

# SUSCEPTIBILIDAD ANTE DIFERENTES ANTIMICROBIANOS EN AISLAMIENTOS DE *E. COLI* DE INFECCIONES URINARIAS AMBULATORIAS EN SANTIAGO

Dr. Alberto Fica C. \*, Angela Pino L. \*\*, Paula Ramírez T. \*\*, T.M. Verónica Brunel C. \*\*\*,  
Dra. Vjera Triantafilo V. \*\*\*

## RESUMEN

La resistencia antibiótica es un problema frecuente en aislamientos de *E. coli* asociados a infecciones del tracto urinario (ITU). Para evaluar la magnitud actual de este problema en Santiago se analizaron los perfiles de resistencia antibiótica de 173 muestras de *E. coli* provenientes de diferentes pacientes afectados por ITU e identificadas en un laboratorio que atiende exclusivamente pacientes ambulatorios. Los resultados indicaron un alto porcentaje de resistencia ante Ampicilina (45,6%), Trimetoprim-Sulfametoxazol (STX) (33,5%) y Cefalotina (20,8%). La resistencia antibiótica fue infrecuente para los ácidos Nalidíxico y Pipemidico (<10% cada uno) y marginal ante Ciprofloxacina, Cefuroxima, Gentamicina, y Nitrofurantoina (<3% cada uno). Todos los aislamientos fueron susceptibles ante Cefotaxima y Amikacina. Un 41% de los aislamientos fue totalmente susceptible, un 18,9% monoresistente y un 39,9% multiresistente. Las combinaciones prevalentes de resistencia fueron Ampicilina-STX (15,1%) y Ampicilina-Cefalotina (7,8%). Todos los aislamientos resistentes a Ciprofloxacina fueron multiresistentes.

## ABSTRACT

Antibiotic resistance is a frequent problem among outpatient urinary *E. coli* isolates. To evaluate the frequency of this problem in Santiago we analyzed the antibiotic resistance profiles of 173 independent *E. coli* urinary samples identified in an outpatient clinic. A high percentage of resistance to Ampicillin (45,6%), Trimetoprim-Sulfamethoxazol (STX) (33,5%), and Cephalotine (20,8%) was detected. Antibiotic resistance was infrequent against Nalidixic and Pipemidic acid (<10% each) and rare against Ciprofloxacin, Cefuroxime, Gentamicin or Nitrofurantoin (<3% each). All isolates were susceptible to Cefotaxime and Amikacin. Profile analysis indicated that 41% of the isolates were fully susceptible to all the antibiotics, 18,9% were resistant to any given antibiotic and 39,9% were multiresistant. Prevalent resistant combinations were Ampicillin-STX (15,1%) and Ampicillin-Cephalotine (7,8%). All Ciprofloxacin resistant isolates were multiresistant.

## KEY-WORDS

*Escherichia coli*, resistencia antibiótica, infección urinaria

*Escherichia coli*, antibiotic resistance, urinary tract infection

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones urinarias son una causa frecuente de morbilidad en la población general y su tratamiento

Unidad de Infectología\*, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile y Clínica Avansalud\*\*\*.

\*\* Internas de la Carrera de Medicina

Correspondencia: Dr. Alberto Fica C. Departamento de Medicina, Hospital Clínico J.J. Aguirre. Av. Santos Dumont 999, Independencia, Santiago. Email: afica@machi.med.uchile.cl

está estrechamente ligado a la administración de antibióticos activos contra los agentes potencialmente involucrados. La selección de estos antibióticos está basada en la resistencia antibiótica conocida en una población bacteriana o en la determinación de este parámetro a través del antibiograma antes de cada tratamiento, teniendo este último enfoque el inconveniente de una espera obligada antes de conocer el resultado.

