marco); Hospital de Bellvitge, Barcelona (R. Martín Álvarez); Hospital Clínic San Carlos, Madrid (F. de la Torre); Hospital Ramón y Cajal, Madrid (J. Martínez Beltrán); Hospital de Móstoles, Madrid (J.I.

Alós); Hospital Clínico Universitario de Salamanca (J.A. García Rodríguez y M.J. Fresnadiella); Complejo Hospitalario Virgen Macarena, Sevilla (M. de Cueto); Complejo Hospitalario Virgen de las Nieves, Granada (M. de la Rosa); Hospital Universitario La Fe, Valencia (M. Góbernado); Hospital de la Ribera, Alzira, Valencia (A. Guerrero); Hospital Miguel Servet, Zaragoza (M.J. Revillo y M.C. Marne); Hospital Donostia, San Sebastián (E. Pérez Trallero); Hospital San Agustín, Avilés (G. Sierra); Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo (P. Alfonso, A. Coira).

### Agradecimiento

Los autores quieren dar las gracias a Biométrica Médica, S.A. (Barcelona), por el soporte técnico para el análisis estadístico; a la Dra. Lourdes Sunyer, del Departamento Médico de Zambon S.A., por el apoyo operativo y la coordinación del proyecto, y a la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI C03/14 y REIPI RD06/0008).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard. M7-A6. Wayne, PA: NCCLS; 2003.
2. 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.
3. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Björklund-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.
4. Andreu A, Alós JI, Góbernado M, Marco F, De la Rosa M, García-JA, y Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23:4-9.
5. Gómez J, Muñoz R, Baños V, Gómez G. Tratamiento de las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: perspectivas actuales y enfoque clínico del paciente. Rev Esp Quimioter. 2005;18:319-27.
6. 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.
7. Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECOSENS Project. Int J Antimicrob Agents. 2003;22:S49-S52.
8. Gordon KA, Jones RN. SENTRY Participant Groups (Europe, Latin America, North America). Susceptibility patterns of orally administered antimicrobials among urinary tract infection pathogens from hospitalized patients in North America: comparison report to Europe and Latin America. Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2000). Diagn Microbiol Infect Dis. 2003;45:295-301.
9. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECOSENS study. Int J Antimicrob Agents. 2003;22 Suppl 2:49-52.

10. Kahlmeter G, Munday P, Cars O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. J Antimicrob Chemother. 2003;52:1005-10.
11. 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.
12. Zhanel GG, Hsianaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnowski B, et al; for the NAUTICA Group. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). Int J Antimicrob Agents. 2006;27:468-75.
13. McNulty CAM, Richards J, Livermore DM, Little P, Charlett A, Freeman E, et al. Clinical relevance of laboratory-reported antibiotic resistance in acute uncomplicated urinary tract infection in primary care. J Antimicrob Chemother. 2006;58:1000-8.
14. Alós JI, Serrano MG, Gomés-Garcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infection in relation to demographic and clinical data. Clin Microbiol Infect. 2005;11:199-203.
15. Hooton TM, Besser 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.
16. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin/clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. JAMA. 2005;293:949-55.
17. Iravini A, Eichard GA, Johnson D, Bryant A. A double-blind, multicenter, comparative study of the safety and efficacy of cefixime versus amoxicillin in the treatment of acute urinary tract infections in adult patients. Am J Med. 1988;85:17-23.
18. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. JAMA. 1995;273:41-5.
19. Horcajada JP, García-Palomo D, Fariñas MC. Tratamiento de las infecciones no complicadas del tracto urinario inferior. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23 Supl 4:22-7.
20. Calbo E, Román V, Xercavins M, Gómez L, García Vidal C, Quintana S, et al. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum  $\beta$ -lactamases. J Antimicrob Chemother. 2006;57:780-3.
21. Carlone NA, Borsotto M, Cuffini AM, Savoia D. Effect of fosfomicin trometamol on bacterial adhesion in comparison with other chemotherapeutic agents. Eur Urol. 1987;13 Suppl 1:86-91.
22. Ungheri D, Albini E, Belluco G. In vitro susceptibility of quinolone-resistant clinical isolates of *Escherichia coli* to fosfomicin trometamol. J Chemother. 2002;14:237-40.
23. Pérez T, Andreu A, Sabaté M, Moreno M, Prats G. Sub-MIC effects of fosfomicin and ciprofloxacin on the expression of type-1 fimbriae in *Escherichia coli*. Actas de 7<sup>th</sup> European Congress of Chemotherapy and Infection; 2005, octubre 19-22; Florencia.
24. Oteo J, Lázaro E, De Abajo FJ, Baquero F, Campos J. Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain. Emerg Infect Dis. 2005;11:546-53.
25. Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L. Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria GEIH. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals (GEIH-BLEE Project 2002). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21:77-82.
26. De Cueto M, Hernández JR, López-Cerero L, Morillo C, Pascual A. Actividad de fosfomicina sobre cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006;24:613-6.