

# Etiología de la infección urinaria de adquisición comunitaria y perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* a los principales agentes antimicrobianos

Dres. Verónica Seija\*, Victoria Frantchez†, Marcos Pintos‡, María Noel Bataglino†, Mario Torales§, Álvaro Díaz¶, Carlos Dufrechou††

## Resumen

**Introducción:** *la infección urinaria (IU) constituye la segunda infección más frecuente en el ámbito de la asistencia primaria en salud. Las quinolonas fluoradas son la terapéutica empírica más utilizada en nuestro medio. Para establecerla en forma adecuada, es necesario conocer la sensibilidad antimicrobiana de los agentes etiológicos más frecuentes.*

**Objetivos:** *los objetivos del presente trabajo fueron: determinar las características de los pacientes que consultaron por IU de origen comunitario en la emergencia del Hospital Pasteur, conocer la etiología de las mismas así como el perfil de sensibilidad de las cepas de E.coli aisladas en este tipo de infección.*

**Material y método:** *se realizó un estudio descriptivo transversal en el que se analizaron 313 pacientes con diagnóstico de IU: 61 de sexo masculino (19,5%) y 252 de sexo femenino (80,5%); 177 (56,5%) presentaron IU alta y 159 (50,8%) IU complicada.*

**Resultados:** *el agente más frecuentemente aislado fue E.coli (80%) seguido de: S.saprophyticus (6%) y Klebsiella spp (6%). La sensibilidad de E.coli a ampicilina y trimetropin/sulfametoazol estuvo por debajo de 80%, lo cual impide su uso como terapia empírica. La sensibilidad global de E.coli a fluoroquinolonas fue 85% aunque se comprobó mayor tasa de resistencia en pacientes con IU complicada o mayores de 60 años. La sensibilidad a nitrofurantoína estuvo por encima de 97% en todas las poblaciones analizadas.*

\* Encargada de Sección Bacteriología. Laboratorio Central de Hospital Pasteur. Ex Prof. Adj. Dpto. de Laboratorio Clínico Orientación Bacteriología. Ex Prof. Adj. Dpto. de Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

† Ex Residente de Medicina Interna. Clínica Médica 2. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

‡ Asistente Clínica Médica 2. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

§ Prof. Adj. Clínica Médica 2. Hospital Pasteur. Facultad de Medi-

cina. Universidad de la República. Uruguay.

¶ Prof. Agdo. Clínica Médica 2. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

†† Prof. de Clínica Médica 2. Hospital Pasteur. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

**Correspondencia:** Verónica Seija.

Copacabana M 875 S 30. Ciudad de la Costa, Canelones, Uruguay. Correo electrónico: vseija@higiene.edu.uy

Recibido: 26/10/09.

Aceptado: 22/2/10.

*Conclusiones: la creciente resistencia a fluoroquinolonas representa un grave problema de salud pública. Por ello, es necesario buscar opciones terapéuticas diferentes, especialmente en pacientes con IU complicada y/o mayores de 60 años, además de hacer un uso más racional de la antibioticoterapia en los episodios de IU no complicada.*

**Palabras clave:** *INFECCIONES URINARIAS - etiología.  
INFECCIONES COMUNITARIAS ADQUIRIDAS.  
INFECCIONES POR ESCHERICHIA COLI - quimioterapia.  
AGENTES ANTIBACTERIANOS - uso terapéutico.*

**Keywords:** *URINARY TRACT INFECTIONS - etiology.  
COMMUNITY ACQUIRED INFECTIONS.  
ESCHERICHIA COLI INFECTIONS - drug therapy.  
ANTI-BACTERIAL AGENTS - therapeutic use.*

## Introducción

La infección urinaria (IU) constituye la segunda infección más frecuente en el ámbito de la asistencia primaria en salud. Se estima que aproximadamente 150 millones<sup>(1,2)</sup> de personas sufren esta patología alrededor del mundo, lo cual representa altos costos sanitarios. Hasta 10% de las mujeres experimenta, por lo menos, un episodio de IU en un año y hasta 60% experimentan un episodio en algún momento de su vida<sup>(3)</sup>. El pico de incidencia es entre los 18 y 24 años. Los episodios recurrentes se ven en 5% de las mujeres en algún período de su vida<sup>(4)</sup>. En los hombres los episodios de IU aumentan su frecuencia después de los 50 años, probablemente relacionados a la patología prostática y a la pérdida de actividad bactericida de las secreciones prostáticas<sup>(5)</sup>.

*E. coli* es el microorganismo uropatógeno más frecuente causando entre 75% a 90% de las IU. Otros agentes varían según las series analizadas<sup>(6,7)</sup>. Las quinolonas fluoradas (norfloxacina y ciprofloxacina) son la terapéutica empírica más frecuentemente utilizada en nuestro medio para el tratamiento de la IU<sup>(8)</sup>. En los últimos años se ha observado un número creciente de enterobacterias causantes de IU comunitarias resistentes a fluoroquinolonas en distintas partes del mundo<sup>(9-13)</sup>.

La instauración de un adecuado tratamiento antibiótico empírico es la medida de mayor importancia para disminuir la morbimortalidad de este tipo de infección. Para ello es necesario conocer, por un lado, el tipo de microorganismo que tiene mayor probabilidad de ser el agente etiológico y, por otro, los datos locales de sensibilidad antimicrobiana a los agentes más frecuentes teniendo en cuenta las características del paciente, especialmente su edad, sexo, factores de complicación y uso previo de antibióticos.

