



# Resistencia Bacteriana según MIC 90 de *Escherichia coli* uropatógena aislada en el Laboratorio de Microbiología del Hospital II Chocope-EsSalud (Perú)

## Bacterial resistance as MIC 90 of uropathogenic *Escherichia coli* isolated in the Microbiology Laboratory of Hospital II-Essalud Chocope (Peru)

Sandra Tucto-Succhil<sup>1</sup>, Pedro Mercado-Martínez<sup>2</sup> y Tony Hurtado-Escamilo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Escuela AP de Microbiología y Parasitología. Universidad Nacional de Trujillo (UNT). Trujillo. Perú.

<sup>2</sup>Departamento de Microbiología y Parasitología. UNT. <sup>3</sup>Hospital II-EsSalud Chocope, La Libertad. Perú.

### RESUMEN

El aumento de la resistencia bacteriana, el uso inadecuado de antibióticos y las formulaciones empíricas, en infecciones urinarias, obligan a establecer las características epidemiológicas y de resistencia de nuestro medio. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo y prospectivo, con el objetivo de Evaluar la Resistencia Bacteriana según el MIC 90 de *Escherichia coli* uropatógena. La población y la muestra de estudio fueron los reportes clínicos y los urocultivos de los pacientes ambulatorios y hospitalizados del Hospital II Chocope – EsSalud, durante Octubre 2010 a Agosto 2013. Los análisis estadísticos mostraron que existe diferencia significativa para la resistencia de *Escherichia coli* uropatógena en el periodo de estudio 2010- 2013 a los antimicrobianos: Cefolatina ( $\chi^2 = 13.8064$ ,  $p = 0.0002$ ), Cefepima ( $\chi^2 = 33.8063$ ,  $p = 0.0000$ ), Tetraciclina ( $\chi^2 = 13.5552$ ,  $p = 0.0036$ ), Ciprofloxacino ( $\chi^2 = 13.2999$ ,  $p = 0.004$ ) y Levofloxacina ( $\chi^2 = 20.3704$ ,  $p = 0.0001$ ); a excepción de los siguientes antimicrobianos: Ampicilina ( $\chi^2 = 6.5830$ ,  $p = 0.0864$ ), Amoxicilina/ A Clavulánico ( $\chi^2 = 5.9873$ ,  $p = 0.1122$ ), Gentamicina ( $\chi^2 = 5.1083$ ,  $p = 0.164$ ) y Trimetropina/ Sulfametoxazol ( $\chi^2 = 4.5207$ ,  $p = 0.2105$ ) que no se observa diferencia significativa. Ninguna cepa de *Escherichia coli* fue resistente a Imipenem durante el periodo de estudio. La interpretación de los perfiles de resistencia antimicrobiano encontrados permite considerar como prudente la administración empírica de Amoxicilina/ A clavulánico e Imipenem como tratamiento inicial de las infecciones urinarias en esta población debido a los altos niveles de sensibilidad encontrados en aquellos aislamientos.

**Palabras clave:** *Escherichia coli*, uropatógeno, resistencia bacteriana, ITUs.

### ABSTRACT

Increased bacterial resistance, inappropriate use of antibiotics and empirical formulations in urinary infections, undertake to establish the epidemiology characteristics and resistance of our environment. A retrospective and prospective study was performed in order to evaluate the resistance as the Bacterial MIC 90 uropathogenic *Escherichia coli*. The population and the study sample were clinical reports and urine cultures of outpatient and inpatient Hospital II Chocope - EsSalud during October 2010 to August 2013. Statistical analyzes showed that there is significant difference for the resistance of uropathogenic *Escherichia coli* in the study period 2010 - 2013 to antimicrobials: Cefolatin ( $\chi^2 = 13.8064$ ,  $p = 0.0002$ ), Cefepime ( $\chi^2 = 33.8063$ ,  $p = 0.0000$ ), Tetracycline ( $\chi^2 = 13.5552$ ,  $p = 0.0036$ ), ciprofloxacin ( $\chi^2 = 13.2999$ ,  $p = 0.004$ ), Levofloxacin ( $\chi^2 = 20.3704$ ,  $p = 0.0001$ ); except for the following antimicrobials: ampicillin ( $\chi^2 = 6.5830$ ,  $p = 0.0864$ ), Amoxicillin / Clavulanic A ( $\chi^2 = 5.9873$ ,  $p = 0.1122$ ), Gentamicin ( $\chi^2 = 5.1083$ ,  $p = 0.164$ ) Trimethoprim / Sulfamethoxazole ( $\chi^2 = 4.5207$ ,  $p = 0.2105$ ) no significant difference was observed. No strain of *Escherichia coli* was resistant to Imipenem during the study period. The interpretation of antimicrobial resistance profiles found can be considered prudent empirical Amoxicillin / clavulanate and Imipenem A as initial treatment of urinary tract infections in this population due to the high levels of sensitivity found in those isolates.

**Keywords:** *Escherichia coli*, uropathogenic, Bacterial Resistance, UTIs.

## INTRODUCCIÓN

La etiología de las infecciones del tracto urinario (ITU) se ha considerado durante décadas bien establecidas y por tanto de escaso interés; un análisis de las series más recientemente publicadas permite comprobar que *Escherichia coli* sigue siendo el uropatógeno predominantemente aislado<sup>1,2,3,4,5,6</sup>. Se estima que globalmente ocurren al menos 150 millones de casos de ITU por año<sup>7</sup>. En EE UU, 7 millones de consultas son solicitadas cada año por ITU. En el Perú se desconocen cifras exactas de su incidencia pero es muy probable que sean similares a las de EE UU<sup>8</sup>.

Las mujeres jóvenes son comúnmente afectadas por las ITU, con una frecuencia estimada de 0,5 a 0,7 infecciones por año; de ellas, el 25% al 30% desarrollará infecciones recurrentes que no están relacionadas con alguna anomalía del tracto urinario, ya sea funcional o anatómica<sup>7</sup>. La incidencia estimada en los hombres jóvenes con respecto a las mujeres de la misma edad es significativamente inferior: 5 a 8 infectados por 10 000<sup>9</sup>.

La ITU es la infección más frecuente en el medio hospitalario y la segunda en la práctica médica extrahospitalarias después de la infección respiratoria<sup>10</sup>. En la actualidad *E. coli* sigue siendo el microorganismo más frecuentemente aislado, en todos los tipos de infección urinaria y tanto en infecciones intrahospitalarias (50%) como extrahospitalarias (63%)<sup>1</sup>.

La instauración precoz del tratamiento antibiótico constituye la medida más eficaz para reducir su morbimortalidad, 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 y el uso abusivo de un antibiótico<sup>2,4,12,13,14,15,16</sup>.

