

Resistencia Bacteriana en Infecciones del Tracto Urinario de Origen Comunitario

Dr. José Luis Alvarado Sosa, Residente de Medicina Interna,
Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro, Jefe de Departamento de Medicina Interna,
Hospital Roosevelt

Resumen

Antecedentes: Las infecciones del tracto urinario (ITU) representan una de las principales causas de morbilidad. Recientemente ha surgido preocupación por la creciente tasa de resistencia en los patógenos causantes, y el origen comunitario de la infección ya no garantiza susceptibilidad antibiótica.

Objetivo: Determinar la tasa de los diferentes patrones de resistencia en infecciones de vías urinarias comunitarias, junto a los principales factores de riesgo asociados.

Metodología: Estudio descriptivo prospectivo donde se incluyó a todos los pacientes que consultaron a la emergencia de Medicina Interna con síndrome clínico de ITU y en quienes se demostró la etiología infecciosa mediante urocultivo. Se documentaron las comorbilidades y el consumo previo de antibióticos y se buscó la significancia estadística de esto sobre el desarrollo de resistencia.

Resultados: Se incluyeron 100 sujetos a estudio, 90% de las infecciones se debieron a *E coli* y *K pneumoniae*, se documentó resistencia en 68% de los casos, 41% resistentes a quinolonas, 27% ESBL(+) y 17% a cefalosporinas de 3ra generación. Se encontró que la DM era la comorbilidad más común (46%) y representó un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a cefalosporinas ($p=0.031$) y cepas ESBL(+) ($p=0.045$). El consumo previo de aminopenicilinas, cefalosporinas y quinolonas condicionó para el desarrollo de diferentes resistencias.

Conclusiones: Se encontró relación significativa entre la DM y el desarrollo de resistencia bacteriana, al igual que el uso previo de quinolonas, cefalosporinas y aminopenicilinas. El 68% de las cepas mostró alguna resistencia. Hay elevada tasa de resistencia a quinolonas, cefalosporinas y cepas ESBL(+).

Palabras clave: Infecciones del tracto urinario, resistencia bacteriana

Abstract:

Urinary tract infections (UTI's) represent one of the leading causes of disease worldwide. In recent years, great concern has emerged regarding the growing resistance rate among the different bacteria responsible for these infections, and community acquired infections no longer guarantee antibiotic susceptibility.

Objective: To determine the rate of antibiotic resistance patterns in community acquired UTI's, and to identify the associated risk factors.

Methods: This was a prospective study performed in the Emergency Room of a Reference Hospital in Guatemala City. Every patient that consulted with urinary symptoms and whose diagnosis was confirmed by urinary culture was included. The patients were questioned about past medical history and previous antibiotic use. The statistical analysis was done using the IBM SPSS™ software.

Results: One-hundred patients were included. 90% were caused by *E coli* and *K pneumoniae*. Any resistance was detected in 68% of the cases, 41% were resistant to fluoroquinolones, 27% had ESBL enzymes, and 17% were found to be resistant to 3rd generation cephalosporines. Diabetes was present in 46% of the patients and proved to be an important risk factor for the development of cephalosporines ($p=0.031$) and ESBL(+) ($p=0.045$) resistance. Previous use of fluoroquinolones, cephalosporines and aminopenicillins determined the development of certain resistance patterns.

Conclusion: A statistical significant relationship was found between diabetes and ATB resistance as well as with previos ATB consumption and the latter. 68% showed any resistance. A high resistance pattern to quinolones, cephalosporins ESBL+ was documented.

Key words: urinary tract infections, antibiotic resistance

Introducción:

Las infecciones del tracto urinario (ITU) representan una causa común de consulta a nivel mundial. Estas se presentan cuando un patógeno ha invadido alguna parte de la vía urinaria y como consecuencia de esto genera un síndrome clínico definido.¹

Estas infecciones afectan predominantemente al sexo femenino, con una proporción que puede llegar a ser hasta 30:1. Esta proporción se pierde en los extremos de la vida.