Conocer la distribución que tiene la resistencia de los agentes prevalentes de infección urinaria es especialmente importante para aquellos casos en que la terapia debe ser iniciada sin postergación como en los casos de pielonefritis o en aquellos casos donde por motivos administrativos se presume un retardo en la entrega de los resultados. El conocimiento de la resistencia antibiótica en una comunidad determinada también puede permitir una selección adecuada de antibióticos en el inicio de un tratamiento empírico antes de contar con la información definitiva del laboratorio.

Un porcentaje significativo de aislamientos de *E. coli* de ITU con resistencia antibiótica ante STX o Ampicilina ha sido notificado previamente en Chile (1,2,3), sin embargo, la magnitud actual de este problema en Santiago se desconoce al igual que su distribución en relación al sexo o edad de los pacientes. De la misma manera se desconoce si en años recientes la resistencia ante Cefalosporinas de primera o segunda generación o ante Ciprofloxacino, antibióticos considerados de primera línea, se ha incrementado en relación a los bajos porcentajes detectados con anterioridad. Por otra parte, es posible que la resistencia antibiótica presente en aislamientos de ITU de *E. coli* pueda observarse en combinaciones características más que en asociaciones independientes.

Para contestar las interrogantes planteadas se desarrolló un estudio sobre la resistencia antibiótica entre aislamientos de *E. coli* asociados a infecciones urinarias observadas en la comunidad. Los resultados de este trabajo son relevantes para conocer la magnitud actual del problema, las combinaciones predominantes de resistencias y para recomendar o modificar normas actuales de tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La información para este estudio fue obtenida de los registros de urocultivos del laboratorio central de la Clínica Avansalud de Santiago, que atiende pacientes ambulatorios. Se consideraron los registros de urocultivos solicitados a pacientes en consulta ambulatoria entre los meses de febrero a marzo de 1998, incluyendo sólo aquellos casos con recuentos iguales o superiores a 100.000 colonias por ml y registrando los datos demográficos de los pacientes. En aquellos casos con urocultivos pertenecientes al mismo paciente se incluyó sólo el primer registro. Los estudios de susceptibilidad fueron realizados por la técnica de Kirby-Bauer según normas estandarizadas y aplicando controles semanales de calidad de acuerdo a los criterios del NCCLS (4). Los antibióticos incluidos en el análisis fueron los beta lactámicos Ampicilina, Cefalotina, Cefuroxima y Cefotaxima, los aminoglicósidos Gentamicina y Amikacina, las quinolonas y relacionados Ciprofloxacina, ácido Pipemídico y Nalidíxico. También se incluyó el análisis de Nitrofurantoína y Trimetoprim-Sulfametoxazol (STX).

La información de resistencia antibiótica para cada aislamiento fue incorporada al programa computacional Statistica (Statsoft, Inc., version 4.5, 1993) para determinar el número total de perfiles de resistencia y su diversidad mediante análisis de las distancias proporcionales a sus diferencias ante un antibiótico determinado. Esta estrategia también fue utilizada para analizar la posible relación existente entre perfiles determinados de resistencia y variables demográficas como la edad y el sexo de los pacientes. La construcción de los perfiles de resistencia fue realizado mediante el algoritmo UPGMA (unweighed pair group matching analysis) contenido en éste programa (5,6), que permite separar a los diferentes perfiles de resistencia según la magnitud de las diferencias entre ellos.

## RESULTADOS

Un total de 173 urocultivos positivos a *E. coli* provenientes de diferentes pacientes fueron registrados en el periodo incluido en el estudio. 152 casos correspondieron a pacientes de sexo femenino (87,9%)



y 21 casos a pacientes de sexo masculino (12,1%). El promedio de edad del grupo total fue de 42,2 años (desv. estándar 21,1 años), sin una diferencia significativa en la edad promedio observada para cada grupo (42,1 y 43 años para el sexo femenino y masculino, respectivamente). La distribución etaria de los casos indica que la mayor parte de los casos fue observada entre los 20 y 60 años ( $n=114$ , 68,3%, datos no mostrados).