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<sup>12,17,18,19</sup>.

La resistencia bacteriana de *E. coli* a los antibióticos se relaciona con el consumo de éstos ya que, la presión selectiva que ejercen, favorece la creación, adaptación y diseminación de mecanismos de resistencia a los antimicrobianos<sup>20</sup>. Las bacterias tienen defensas intrínsecas y extrínsecas que las protegen de los antibióticos, la resistencia bacteriana intrínseca es una característica inherente de las bacterias que evita la acción de los antibióticos, por ejemplo, algunas paredes celulares bacterianas impiden la entrada de los antibióticos o contienen bombas que expulsan a los antibióticos desde el interior de la célula. La resistencia bacteriana extrínseca o adquirida resulta de la exposición inadecuada de las bacterias a los antibióticos produciéndose cepas resistentes<sup>[16]</sup>. En los últimos años se ha detectado una progresiva disminución en la sensibilidad de este microorganismo a los antimicrobianos utilizados habitualmente para el tratamiento de la ITU<sup>3,17,21</sup>.

Tradicionalmente, el tratamiento de la ITU ha consistido en la prescripción de agentes antimicrobianos durante 5-10 días, pero en la actualidad se está haciendo hincapié en las ventajas que conlleva una terapia a corto plazo o incluso de dosis única, la cual mejora el cumplimiento del paciente, ocasiona una menor alteración de la flora intestinal, menor toxicidad y reduce el coste<sup>22</sup>. Para que un antimicrobiano pueda ser usado como terapia en dosis única de la ITU es preciso que reúna todas o algunas de las siguientes propiedades (aparte de ser activo *in vitro* frente a los patógenos urinarios comunes): alcanzar elevadas y prolongadas concentraciones en orina, tener una actividad bactericida rápida frente a *E. coli* y otros uropatógenos, ser bajo inductor de resistencias, no poseer resistencia cruzada con otros antibióticos y ser bien tolerado<sup>22</sup>.

La Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) se ha establecido como “**Gold Standard**” frente a otros métodos que evalúan susceptibilidad antimicrobiana; además de confirmar resistencias inusuales, da respuestas definitivas cuando el resultado obtenido por otros métodos es indeterminado<sup>23,24</sup>. Varias compañías fabrican paneles de CIM que contienen diluciones de uno o múltiples agentes antimicrobianos en un formato de microdilución en caldo. En los Estados Unidos, previo al uso de un producto comercial para aislamientos clínicos, este debe ser aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos). Cada prueba comercial tiene procedimientos con pasos únicos. Por ejemplo, el procedimiento de preparación del inóculo varía considerablemente de método a método.

La confiabilidad de cualquier prueba de susceptibilidad para detectar bacterias resistentes a los antimicrobianos depende del seguimiento preciso de las instrucciones<sup>25</sup>.

Los Sistemas de microbiología automatizada MicroScan, están basados en un principio de fotometría-fluorometría. Están disponibles tres sistemas: (i) TouchSCAN-SR: un lector de panel semiautomatizado con sistema de manejo de datos, el lector leerá el panel manualmente y el sistema proveerá automáticamente una interpretación; (ii) AutoSCAN-4: un lector de panel automatizado con sistema de manejo de datos, el usuario carga el panel y el sistema leerá e interpretará el panel automáticamente y (iii) AutoSCAN- WA: un sistema completamente automatizado con automatización libre de supervisión y sistema de manejo de datos. Los componentes varían con el sistema, pero cada sistema viene con un sistema computadorizado de manejo de datos con opciones de interfaz a un computador central. El sistema MicroScan puede procesar paneles congelados o deshidratados<sup>25</sup>.

El tratamiento antibiótico adecuado y oportuno de las ITU soluciona el problema en forma eficiente en la gran mayoría de los casos y evita la aparición de complicaciones como infecciones recurrentes, infecciones del parénquima renal e infecciones sistémicas. El tratamiento antibiótico se inicia inmediatamente tras la toma de muestra de orina, de forma empírica según consideraciones epidemiológicas, debiendo escogerse un antimicrobiano efectivo contra el microorganismo más probablemente involucrado tomando en cuenta los antecedentes del paciente. Esto implica que es necesario conocer la susceptibilidad *in vitro* de los agentes etiológicos de ITU, frente a los antimicrobianos de uso habitual, debido al fenómeno dinámico y en constante aumento de la resistencia bacteriana.

Por ello, en la actualidad es importante mantener una vigilancia de los perfiles de resistencia bacteriana en ITUs que permita dar orientaciones terapéuticas a nivel local y nacional, con lo cual se puede evitar la selección y diseminación de cepas resistentes. Por lo que en el presente trabajo se evaluó la Resistencia Bacteriana según el MIC 90 de *Escherichia coli* uropatógena, aislada en el Laboratorio de Microbiología del Hospital II Chocope-EsSalud: Octubre, 2010 a Agosto, 2013.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio es de tipo descriptivo y se realizó en dos períodos: (i) Período Retrospectivo (octubre 2010 a Diciembre 2012) se realizó un estudio de seguimiento epidemiológico de cada paciente, en el que se analizó los reportes clínicos de la Susceptibilidad antibiótica según MIC 90 de *Escherichia coli*, la bacteria causante de ITU más frecuente en el Hospital II Chocope-EsSalud y (ii) Período Prospectivo (Enero a Agosto 2013) se realizó un estudio de seguimiento epidemiológico, en el que se analizó la Susceptibilidad antibiótica según MIC 90 de *Escherichia coli* uropatógena aislados en pacientes hospitalizados y ambulatorios atendidos en el Laboratorio de Microbiología del Hospital II Chocope - EsSalud.

### **Recolección de muestras de orina y aislamiento e identificación de *Escherichia coli***

Se recolectó muestra de orina para urocultivos en estrictas condiciones de asepsia. Luego se procesó de inmediato en el Laboratorio de Microbiología del Hospital II Chocope-EsSalud. El urocultivo se realizó mediante siembra con asa calibrada (0.1 ul.) sobre la superficie de Agar Mc Conkey. Los cultivos fueron incubados a 35 °C y se realizó una lectura a las 18-24 horas de incubación.

### **Criterios de selección**

Colonias medianas, circulares, convexas, bordes redondeados lisos, lactosa positiva con crecimiento en Agar Mac Conkey. Se consideró cultivo positivo cuando se obtuvo un recuento mayor o igual a 100.000 UFC/mL [14], los cultivos con recuentos menores a 100.000 UFC/mL se consideraron negativos ya que estos recuentos procedieron de pacientes con tratamiento antimicrobiano. Se realizó una coloración de Gram para identificar a los bacilos Gram negativos. Para asegurar la pureza del microorganismo de estudio, se realizó un cultivo puro a partir de los cultivos considerados positivos en agar Mac Conkey. Posteriormente, se realizó la Identificación de *Escherichia coli* simultáneamente con la Identificación e Interpretación de la Susceptibilidad Antibiótica según MIC 90 utilizando el Sistema Semiautomatizado Microscan ®- 4.