Thomas Hooton, en 2012, publica que en los Estados Unidos, se registró un total de 8.6 millones de casos, con una tasa de recidiva a los 6 meses de 25%, siendo la mayoría de pacientes mujeres (84%), con la edad más afectada entre 15 a 34 años, con 25 casos por cada 10,000 mujeres en esta edad. Para la edad de 32 años la mitad de las mujeres habrán sufrido al menos 1 episodio.² Las mujeres embarazadas representan un grupo especial, considerando variaciones en el cuadro terapéutico y diagnóstico, así como las posibles complicaciones y variación en la etiología.³

En Europa el 20% de las prescripciones de antibióticos son para el tratamiento de éstas infecciones, y no siempre las recomendaciones terapéuticas locales son las más adecuadas para los patrones de resistencia de dichas regiones.⁴

Los principales uropatógenos son bacilos entéricos gramnegativos, predominantemente *E. coli* y *K. pneumoniae*. Así, las guías de tratamiento suelen incluir entre los fármacos de primera línea fármacos del orden de las fluoroquinolonas, cefalosporinas y el trimetoprim / sulfametoxazol, y en casos no complicados la nitrofurantoína.^{5, 6, 7, 8, 9} Sin embargo, en años recientes, el tema de la resistencia bacteriana ha generado grandes preocupaciones en el ámbito de la medicina. Inicialmente, se consideró a éste problema como uno propio del ámbito hospitalario, sin embargo, son cada vez más los casos comunitarios de infecciones con resistencias importantes.

Los objetivos del tratamiento deben ser la obtención de una respuesta rápida y efectiva, prevención de la recurrencia y evitar la aparición de resistencia a los antibióticos.^{10, 11}

En Estados Unidos, se ha encontrado que los uropatógenos presentan resistencia a TMP/SMZ hasta en el 20%, y más de 10% para quinolonas y cefalosporinas.¹ Otro estudio publicado en 2012 mostró resistencia a quinolonas así: 23.5% para Norteamérica, 29.4% para Europa, 33.2% en Asia, 38.7% en Latinoamérica y 25.5% en la región del Pacífico Sur, concluyendo que las quinolonas probablemente ya no son un tratamiento de primera.¹³

En el ámbito ambulatorio en Latinoamérica se mencionan niveles de *E coli* resistente a quinolonas mayores a 20% y en ocasiones hasta 80%, mucho mayor que el promedio nacional de Estados Unidos para el 2009 (19.5%). Adicionalmente, se obtuvieron tasas de prevalencia de cepas ESBL(+) variables, entre 5% y 63% para *E coli* y entre 26% y 73% para *K pneumoniae*. Los datos para Guatemala fueron tasas de resistencia de 27% y 52%, respectivamente.¹

Se han iniciado diversas estrategias a modo de disminuir las tasas de resistencia bacteriana con resultados variables.^{15, 16}

No hay estudios recientes en el Hospital Roosevelt que determinen el patrón de resistencia de gérmenes causantes de ITU, ni los factores de riesgo asociados a resistencia. Por lo que se realizó un estudio descriptivo prospectivo para determinar las tasas de resistencia los factores de riesgo asociados a resistencia a los antimicrobianos.

Materiales y Métodos:

El presente estudio es de tipo prospectivo descriptivo. El trabajo de campo se llevó a cabo de enero de 2012 a julio de 2013. Se consideraron como sujetos posibles de ser incluidos a todos aquellos que consultasen a la Emergencia de Medicina Interna de un Hospital de Tercer Nivel de la Ciudad de Guatemala con un síndrome clínico de infección urinaria. Se les evaluó por parte de un médico residente de Medicina Interna de 2do. o 3er. año y, si este determinaba que la causa posible era infecciosa, se procedía a recabar información detallada que incluía los datos epidemiológicos, los antecedentes y la historia médica reciente.

Se excluyó en éste momento a todos aquellos pacientes que tuvieran riesgo de presentar alguna infección asociada a servicios de salud, entiéndase: usuarios de sonda urinaria, pacientes que hubiesen sido sometidos recientemente a cirugía urológica, pélvica, ginecológica u obstétrica, y pacientes con ingreso hospitalario en los tres meses previos.

Posteriormente, se pasó a tomar la muestra de urocultivo chorro medio, por parte de personal previamente capacitado. Se excluyó a los pacientes que tenían más de una bacteria en el cultivo, así como a aquellos que tenían menos de 100,000 unidades formadoras de colonias.

Posteriormente se formó una base de datos en Microsoft Excel®, la cual fue analizada con el Programa de Software IBM SPSS 1.9®, en el cual se llevó a cabo el trabajo estadístico respectivo. Mediante métodos de estadística analítica se calculó la razón de probabilidades y se determinó el OR para estudiar los factores de riesgo para resistencia bacteriana.