La resistencia antibiótica en estos aislamientos alcanzó altos valores ante Ampicilina (45,6%), Trimetoprim-Sulfametoxazol (33,5%) y Cefalotina (20,8%), una cefalosporina de primera generación. Esta resistencia fue infrecuente para los ácidos Nalidixico (9,9%) y Pipemídico (8%) y marginal ante Ciprofloxacina (3,4%), Cefuroxima (2,9%), una cefalosporina de segunda generación, Gentamicina (1,7%) y Nitrofurantoína (1,7%). Los aislamientos fueron totalmente susceptibles ante Amikacina y Cefotaxima, una cefalosporina de tercera generación (figura 1).

Los perfiles de resistencia fueron analizados en 153 aislamientos que contaban con información completa sobre los 11 antibióticos considerados. Este análisis indicó la existencia de 21 combinaciones posibles de resistencia o susceptibilidad (Figura 2). Los grupos mayoritarios correspondieron a cepas multisensibles ( $n=63$ , 41,2%) o a cepas multiresistentes ( $n=61$ ) representando este último al 39,9% de los aislamientos (Tabla 1). La resistencia combinada ante ampicilina y STX fue la más frecuente ( $n=23$ , 15,1%), en conjunto con la resistencia combinada ante ampicilina y cefalotina ( $n=12$ , 7,8%). Cepas mono-resistentes fueron identificadas en 29 pacientes con un 18,9% del total. En estos casos la resistencia aislada ante ampicilina y luego ante STX, fueron las de mayor frecuencia (17 y 6 casos; 11,1% y 3,9%, respectivamente) (Tabla 1).

Los perfiles de resistencia antibiótica señalados en el árbol de la figura 2, muestran la separación proporcional observada entre cada rama o perfil de resistencia. La diferencia entre las ramas más distantes alcanzó una distancia de 0,54; es decir un 54% de diferencia entre los 11 antibióticos analizados (5 a 6 antibióticos). La existencia de una distancia que alcanza esta magnitud, indica que al menos estos grupos difieren considerablemente en la portación de los genes responsables de codificar esta resistencia y