### **Preparación del inóculo**

A partir del cultivo puro, se seleccionó con un hisopo estéril la superficie de 4-5 colonias grandes ó 5-10 colonias pequeñas morfológicamente similares y bien aisladas, se emulsificó en 3 ml de agua

para inóculo (la turbidez final fue equivalente a la del patrón de turbidez Mc Farland 0,5). Se Agitó la suspensión durante 2-3 segundos y luego se Pipeteó 0,1 ml (100 µl) de la suspensión estandarizada en 25 ml de agua para inóculo. Con la suspensión estandarizada del microorganismo se inoculó e hidrató los paneles gram negativos, luego se incubaron durante un período mínimo de 16 horas a 35°C.

#### **Identificación de *Escherichia coli* uropatógena (EcU)**

La identificación de *Escherichia coli* uropatógena se analizó en el sistema semiautomatizado microscan®- 4 mediante códigos en base a criterios bioquímicos tales como: Glu, Suc, Sor, Raf, Rha, Ara, Ino, Ado, Mel, Ure, Tda, Ind, Lys, Arg, Orn, H2s, Of/G, Vp, Onpg, Cit, Mal, Ace, Tar, Esc, Nit.

#### **Identificación e interpretación de la susceptibilidad antibiótica según MIC 90**

Existen 30 agentes antimicrobianos en los paneles gram negativos deshidratados: Ak, Aug, Am, A/S, Azt, Cf, Cfz, Cpe, Cft, To, Ctn, Caz, Caz/CA, Cax, Crm, Cp, Etp, Gm, Imp, Lvx, Mer, Mxf, Fd, Pi, P/T, Te, Tim, Tgc, Cf/CA y T/S, de los cuales para el estudio solo se tomaron como referencia a 10 antimicrobianos de diferentes familias: Am, Cf, Cpe, Imp, T/S, Gm, Cp, Lvx, Aug y Te.

#### **Identificación de la susceptibilidad antibiótica según MIC 90**

La identificación y pruebas de Susceptibilidad antibiótica según MIC 90, de las cepas aisladas se analizaron en el sistema semiautomatizado microscan®- 4. La lectura se fundamenta en la detección del crecimiento bacteriano por turbidez. La identificación se basó en la detección de cambios de pH, la utilización del sustrato y el crecimiento en presencia de agentes antimicrobianos después de 16-48 horas de incubación a 35 °C.

#### **Interpretación de la susceptibilidad antibiótica según MIC 90**

Para la interpretación de la Susceptibilidad antibiótica según MIC 90 se siguieron las siguientes normas: se determinaron cepas sensibles o resistentes de acuerdo con la concentración mínima inhibitoria, según los parámetros del **Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)**; las bacterias que se encontraban en un rango intermedio se asumieron como susceptibilidad disminuida<sup>18</sup>. Como el reporte del perfil de susceptibilidad sólo contemplaba las categorías sensible y resistente, la susceptibilidad disminuida correspondiente a la categoría intermedia se incluyó dentro de ella.

#### **Captación de información**

Periodo retrospectivo: la información de cada paciente fue obtenida de sus respectivas historias clínicas. Periodo prospectivo: la información sobre los urocultivos y antibiogramas de cada paciente fue obtenida de la base de datos del Laboratorio de Microbiología del Hospital II Chocope - EsSalud.

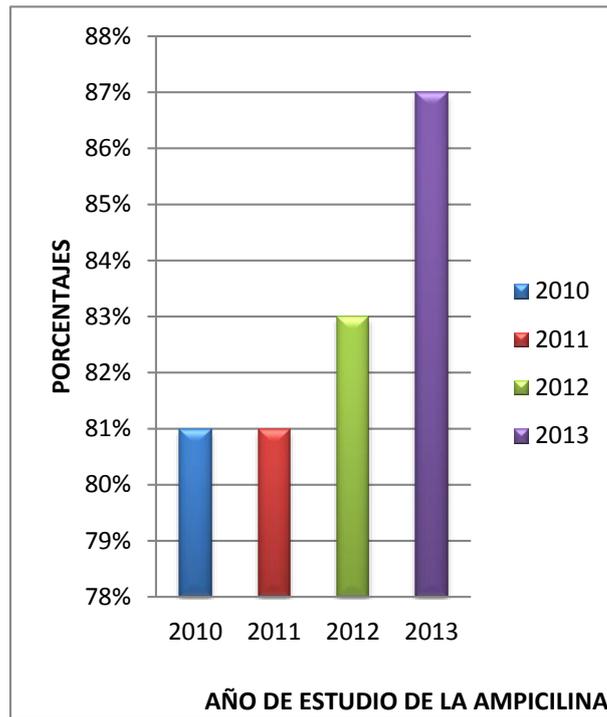
#### **Recolección y análisis de datos**

Los datos recolectados mediante el software LabPro versión 4.0 en el año 2010, 2011, 2012 y 2013 fueron de 91, 266, 478 y 617 aislamientos de EcU, respectivamente. Los datos de susceptibilidad antibiótica según MIC 90 de EcU de los pacientes atendidos en el Laboratorio de Microbiología del Hospital II Chocope – EsSalud, durante Octubre 2010 a Agosto 2013, obtenidos mediante el software LabPro versión 4.0 fueron presentados en cuadros de doble entrada. Los datos fueron analizados mediante la prueba estadística X<sup>2</sup> con el software EPIDAT 3.1.