Resultados:

Durante el período comprendido entre enero de 2012 a julio de 2013, se incluyeron 145 pacientes con diagnóstico de infección del tracto urinario de origen comunitario que fueron atendidos en el área de emergencia de Medicina Interna del Hospital Roosevelt. Se sometió a análisis únicamente a aquellos pacientes que tuvieron cultivo positivo (N=100, 68.9%), de los cuales la mayoría fueron mujeres con 84%, con una edad promedio de 49.56 años (SD 19.78). El 30% eran analfabetas, el 44% cursó la primaria, 2% universitario, 2% secundaria, 22% solo referido como alfabetado. El 63% vivía en área urbana. Con respecto a los estados comorbidos, diabetes mellitus fue la mas frecuentes con 46%, hipertensión arterial 15%, hipotiroidismo 5%, y hepatopatías, hipertrofia prostática y enfermedades inmunológicas con 2% cada una; el 54% tenía antecedente de uso de antimicrobianos previos.

La bacterias aisladas fueron: *E. coli* 78%, *K. pneumoniae* 12%, *E. faecium* 4%, *S. aureus* 2%, *S. agalactiae*, *M. morgani*, *S. marcescens*, *S.*

epidermidis con 1% cada una.

Se presenta a continuación el porcentaje de resistencias de cada bacteria, anotando en la columna final de la **Tabla 3** el porcentaje del total de bacterias sin resistencia.

Tabla 1 Porcentaje de bacterias con los diferentes mecanismos de resistencias según el antibiograma

Bacteria aislada	Patrón de resistencia (%)				
	ESBL(+)	Resistencia a cefalosporinas	Resistencia a quinolonas	Resistencia a otros fármacos ^a	Ninguna resistencia
<i>E. Coli</i>	25.31	16.45	36.7	35.89	34.61
<i>Kbp</i>	58.33	16.66	33.33	33.33	8.33
<i>S. epidermidis</i>	0	0	0	0	100
<i>E. faecium</i>	0	25	25	0	50
<i>Stp. Agalactie</i>	0	0	0	0	100
<i>M. morgani</i>	0	0	100	0	0
<i>S aureus^b</i>	0	0	0	0	100
<i>Serratia</i>	0	100	0	0	0
Total	27	17	41	31	32

a) Hace referencia a fármacos diferentes a cefalosporinas y quinolonas y que sean de uso común para el tratamiento de ITU. Se incluyen: TMP-SMZ y nitrofurantoína. Es importante considerar que no en todos los casos se verificó sensibilidad a estos fármacos por parte del laboratorio. Debe constar que 8 cultivos con *E. coli* mostraron únicamente resistencia a TMP-SMZ y/o nitrofurantoína, con sensibilidad adecuada a los demás fármacos, al igual que lo hizo un paciente en quien se aisló *Kbp*.

b) Las dos cepas de *S. aureus* aisladas eran meticilino-sensibles.

Se observa que el 68% de los pacientes presentaron cepas con alguna resistencia. Sumando a aquellas con ESBL(+) y resistencia únicamente a cefalosporinas, 44% no podrían ser tratados con éste grupo farmacológico, y 41% eran resistentes a quinolonas.

Hubo cultivos a los que no se les realizó sensibilidad para nitrofurantoína ni a trimetoprim-sulfametoxazol.

Tabla 2 Factores predisponentes y detección de resistencia bacteriana

Factor predisponente	Patrón de resistencia detectado (valor p, OR, IC 95%)		
	ESBL	Cefalosporinas	Quinolonas
Diabetes mellitus	0.045, 2.49, (1.009-6.17)	0.031, 3.13, (1.07-9.14)	0.86, 0.93, (0.40-2.14)
Falla renal crónica	0.214, 0.71, (0.63-0.81)	0.66, 1.66, (0.16-17.06)	0.53, 0.48, (0.49-4.88)
Uso previo de antibióticos	0.24, 0.59, (0.24-1.43)	0.33, 1.70, (0.57-5.04)	0.28, 0.64, (0.28-1.44)

En la **Tabla 2** se evidencia que la diabetes mellitus se asocia de forma estadísticamente significativa a la resistencia de tipo ESBL, así como a resistencia aislada a cefalosporinas, no a quinolonas. Por otra parte, la falla renal crónica no se asoció a ningún tipo de resistencia en especial, ni lo hizo el consumo de antibióticos en general. Sin embargo, el análisis por subgrupos si encontró significancia estadística, y eso se muestra en la **Tabla 3**.