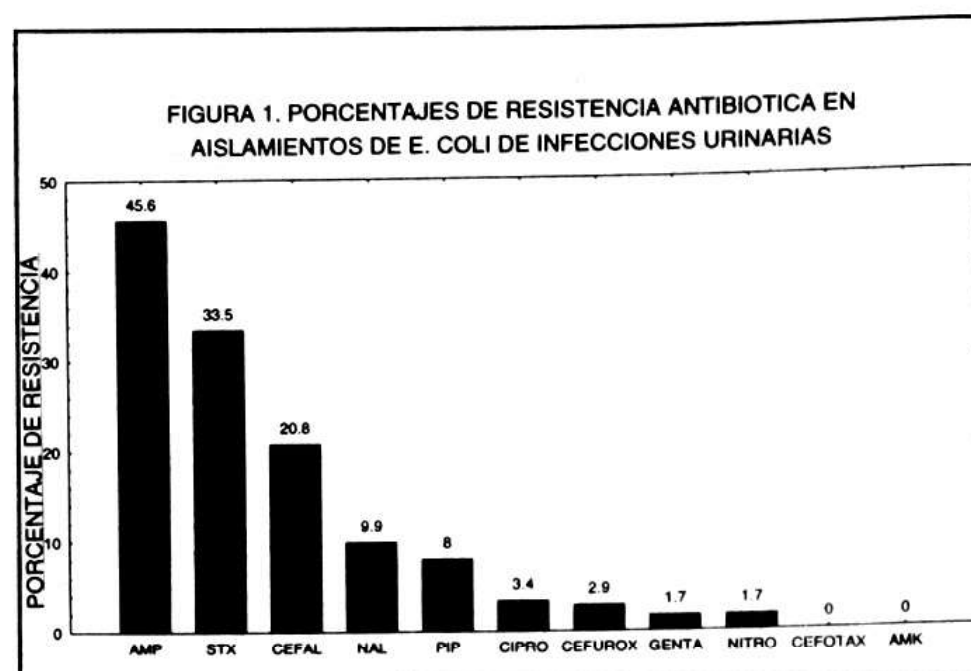


FIGURA 1. En la parte superior de cada barra se señala el porcentaje respectivo de resistencia encontrado. En la mayor parte de los casos, los datos fueron obtenidos considerando información sobre la totalidad de las muestras (171 a 173 casos totales), excepto en el caso de STX donde el cálculo fue realizado sobre 158 datos disponibles. AMP: Ampicilina, STX: Trimetoprim-Sulfametoxazol, CEFAL: Cefalotina, NAL: ácido Nalidixico, PIP: ácido Pipemídico, CIPRO: Ciprofloxacina, CEFUROX: Cefuroxima, GENTA: Gentamicina, NITRO: Nitrofurantoína, CEFOTAX: Cefotaxima, AMK: Amikacina.

por lo tanto revelan la existencia de aislamientos genéticamente distantes y su correspondiente diversidad.

Sólo 6 aislamientos presentaron resistencia ante Ciprofloxacina (3,4%). La resistencia ante este antibiótico siempre se presentó asociada con resistencia cruzada ante los ácidos Nalidixico y Pipemídico. De la misma manera estos aislamientos fueron en general resistentes ante Ampicilina y STX (Tabla 2). La mayor parte de estos aislamientos provenían de pacientes de sexo femenino; la edad promedio de 52,8 años (rango 24 a 79 años) no fue significativamente diferente de la edad promedio del grupo total.

Los diferentes perfiles de resistencia no demostraron una asociación específica con variables demográficas como la edad o el sexo de los pacientes afectados, indicando que la existencia de grupos multisensibles, monoresistentes o multiresistentes no está restringida a un grupo en particular.

**Tabla 1.**

Características generales de los pacientes portadores de infecciones urinarias por *E. coli* y perfiles de resistencia antibiótica. Clínica Avansalud, Enero - Febrero de 1998.

Variable	Valor observado	
Edad promedio (desv. estándar)	41,2	(21,1 años)
Pacientes sexo masc. n (%)	21	(12,1%)
Pacientes sexo fem. n (%)	152	(87,9%)
Pacientes masculinos edad promedio	43	años
Pacientes femeninas edad promedio	42,1	años

Perfiles de susceptibilidad o resistencia	n (%) del total	n (%) para el subgrupo
Multisensibles	63 (41,2%)	
Monoresistentes	29 (18,9%)	
Ampicilina		17 (11,1%)
STX		6 (3,9%)
Cefalotina		4 (2,6%)
Nitrofurantoína o Ac. Nalidíxico (1c/u)		2 (1,3%)
Multiresistentes	61 (39,9%)	
Ampicilina, STX		23 (15,1%)
Ampicilina, Cefalotina		12 (7,8%)
Ampicilina, Cefalotina, STX		10 (6,5%)
Acido Nalidíxico-Pipemídico		3 (2%)
Otras combinaciones		13 (8,5%)*
Total	153 ** (100%)	

\*: Incluye 6 aislamientos con resistencia a Ciprofloxacina.

\*\*: Sólo se incluyen 153 aislamientos con información completa sobre los 11 antimicrobianos analizados

**Tabla 2.**

Perfiles de resistencia antibiótica en 6 aislamientos de *E. coli* resistentes a Ciprofloxacina.

PACIENTE (sexo, edad)	NAL	PIP	CIPRO	AMPI	ANTIBIÓTICO		STX	NITRO	GENTA
					CEFAL. 1G	CEFAL. 2G			
1 M,75	R	R	R	R	S	S	?	R	S
2 F,25	R	R	R	R	S	S	R	S	S
3 F,79	R	R	R	R	R	R	R	S	R
4 F,50	R	R	R	R	R	R	R	S	R
5 F,64	R	R	R	S	S	R	R	S	S
6 F,24	R	R	R	R	R	R	R	S	S

\*: R: Resistentes; S: Susceptible; Nal: ácido nalidíxico, Pip: ácido pipemídico, Cipro: ciprofloxacina, Amp: ampicilina, Cefal 1G: cefalosporina primera generación, Cefal 2G: cefalosporina segunda generación, STX: trimetoprim-sulfametoxazol, Nitro: nitrofurantoína, Genta: gentamicina.