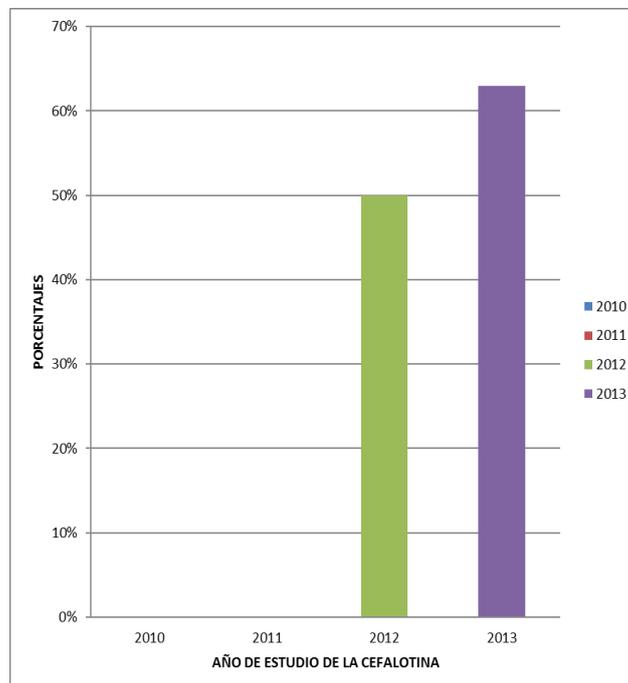
## **RESULTADOS**

Se encontró que el mayor porcentaje de resistencia de EcU durante el periodo 2010-2013 a: AMPICILINA (87%-p>0,05-) fue en el 2013 (Fig. 1); a CEFALOTINA (63% -p<0,05-) fue en el 2013 (Fig. 2) y a CEFEPIMA (46% -p<0,05-) fue también en el 2013 (Fig. 3), asimismo, que ningún aislamiento fue resistente a IMIPENEM (p>0,05) durante dicho periodo (Fig. 4).

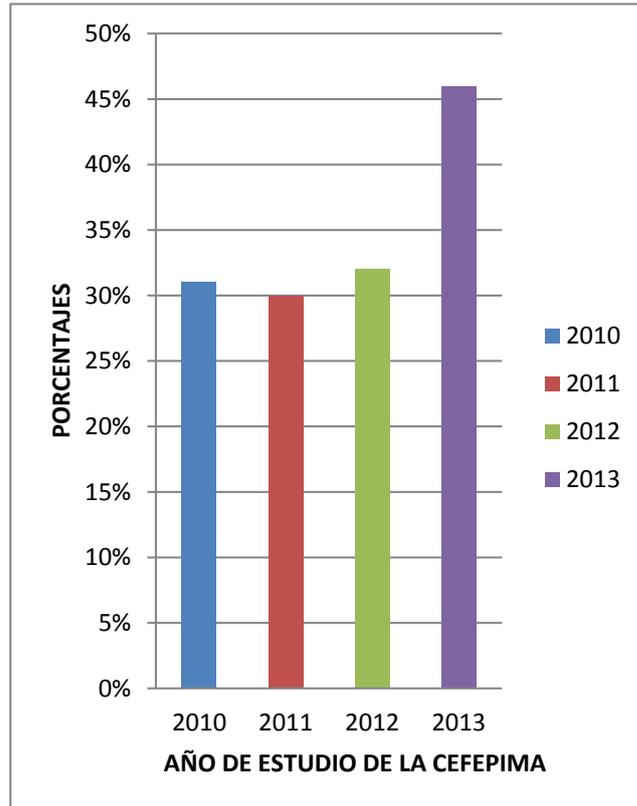
También se observó que EcU en el periodo de la investigación mostró el mayor porcentaje de resistencia a AMOXICILINA/ A. CLAVULÁNICO (14 % -p<0,05-) fue en el año 2013 (Fig. 5), a TETRACICLINA (76 % -p<0,05-) fue tanto en el año 2010 como 2013 (Fig. 6), a GENTAMICINA (35 % -p>0,05.) fue en el año 2013 (Fig. 7), a CIPROFLOXACINO (74 % -p<0,05-) fue en el año 2010 (Fig. 8), a LEVOFLOXACINA (66 % -p<0,05-) fue en el año 2013 (Fig. 9) y a TRIMETOPRIMA/ SULFAMETOXAZOL (84 % -p>0,05-) fue en el año 2010.



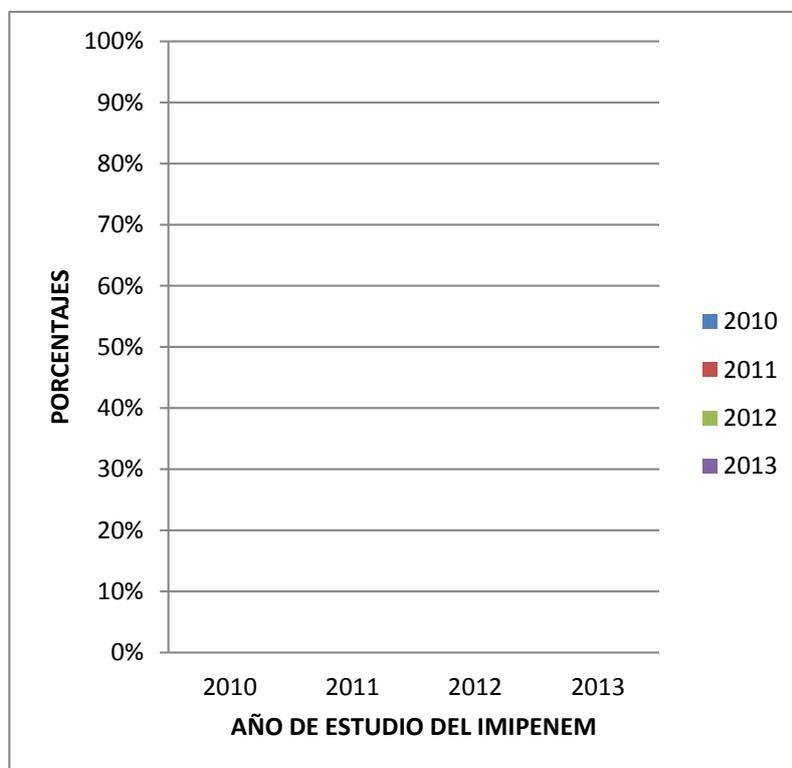
**Fig. 1.** Porcentaje de la Resistencia Antibiótica de *Escherichia coli* para la AMPICILINA durante Octubre 2010 a Agosto 2013. \* $p > 0.05$ : la diferencia NO es significativa



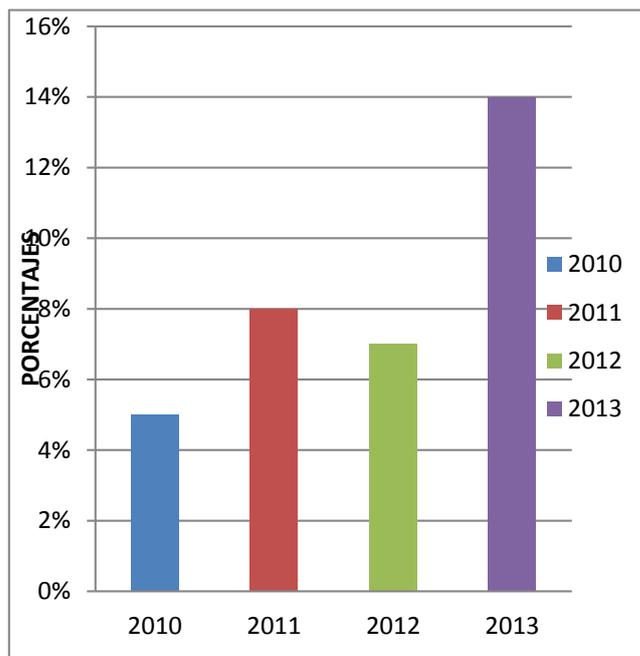
**Fig. 2.** Porcentaje de la Resistencia Antibiótica de *Escherichia coli* para la CEFALOTINA durante Octubre 2010 a Agosto 2013. \* $p < 0.05$ : la diferencia es significativa.