En la **Tabla 3**, se expone la relación entre el desarrollo de resistencia y el consumo de antibióticos en los tres meses previos al diagnóstico, acorde al grupo farmacológico consumido, considerando la significancia estadística.

Tabla 3 Relación entre el consumo de antibióticos en los tres meses previos al diagnóstico de ITU y el desarrollo de resistencia bacteriana

Antibiótico utilizado	Patrón de resistencia detectado (valor p, OR, IC 95%)				
	Quinolonas	Cefalosporinas	ESBL	No resistencia detectada	Resistencia a otros antibióticos ^a
Aminopenicilinas	p=0.349, OR 2.35 (0.37-14.74)	p=0.009, OR 8.67 (1.32-56.7)	p=0.502, OR 1.86 (0.29-11.8)	p=0.116, OR 0.66 (0.57-0.76)	p=0.694, OR 1.44 (0.22-9.10)
Quinolonas	p=0.011, OR 3.85 (1.30-11.37)	p=0.515, OR 1.51 (0.43-5.34)	p=0.086, OR 0.65 (0.91-7.67)	p=0.036, OR 0.21 (0.47-1.008)	p=0.489, OR 1.45 (0.50-4.17)
Cefalosporinas	p=0.903, OR 0.92 (0.28-3.07)	p=0.156, OR 2.5 (0.67-9.44)	p=0.003, OR 5.72 (1.67-19.54)	p=0.008, OR 0.63 (0.53-0.74)	p=0.592, OR 1.38 (0.41-4.64)
Más de un antibiótico	7	1	7	0	2
Antibiótico desconocido	1	0	0	1	0
Otros antibióticos ^a	4	1	0	3	2
No uso previo de antibiótico	9	3	4	26	13
Total	41	17	27	32	31

a) Los 8 pacientes listados como “otros antibióticos” consumieron únicamente TMP/SMZ, nitrofurantoína y en un caso azitromicina.

Por último, se analizó si la presencia de beta-lactamasas del tipo ESBL se asociaba de forma significativa a la presencia de otras resistencias, encontrando, para cada tipo de resistencia, los siguientes resultados:

La asociación de ESBL (+) y resistencia a quinolonas fue estadísticamente significativa, con una $p < 0.05$, con un OR de 5.881 e IC (2.23 – 15.5). Este dato no fue reproducible al analizar la asociación entre la presencia de ESBL (+) y resistencia a nitrofurantoína o trimetoprim-sulfametoxazol, donde se encontró una $p = 0.254$, con un OR de 1.702, IC 95% (0.679 – 4.271)

No se encontró que datos epidemiológicos como lugar de procedencia o nivel educativo tuvieran repercusión sobre la susceptibilidad de la cepa bacteriana.

Discusión de Resultados:

En el presente estudio con 145 documentados con Infección de tracto urinario (ITU) en el servicio de emergencia de adultos, se muestra que el problema de resistencia a los antimicrobianos usualmente indicados, presentan altos niveles de resistencia a quinolonas y defalosporinas, presentándose un número importante de Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido, lo cual nos genera la necesidad de utilizar antimicrobianos como nitrofurantoína y fosfomicina en los casos no complicados de ITU, o bien carbapenems en los casos complicados, particularmente cuando se asocian a Síndrome de sepsis y shock séptico.

La Diabetes mellitus como principal co-morbilidad asociada, así como el uso previo de antimicrobianos del tipo quinolonas o cefalosporinas, confirman lo publicado de manera extensa, sobre la inducción de resistencia bacteriana, no solamente en el ámbito hospitalario, sino también a nivel comunitario, situación que en Guatemala adquiere una mayor dimensión por la venta libre de antimicrobianos en Farmacias, como por el uso y prescripción inadecuado de los mismos por los profesionales de la salud.

De particular interés, es el haber encontrado una alta prevalencia de *E coli* y *K pneumoniae*, dado que este mecanismo de resistencia genera resistencia a la mayoría de betalactámicos, incluyendo: penicilinas, amino-penicilinas, combinaciones con inhibidores de las betalactamasas como sulbactam, ácido clavulánico y tazobactam, así como a monobactams, lo cual obliga a un mayor uso de carbapenems en casos graves, los cuales representan el primer factor de riesgo para la generación de la epidemia emergente de Enterobacterias productoras de carbapenemasas, que se generan no solamente a nivel hospitalario, sino en consulta externa, particularmente de pacientes que reciben atención ambulatoria crónica.¹³