**FIGURA 2. Perfiles de resistencia antibiótica en aislamientos de *E. coli* de infecciones urinarias**

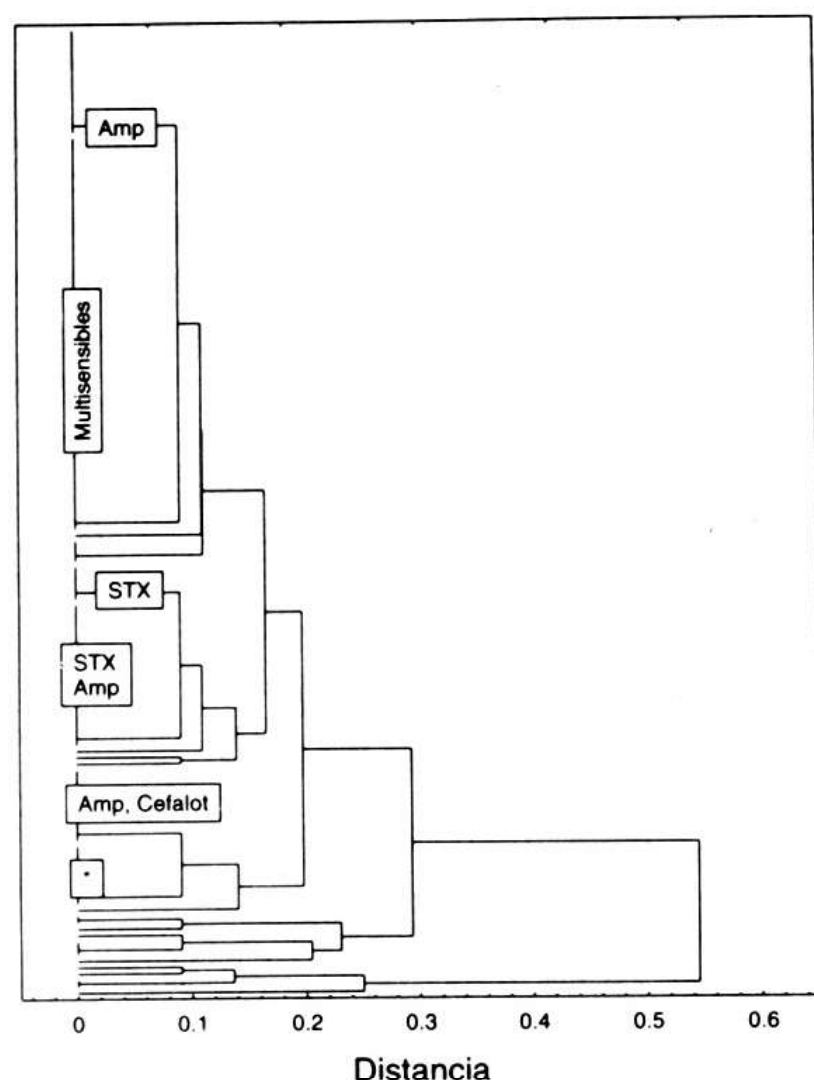


FIGURA 2. En el lado derecho se señalan los diferentes perfiles de resistencia observados los que se identifican como ramas individuales en el árbol. Estas ramas incluyen la resistencia antibiótica que define a los grupos principales. Las distancias entre los perfiles se representan como distancias proporcionales a la longitud de las barras horizontales que los separan antes de ser conectados por una línea vertical. La distancia aproximada entre diferentes perfiles puede ser calculada por el valor que alcanza la barra vertical que los une en el eje de las abscisas. Por ejemplo, los aislamientos en la rama vertical superior tienen una proyección sobre 0.00 y corresponden a aislamientos con el mismo perfil, en este caso a cepas ampicilina resistentes (identificadas en la caja respectiva). De la misma manera, los aislamientos en la parte baja de la figura quedan separados del grupo anterior por una línea que se proyecta sobre 0.54, indicando que estos perfiles difieren en promedio en 5 a 6 de los 11 antibióticos utilizados como marcadores (54%). El asterisco utilizado en la figura indica cepas resistentes a Ampicilina (Amp), Cefalotina (Cefalot) y STX.

## DISCUSIÓN

Las infecciones del tracto urinario son un problema frecuente de morbilidad en la comunidad. El tratamiento apropiado de ellas depende de la selección de antibióticos activos contra el agente responsable. El uso popular de antibióticos favorecido por la venta libre sobre el mostrador y su aplicación en patologías que no la requieren ha determinado la aparición gradual de resistencia antibiótica en varios agentes de patologías infecciosas de la comunidad, entre ellos los agentes de ITU. La magnitud de este problema ha aumentado progresivamente y aparece como un elemento limitante en el tratamiento de las ITU con antibióticos tradicionales. Estudios desarrollados hace una década en Chile con aislamientos de *E. coli* asociados a ITU de mujeres adultas (7), de pacientes