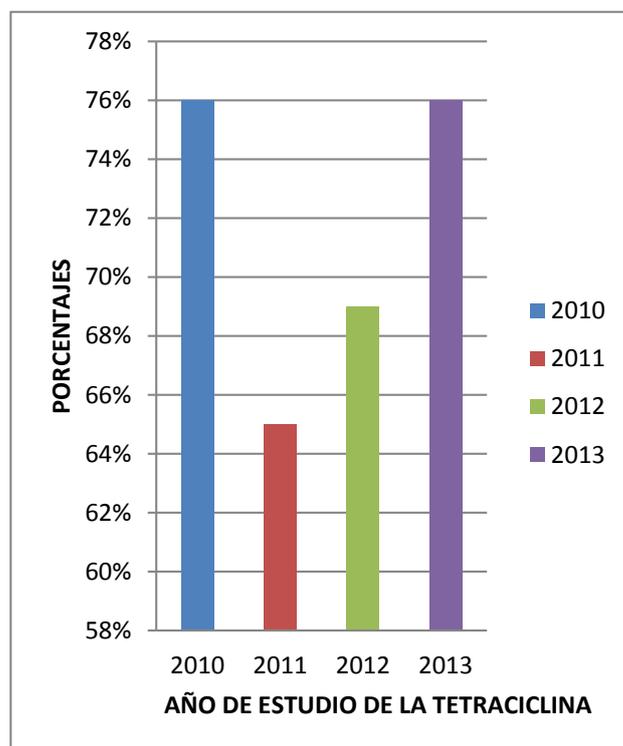
**Fig. 3.** Porcentaje de la Resistencia Antibiótica de *Escherichia coli* para la CEFEPIMA durante Octubre 2010 a Agosto 2013. \* $p < 0.05$ : la diferencia es significativa



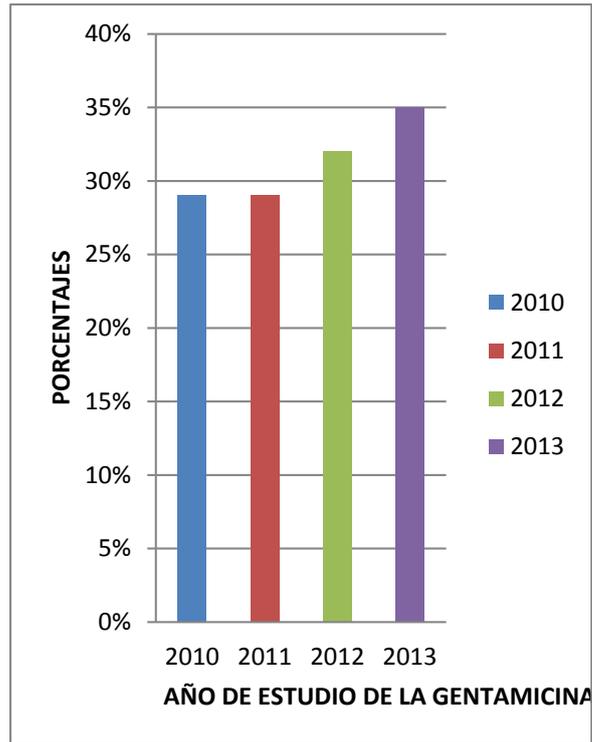
**Fig. 4.** Porcentaje de la Resistencia Antibiótica de *Escherichia coli* para el IMIPENEM durante Octubre 2010 a Agosto 2013. \*no se aislaron cepas de *Escherichia coli* resistentes



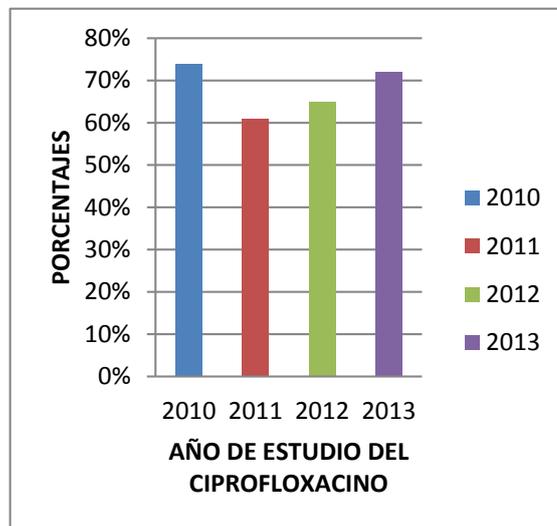
**Fig. 5.** Porcentaje de la Resistencia Antibiótica de *Escherichia coli* para la AMOXICILINA/ A. CLAVULÁNICO durante Octubre 2010 a Agosto 2013. \*p > 0.05: la diferencia NO es significativa



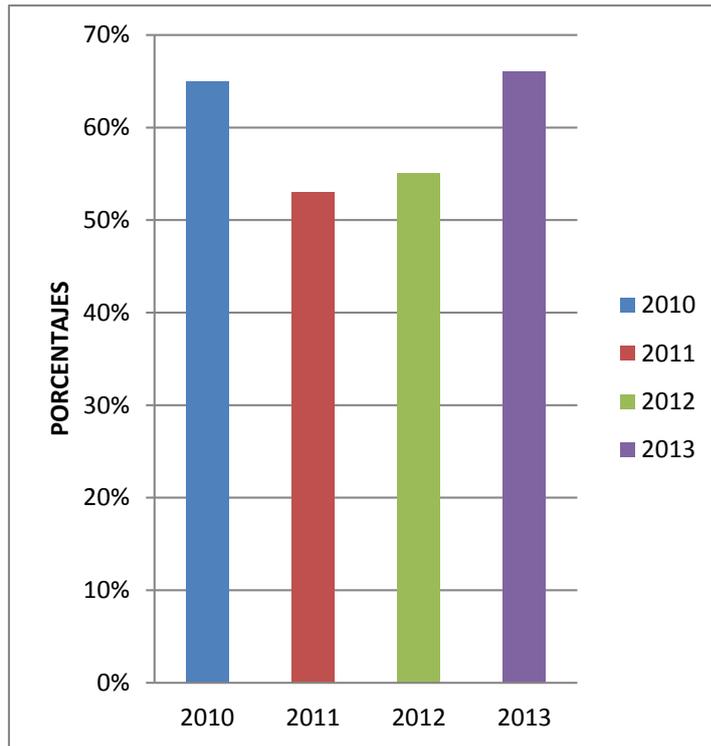
**Fig. 6.** Porcentaje de la Resistencia Antibiótica de *Escherichia coli* para la TETRACICLINA durante Octubre 2010 a Agosto 2013. \*p < 0.05: la diferencia es significativa