Por último, sobre la influencia del consumo previo de antibióticos, se vio que aquellas con relación estadísticamente significativas eran: consumo de aminopenicilinas y desarrollo de resistencia a cefalosporinas, consumo de quinolonas y desarrollo de resistencia a las mismas, y consumo de cefalosporinas y desarrollo de resistencia a éstas.¹³

Lo anterior implica que la mayoría de pacientes que acuden a éste centro de referencia por infecciones del tracto urinario ya han tomado algún antibiótico por iniciativa propia o prescripción médica, lo cual refleja lo que sucede en la comunidad. Un estudio de pacientes con ITU complicada y no complicada, sin tratamiento en los últimos 3 o 6 meses podría ampliar darnos un panorama más completo de la resistencia bacteriana en la comunidad, en pacientes no expuestos a antimicrobianos previamente.¹⁴

En conclusión podemos afirmar que en la población con ITU complicada tratados con antimicrobianos en los tres meses previos a su consulta actual y diabéticos, que consultan por ITU, se deben considerar alternativas como carbapenémicos y aminoglucosidos como terapia empírica inicial, cuando requieren hospitalización, recomendándose un seguimiento estrecho de los resultados microbiológicos, para readecuar el tratamiento de acuerdo a los resultados y la evolución clínica y considerar la de-escalación, cuando es posible, para reducir la presión selectiva que se genera con el uso de carbapenems y otros antimicrobianos de amplio espectro.

Agradecimientos:

Al Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt y Cuerpo de Residentes de dicho Departamento.
Al Laboratorio de Microbiología del Hospital Roosevelt.
Al Licenciado André Chocó por su colaboración en la realización del análisis estadístico.

Referencias bibliográficas:

1. Dalet, F; Broseta, E; de Cueto, M; Santos, M; de la Rosa, M. La infección urinaria. Sociedad Española de Infectología y Microbiología Clínica. [Revista en línea] 2002
2. Hooton, TM. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med 2012; 366: 1028-1037
3. Ferreira, FE; Olaya, S; Zúñiga, P; Angulo, M. Infección urinaria durante el embarazo, perfil de resistencia bacteriana al tratamiento en el Hospital General de Neiva, Colombia. Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia, vol 53 no 23, 2005.
4. McQuiston Haslund J, Rosborg M, Sternhagen AB, Llor C, Bjerrum L. Different recommendations for empiric first-choice antibiotic treatment of uncomplicated urinary tract infections in Europe. Scand J Prim Health Care 2013 oct 2008.

5. Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de las Enfermedades Infecciosas. 2011 y 2012-2013. Manual para Profesionales de la Salud
6. Consensus. Infectious Diseases Society of America. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for Antimicrobial Treatment of Uncomplicated Acute Bacterial Cystitis and Acute Pyelonephritis in Women. Clin Infect Dis 1999; 29: 745-58
7. Nassisi D, Oishi ML, Evidence based guidelines for evaluation and antimicrobial therapy for common emergency department infections, Emergency medicine practice 2012 14(1) 1-28
8. XVII Jornadas Nacionales y XV Jornadas Zulianas de Infectología de Venezuela. Manejo Ambulatorio de Infecciones Pediátricas en Venezuela. Consenso de Expertos. Venezuela. 2009.
9. Ibatá, EC. Guía de infección urinaria en el adulto. Informe de un grupo científico de Colombia. Colombia, 2010 (Serie de informes técnicos, G-SU-14)
10. Saga T, Yamaguchi K. History of antimicrobial agents and resistant bacteria. JMAJ 2009 52(2) 103-108
11. Echeverría, J; Sarmiento, E; Osorio, F. Infección del Tracto Urinario y Manejo Antibiótico. Scielo Acta Med Per 2006 [Revista en línea].
12. Bouchillon S, Hoban D, Badal R, Hawswr S; Fluoroquinolone resistance among gram-negative urinary tract pathogens: Global Smart Program results, 2009-2010. Open Microbiol J 2012; 6: 74-78
13. Salles MJC, Zurita J, Mejía C, Villegas MG. Resistant gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. Epidemiol Infect 2013; 141:2459-2472
14. Bavestrello, L; Cabello, A; Consumo comunitario de antimicrobianos en Chile, 2000 a 2008. Rev. Chil. Infectol. 2011. Vol 28 no. 02 pp. 107-112
15. Silva, O; Cifuentes, D; Pinto, C; Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: Consolidando una red. Rev. Chil. Infectol. 2011, vol 28 no. 01 pp. 19-27