seniles (1) o de mujeres embarazadas (2), indicaron porcentajes de resistencia superiores al 40% para Ampicilina y cercanos al 30% para Trimetoprim-sulfametoxazol. La alta frecuencia de esta resistencia hacia necesario reevaluar la magnitud del problema en *E. coli*, el agente más importante de ITU. Los resultados de nuestro estudio indican que la resistencia antibiótica ante Ampicilina y STX en estos aislamientos continúa siendo un problema relevante y de alta frecuencia, pero cuya magnitud no se ha incrementado en la última década. La mantención de esta alta frecuencia de resistencia sobre períodos prolongados indica probablemente una situación irreversible y la pérdida definitiva de estas alternativas terapéuticas para el manejo de las ITU de la comunidad. Estudios similares en una población rural del área metropolitana (Til-Til) también indican un porcentaje de resistencia similar o incluso superior a los encontrados en este estudio para Ampicilina y STX (Fica A. *et al.*, enviado a publicación), lo que indica un fenómeno global que parece traspasar el efecto de una entrega controlada de antibióticos en comunidades rurales.

En contraste con los altos porcentajes de resistencia ante Ampicilina o STX en *E. coli*, el uso terapéutico de Nitrofurantoina desde hace varias décadas en Chile (7,8) no se ha acompañado de un desarrollo progresivo de la resistencia ante este antimicrobiano en los aislamientos de *E. coli* y no ha superado valores sobre el 15% en diferentes estudios nacionales (1,7). Nuestros

resultados indican una baja resistencia para este quimioterapéutico que no superó el 2% en la muestra analizada. Las razones de esta resistencia limitada pueden explicarse por el bajo uso que se le da clínicamente a esta droga y/o por propiedades intrínsecas de este compuesto que dificultan la aparición de resistencia. El bajo porcentaje de resistencia encontrado indica que Nitrofurantoína continua siendo una droga útil en el manejo de las infecciones urinarias en ciertos grupos (7) a pesar de su leve menor eficacia clínica para el manejo de las ITU no complicadas (9).