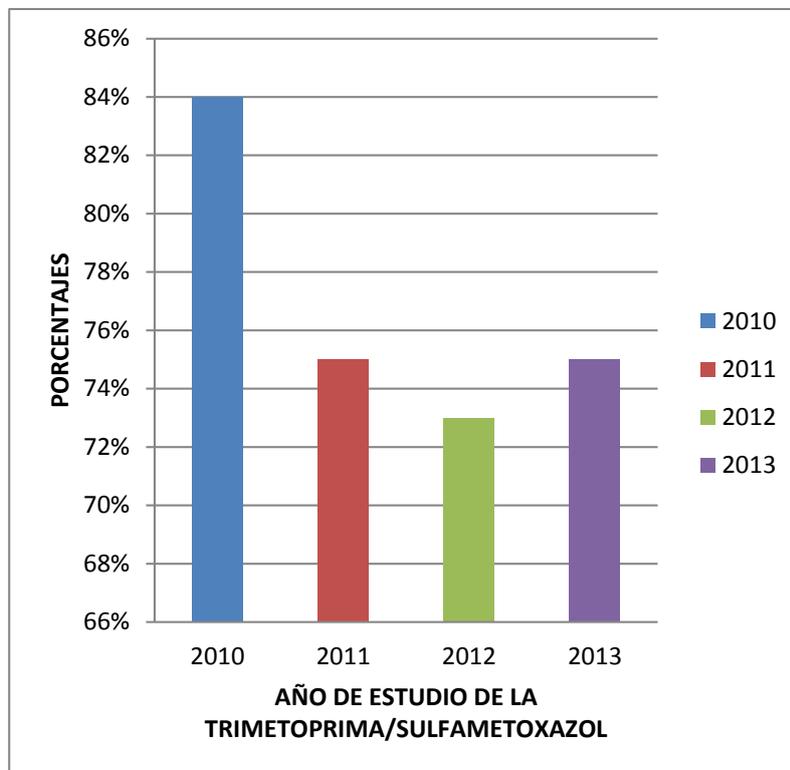
**Fig. 7.** Porcentaje de la Resistencia Antibiótica de *Escherichia coli* para la GENTAMICINA durante Octubre 2010 a Agosto 2013. \* $p > 0.05$ : la diferencia NO



**Fig. 8.** Porcentaje de la Resistencia Antibiótica de *Escherichia coli* para el CIPROFLOXACINO



**Fig. 9.** Porcentaje de la Resistencia Antibiótica de *Escherichia coli* para la LEVOFLOXACINA durante Octubre 2010 a Agosto 2013. \* $p < 0.05$ : la diferencia es significativa



**Fig. 10.** Porcentaje de la Resistencia Antibiótica de *Escherichia coli* para la TRIMETOPRIMA/ SULFAMETOXAZOL durante Octubre 2010 a Agosto 2013. \* $p > 0.05$ : la diferencia NO es significativa

## DISCUSIÓN

Comparando los reportes encontrados en el Hospital II Chocope-EsSalud con el de los hallados en los artículos se verifica que la mayoría de las ITUs son producidas por Bacilos Gram negativos de la familia Enterobacteracea, de los cuales *E. coli* es la bacteria que se encuentra con mayor frecuencia<sup>26</sup>.

Los estudios para conocer los patrones de resistencia en los aislamientos de *E. coli* causante de ITU, son importantes al momento de elegir la terapia empírica más adecuada. El diagnóstico acertado, así como el tratamiento temprano de las infecciones urinarias, es de suma importancia, ya que además de que se resuelven los signos y síntomas del cuadro agudo, se evitan complicaciones secundarias. Debido a que el uropatógeno sembrado tarda hasta 72 horas en crecer, se recomienda iniciar un tratamiento empírico cuando se cuente con un examen general de orina sugestivo y/o una tinción de Gram de infección urinaria con base en los agentes etiológicos más frecuentes en la región donde se encuentra el paciente<sup>27</sup>.

El incremento del consumo de antibióticos es una de las principales causas reconocidas del aumento de las resistencias bacterianas a los mismos<sup>27</sup>. En el presente estudio se detectaron elevadas tasas de resistencia a ampicilina (84%), trimetoprima/ sulfametoxazol (74%), tetraciclina (72%), Ciprofloxacino (67%), levofloxacina (59%), cefalotina (58%), cefepima (37%), gentamicina (32%). La Sociedad Americana para las Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomiendan no utilizar antimicrobianos en las ITUs cuando los estudios de vigilancia demuestren una prevalencia de resistencia >20.0%<sup>28,29</sup>. También se detectaron antimicrobianos con una resistencia < a 20 % tal como la Amoxicilina/ A Clavulánico (8%); para el caso del Imipenem, no se observó cepas de *E. coli* resistentes. Estos porcentajes de resistencia resultan realmente importantes ya que son similares a los hallados en diferentes estudios en otros países lo que quiere decir que la resistencia que manejamos es comparable, y debemos acoger e implementar medidas para el control de esta resistencia<sup>30</sup>.

De los antibióticos más frecuentemente usados en la práctica clínica, se observó una resistencia de *E. coli* a trimetoprim/ sulfametoxazol de 74 %, valor que se encuentra por encima de lo encontrado en países europeos donde la resistencia de *E. coli* a trimetoprim/ sulfametoxazol varía de 19,1% a 34,5%. En los Estados Unidos de Norteamérica la resistencia reportada fue de 16,1% en el 2001<sup>31</sup>.

La resistencia a trimetoprima/ sulfametoxazol (T/S) observada en nuestro estudio es semejante a la que halló Guajardo Lara y cols. (59.2%)<sup>29</sup> y Pinto (55%)<sup>30</sup>. En España, se encontró una prevalencia de resistencia a T/S de 41.0% en aislamientos comunitarios de *E. coli* uropatógena. Debido a las elevadas tasas de resistencia a T/S, en algunas regiones se ha incrementado el uso de las fluoroquinolonas y cefalosporinas para tratar las ITU. La amoxicilina ha sido utilizada como antibiótico de primera línea para la infección del tracto urinario en niños. Sin embargo, el incremento en la prevalencia de resistencia en *E. coli* uropatógena la ha convertido en una opción menos aceptable. Otras opciones incluyen amoxicilina-ácido clavulánico o cefalosporinas, tales como cefalexina, cefixima o cefpodoxima<sup>32</sup>.

En la revisión realizada en Chile se destaca la alta resistencia a ampicilina (75%)<sup>30</sup>. Un estudio para determinar la susceptibilidad bacteriana en Israel se encontró una resistencia de *E. coli* a ampicilina en 68%<sup>33</sup>. En España, los resultados de estudios recientes indican una alta prevalencia (> 50%) de resistencia de *E. coli* a las aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina), lo que desaconseja su uso como tratamiento empírico<sup>34</sup>.

En cuanto a los aminoglucósidos, Gentamicina, una resistencia de 32% encontrada en el presente estudio es superior al 14% registrado por Guevara Ducan y al determinado por Jones en España<sup>32</sup>, probablemente por el mayor uso del antimicrobiano en nuestro país, que corresponde a uno en vías de desarrollo con poco apoyo laboratorial en el diagnóstico de enfermedades. Por su lado, la resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino fue de 67%, valor que se encuentra elevado en comparación con los Estados Unidos de Norteamérica y algunos países de Europa, donde la resistencia varía desde 0,7% a 21%. <sup>[31]</sup> En otro estudio, en el caso de ciprofloxacino es preocupante el aumento progresivo de la resistencia (15%) debido probablemente, a su mala utilización<sup>30</sup>.

En estudios relacionados con el grupo de las tetraciclinas, *E. coli* presentaron una sensibilidad de 41 % y 44 %<sup>35</sup>, en el caso de nuestro estudio se obtuvo una alta resistencia de 72%. La resistencia a ciertos antibióticos se ha considerado clásicamente un problema hospitalario, en este contexto cabe destacar que el aumento de la resistencia a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación se ha producido de forma significativa en aislamientos de *E. coli* implicados tanto en infecciones comunitarias como

nosocomiales<sup>35</sup>. Las cefalosporinas de 1ª generación (cefalotina) se tiene en el presente estudio 58%, a diferencias a reportes previos con 43%, 45% de resistencia, en aumento para nuestro medio, motivado tal vez por el mal empleo de estos fármacos que en muchas ocasiones se adquieren sin prescripción médica y por dosis y tiempo inadecuado; este valor hallado difiere de lo reportado en el estudio extranjero 9%<sup>32</sup>. Las cefalosporinas de 4ª generación (cefepima) se tiene en el presente estudio 37%, en estudios hallados se encontró que cefepima presentó una sensibilidad de 96,9% sensibilidad intermedia 3,1% resistencia 0% [32], lo cual se observa una gran diferencia con los resultados obtenidos.

Entre los antibióticos con menor resistencia se encontraron imipenem 0% y Amoxicilina/ A. Clavulánico 8%; siendo la tasa de resistencia menor comparado con otros estudios donde la resistencia de *E. coli* a Amoxicilina/ A. Clavulánico varió desde 40%<sup>30</sup>, mientras que la resistencia de *E. coli* a imipenem fue del 0% en el Reino Unido [31]. La baja resistencia a Imipenem y Amoxicilina/ A. Clavulánico nos señala como un antibiótico que ha sido poco utilizado mantiene intacta su actividad *in vitro* y puede considerarse como un antibiótico de primera línea.

Una vez realizado el análisis estadístico, se encontró que las variaciones de la resistencia observadas al Ciprofloxacino ( $x^2= 13.2999$ ,  $p= 0.004$ ) son significativas, al que la Cefolotina ( $x^2= 13.8064$ ,  $p= 0.0002$ ), Cefepima ( $x^2= 33.8063$ ,  $p= 0.0000$ ), Tetraciclina ( $x^2= 13.5552$ ,  $p= 0.0036$ ), Ciprofloxacino ( $x^2= 13.2999$ ,  $p= 0.004$ ) y Levofloxacina ( $x^2= 20.3704$ ,  $p= 0.0001$ ); a excepción de la Ampicilina ( $x^2= 6.5830$ ,  $p= 0.0864$ ), Amoxicilina/ A Clavulánico ( $x^2= 5.9873$ ,  $p= 0.1122$ ), Gentamicina ( $x^2= 5.1083$ ,  $p= 0.164$ ) y Trimetropina/ Sulfametoxazol ( $x^2= 4.5207$ ,  $p= 0.2105$ ). La resistencia al Imipenem se mantiene cero por ciento desde el comienzo hasta el final del estudio, es decir no se aislaron cepas de *Escherichia coli* resistentes.

Los resultados aquí presentados son consistentes con reportes previos que muestran una alta resistencia de los patógenos urinarios a la ampicilina y a algunas cefalosporinas, por lo que se hace necesario buscar otras opciones de tratamiento antibiótico. Los mecanismos de resistencia que han adquirido diferentes bacterias han hecho que la respuesta al tratamiento sea diferente; de lo cual se deriva la importancia de realizar seguimiento al manejo de estas infecciones y controlar el uso indiscriminado de antibióticos, la flora patógena y los índices de resistencia<sup>27</sup>. Por lo tanto el aumento de las tasas de resistencia de las bacterias productora de infecciones urinarias de la comunidad, *Escherichia coli* uropatógena, conducen a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas, entre las cuales debería tenerse en cuenta el uso de Amoxicilina/ A clavulánico e Imipenem debido a los altos niveles de sensibilidad encontrados en aquellos aislamientos.

Actualmente, la resistencia a antimicrobianos en la mayoría de los patógenos bacterianos prevalentes en clínica humana se ha convertido en un problema clínico, epidemiológico y de salud pública reconocido en todo el mundo. La aparición y diseminación de la resistencia a antibióticos es el resultado de un proceso de selección adaptativa en respuesta al uso de antibióticos. La eliminación de una población bacteriana sensible en presencia de un antibiótico permite la reproducción y diseminación sin competencia de los escasos microorganismos que son resistentes de una forma natural y, generalmente, debido al azar<sup>35</sup>.

Existe una relación causa-efecto entre el consumo de antibióticos y el desarrollo de resistencia a estos fármacos. Sin embargo, esta relación es compleja, no siempre bien conocida y con frecuencia condicionada por otros factores, algunos de los cuales no están bien establecidos. El continuo desarrollo de nuevas moléculas de antibióticos ha paliado hasta la fecha la falta de eficacia de otras frente a las cuales se había desarrollado resistencia, pero puede llegar el momento en el cual nuestro arsenal terapéutico se vea superado por la rápida capacidad adaptativa de las bacterias<sup>34</sup>.