La evolución de la susceptibilidad antibiótica en *E.coli* ante Quinolonas y Cefalosporinas en el manejo de ITU no ha sido notificada en publicaciones recientes. Los resultados obtenidos en este trabajo indican que la resistencia ante Cefalotina, una Cefalosporina de primera generación, es un problema frecuente actualmente en *E. coli*, alcanzado niveles de resistencia de un 20%. Estas cifras indican la declinación de la utilidad clínica de este compuesto y es probable que los valores de resistencia se incrementen en el futuro. La baja frecuencia de resistencia ante Ciprofloxacina indica que la utilización de este compuesto no parece ser acompañada de un aumento de la resistencia antibiótica luego de varios años de uso. Los aislamientos resistentes ante Ciprofloxacina se caracterizaron además por su multiresistencia, con resistencia cruzada ante los ácidos Nalidíxico y Pipemídico, Ampicilina, STX y algunos otros antimicrobianos. Este perfil indica que la resistencia ante Ciprofloxacina es un evento de lenta instalación en estos aislamientos y probablemente asociado a pacientes con manipulación antibiótica prolongada.

Los aislamientos resistentes observados en esta serie se distribuyeron heterogeneamente en varias combinaciones de resistencia antibiótica y sólo un 41% de los casos presentó aislamientos totalmente susceptibles a todos los antibióticos analizados. Una cifra equivalente se presenta con multiresistencia antibiótica, indicando la coexistencia de mecanismos de resistencia en el pool genético de esta población bacteriana.

Los grupos de resistencia no se asociaron a variables demográficas específicas como la edad y el sexo de los pacientes afectados. Este fenómeno impide identificar elementos clínicos asociados a patrones

multisensibles, lo que teóricamente podría conservar el valor terapéutico de los antibióticos tradicionales. Finalmente, el hallazgo de porcentajes elevados de resistencia ante antibióticos tradicionales en el manejo de ITU ambulatorias, indica la necesidad de modificar los actuales esquemas propuestos para el manejo de ellas en pautas recientemente recomendadas en nuestro medio (10).

## REFERENCIAS

1. Padilla C, Brevis P, Padilla R, Ortega P, Fernández M, Rabie S. Infección urinaria en ancianos: propiedades hemaglutinantes y susceptibilidad a los antibacterianos de las cepas uropatógenas. *Rev Méd Chile* 1988; 116:222-28.
2. González P, Correa R, Montiel F, Orphanopoulos D, Fuentes L. Tratamiento de la infección urinaria durante el embarazo: experiencia en 11 pacientes. *Rev Méd Chile* 1988; 116:895-900.
3. Hinostroza JA, Boutaud A, Carrasco JE. Infección urinaria. Estudio comparativo de gérmenes y su sensibilidad en diez años de observación. *Rev Chil Urol.* 1985; 48:111-14.
4. García J, Castillo L, Bustos R, Maldonado A, Silva W, Ulloa MT, et al. Urocultivo. En: *Procedimientos Técnicos de Laboratorio Clínico. Volumen I. Instituto de Salud Pública*, 1994, p. 50-54.
5. Sneath PHA, Sokal RR. Taxonomic structure. En: Sneath PHA, Sokal RR, eds. *Numerical Taxonomy*. San Francisco, CA: WH Freeman & Co. 1973;188-308.
6. Triantafilo V, Fica A, Silva M, Thompson L. Uso de E-Test para determinar concentraciones inhibitorias mínimas (CIM), estimar la diversidad bacteriana e identificar presuntivamente  $\beta$ -lactamasas en cepas de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. *Rev Méd Chile* 1997; 125:149-60.
7. Abadi J, Pino J, Razeto L, Kojchen L, Pallavicini M. Dosis única de sulfametoxazol-trimetoprim versus nitrofurantoína por siete días en el tratamiento de la infección urinaria aguda no complicada en la mujer. *Rev Méd Chile* 1987; 115:1166-69.
8. Philippi F. Tratamiento de la infección urinaria. *Rev. Méd Chile* 1959; 87:213-14.
9. 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; 273:41-45.
10. Biagini L, Gatica H, Fica A, Prieto JC, Abusada N. Normas Terapéuticas del Departamento de Medicina (Asma, EPOC, Infecciones Urinarias y Neumonías) en: *Normas de tratamiento y procedimientos del Hospital Clínico de la Universidad de Chile*. p5-33.