Por tanto, es necesario establecer estrategias locales, nacionales e internacionales que nos ayuden a combatir eficazmente la resistencia a antibióticos, o al menos minimizar su impacto. La reducción del consumo innecesario o inapropiado de antibióticos y la vigilancia epidemiológica de la resistencia son algunas de las más importantes. El conocimiento detallado de la situación de la resistencia a antibióticos y sus tendencias evolutivas, mediante el establecimiento de estudios multicéntricos y de sistemas de vigilancia, debe ser el primer paso para la toma de decisiones que ayuden a su contención así como para la elaboración de protocolos de tratamiento Empírico<sup>45</sup>.

## CONCLUSIÓN

- *Escherichia coli* uropatógena en el periodo de estudio 2010- 2013 es resistente a los antimicrobianos: Cefolatina, Cefepima, Tetraciclina, Ciprofloxacino y Levofloxacina ( $p < 0,05$ ) y sensible a: Ampicilina, Amoxicilina/ A Clavulánico, Gentamicina y Trimetropina/ Sulfametoxazol ( $p > 0,05$ ). La resistencia al Imipenem se mantiene cero por ciento desde el comienzo hasta el final del estudio

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Horna Q, Silva D, Vicente T, Tamariz O. Concentración Mínima Inhibitoria y Concentración Mínima Bactericida de Ciprofloxacina en Bacterias Uropatógenas aisladas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Rev Med Hered 2005; 16(1): 39- 43
2. Luis C. Infecciones de vías urinarias en el Hospital Universidad del Norte. Salud Uninorte. Barranquilla 2007; 23(1): 9-18
3. Alós J. Epidemio-etilogía de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23(4): 3-8
4. Eiros J, Bouza C, Ochoa S y Grupo Investigador del Proyecto. Perfil etiológico de las infecciones urinarias y patrón de sensibilidad de los uropatógenos. An Pediatr (Barc) 2007; 67(5): 61- 84
5. Ochoa C, Eiros J, Bouza, C, Mendez, L y Grupo de Estudio de los Tratamientos Antibióticos. Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. Rev Esp Quimioterap 2005; 18(2): 124- 135
6. Seija V, Frantchez V, Marcos P, Bataglino N, Torales M, Díaz Á, Dufrechou C. Etiología de la infección urinaria de adquisición comunitaria y perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* a los principales agentes antimicrobianos. Rev Med Urug 2010; 26: 14-24
7. Members of the Jury of the Consensus Conference on nosocomial urinary tract infections (NUTI) in adult patients. Consensus conference 2002, short text / Médecine et maladies infectieuses 2003; 33:218- 222
8. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. Am J Med. 2002; 113(1): 5- 13
9. Echevarría J, Sarmiento A, Osoreo S. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. Acta Med Per 2006; 23(1): 20- 25
10. Hooton T, Scholes D, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. N Engl J Med 2000; 335(7): 468-474
11. Rushon H. Urinary tract infections in children: epidemiology, evaluation and management. Pediatr Clin North Am 2000; 44: 1133-1169.
12. Andreu A, Planells I y Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Vall d' Hebron. Barcelona. España. Med Clin (Barc) 2008;130(13): 481-6
13. Martínez M. Infecciones urinarias complicadas: Revisión y tratamiento. Información Terapéutica Del Sistema Nacional de Salud 2004; 28(6): 138-143
14. Cornejo P, Juárez M, Velásquez, Acosta Q, Sandoval S, Sandoval E, Gordillo P, Volkow P, Fernández M. Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos en un Hospital Oncológico. Salud pública de México 2007; 49(5): 330- 336
15. Junquera S, Loza E, Baquero F. Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de *E. coli* en urocultivos procedentes del medio hospitalarios y extrahospitalario. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 197-201
16. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Métodos Básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos. En: Procedimientos en Microbiología Clínica. 2000
17. Caicedo S, Meneses D, Joaquín G, Imbachí R, Mahe D, Ramírez E. Etiología y resistencia bacteriana en infección de vías urinarias en el hospital universitario san José de Popayán, Colombia entre enero y diciembre de 2008. Revista Colombiana De Urología. 2009; 18(3): 45 – 52
18. Saavedra L. Servicio de Pediatría. Hospital de Fuenlabrada. Bases elección tratamiento racional 2006; 1: 22- 27 Guajardo C, Lara Q, González, Ayala G. Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar. Salud pública de México 2009; 51(2): 155- 158
19. Sánchez J, Guillán C, Fuster C, García F, Jiménez M, García J. Sensibilidad Microbiana de *Escherichia coli* En Infecciones Urinarias Extrahospitalarias. Actas Urol Esp. 2003; 27(10): 783-787
20. 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 (4): 197-201

21. Garau M, Latorre A, Sanz. Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *Escherichia coli*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001; 19(10): 462- 466
22. Poole K. Multidrug resistance in gram-negative bacteria. *Curr Opin Microbiol* 2001; 4:500-8.
23. Martínez J, Sánchez F. Mecanismo de acción de los antibióticos. *Jano* 2007
24. Stephen J. Cavalieri A, et al. Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana 2005.
25. Jones R. Global aspects of antimicrobial resistance among key bacterial pathogens. Results from the 1997-1999 SENTRY Antimicrobial Programs. *Clin Infect Dis*. 2001; 32: 1-156
26. Ferreira F, Olaya S, Zúñiga P, Angulo M. Infección Urinaria Durante El Embarazo, Perfil De Resistencia Bacteriana Al Tratamiento En El Hospital General De Neiva, Colombia. *Rev Colombiana Obstet Ginecol* 2005; 56(3): 239-243
27. Carranza R, Rodríguez H, Díaz F. Etiología y resistencia bacteriana de las infecciones urinarias en pacientes hospitalizados en el Centro Médico Naval 2003. *Rev Soc Per Med Inter*. 2003; 16(3): 54-60
28. Aguirre A, Plascencia H, Rivera M, Guerrero B, Murillo N. Resistencia de *Escherichia coli* en infecciones de vías urinarias en pacientes pediátricos del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". *Enf Inf Microbiol* 2007; 27(3): 83-87
29. Andreu A, Alós J, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García R, et al. 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.
30. Lázaro E, Madurga M, de Abajo FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin* 2002; 118: 561-568.
31. Metlay J, Powers J, Dudley M, Christiansen K, Finch R. Antimicrobial drug resistance, regulation, and research. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 183-190.
32. Hendricks Bergey D., Holt J. Manual de determinación bacteriológica de Bergey. 2001
33. Manual de Procedimiento para Gram Negativo Deshidratado. Microscan® Siemens. Revised March 2009.
34. Andreu A, Alós J, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García R, et al. 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.
35. Lázaro E, Madurga M, de Abajo FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin* 2002; 118: 561-568.