En nuestro medio no contamos, hasta ahora, con estudios que tengan en cuenta estos aspectos clínicos. Cuan-

do basamos nuestra terapia empírica exclusivamente en los resultados globales de aislamientos urinarios reportados desde el laboratorio de microbiología, sin tener en cuenta los aspectos clínicos, podemos estar sobreestimando los niveles de resistencia<sup>(14)</sup>. La evolución en los patrones de resistencia antibiótica, su variabilidad geográfica, y la dificultad que confiere en el tratamiento empírico de las infecciones urinarias comunitarias (IU-com) pone en evidencia la necesidad de conocer la situación en nuestro medio. Los objetivos del presente trabajo fueron conocer los agentes causantes de IU de adquisición comunitaria en los pacientes que consultaron en el Departamento de Emergencia del Hospital Pasteur y el perfil de susceptibilidad de los aislamientos de *Escherichia coli* a los principales agentes antimicrobianos.

## Material y método

Se trata de un estudio descriptivo transversal en el que se analizaron las características de los pacientes y los uropatógenos aislados en episodios de IU comunitaria.

## Población

La población a estudiar fueron todos los aislamientos bacterianos significativos que se obtuvieron de muestras de urocultivo provenientes de pacientes mayores de 15 años que consultaron en el Departamento de Emergencia del Hospital Pasteur por IU adquirida en la comunidad entre el 1° de junio de 2007 y el 31 de octubre de 2008.

Se definió IU como: recuento bacteriano (monomicrobiano) en orina igual o mayor de 10.000 ufc/ml con al menos un síntoma de IU (disuria, aumento de frecuencia o urgencia miccional)<sup>(15)</sup>. Se incluyeron tanto los agentes aislados de infecciones urinarias del tracto urinario bajo (cistitis) como del tracto urinario alto (pielonefritis). Para

cistitis se utilizó la definición de IU antes mencionada y pielonefritis se definió como aquella IU que se presentó con fiebre o dolor lumbar, o ambos.

Se consideró IU complicada a aquella que se presentó en pacientes con al menos una condición subyacente que aumentó el riesgo de falla terapéutica: sexo masculino, más de tres episodios de IU en el último año (IU recurrente), embarazo, monorreno, diabetes mellitus, insuficiencia hepatocítica, insuficiencia renal crónica, neoplasia, trasplante, inmunocompromiso y uropatía obstructiva donde se incluyeron todas las alteraciones del tracto urinario que cursan con obstrucción del mismo (por ejemplo, litiasis urinaria o patología prostática). Estas condiciones fueron investigadas en el interrogatorio como antecedentes del paciente. No se realizó paraclínica adicional que podría haber detectado otras situaciones de complicación al momento de la consulta.

#### Criterios de exclusión

Para ser consideradas solo las IU-com se excluyeron los pacientes con antecedentes de internación en el mes previo a la consulta. También se excluyeron pacientes portadores de algún tipo de instrumentación sobre la vía urinaria y pacientes institucionalizados.

#### Metodología

La recolección de la muestra de urocultivo se realizó en el Departamento de Emergencia, la indicación del mismo quedó a criterio del médico tratante, quien completó la solicitud de urocultivo con bacteriuria cuantitativa que incluía: datos patronímicos, criterios para IU complicada, procedimiento de recolección de la muestra y uso de antibióticos en los últimos tres meses. El manejo de las muestras y de los datos obtenidos se realizó manteniendo el anonimato de los individuos.

A todos los pacientes enrolados se les explicó en forma verbal el procedimiento para la toma de muestra (chorro medio) y se les entregó instructivo por escrito.

La recolección de las muestras se realizó en el Departamento de Emergencia y fueron transportadas al Laboratorio Central del Hospital Pasteur antes de las dos horas de emitidas y, en caso de ser necesario, fueron conservadas en heladera por hasta 24 horas antes de su procesamiento. Las muestras se sembraron en agar CLED con ansa calibrada. Se realizó una lectura a las 18-24 horas de incubación. Aquellas muestras que mostraron escaso desarrollo o que provenían de pacientes inmunocomprometidos fueron incubadas hasta 48 horas. Aquellas muestras que mostraron un desarrollo significativo (mayor o igual a 10.000 ufc/ml) de un cultivo puro fueron estudiadas mediante la identificación del agente y estudio de sensibilidad

de acuerdo a normativa del Clinical and Laboratory Standards Institute<sup>(16)</sup>. En el caso de enterobacterias se realizó estudio de sensibilidad por discodifusión a los siguientes antibióticos: ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefuroxime, ceftriaxona, ceftazidime, ácido nalidíxico, ciprofloxacina, gentamicina, amikacina, nitrofurantoína y trimetropin-sulfametoxazol. La detección de beta lactamasas de espectro extendido se realizó mediante la colocación de los discos de cefalosporinas de tercera generación a 25 mm del disco de amoxicilina-clavulánico y se buscó el ensachamiento del halo de sensibilidad a las cefalosporinas, como indicativo de presencia de BLEE.

#### Estadística

El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS para Windows. La comparación de variables continuas se realizó mediante el test de T. La relación entre dos variables categóricas se estudió aplicando la prueba de  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher según correspondiera. El valor de significación fue 0,05.

#### Resultados

##### Características de los pacientes

En el período se analizaron 313 pacientes con diagnóstico clínico de IU comunitaria: 61 de sexo masculino (19,5%) y 252 de sexo femenino (80,5%). Para los hombres la media de edad fue  $61,14 \pm 18,45$  y para el sexo femenino  $42,27 \pm 21,27$  ( $p < 0,001$ ). IU alta presentaron 177 pacientes (56,5%) mientras 136 (43,5%) presentaron IU baja. En relación con las IU complicadas, estas se presentaron en 159 pacientes (50,8%). Los factores de complicación más frecuentes fueron: sexo masculino (19,5%), IU recurrente (16,0%), uropatía obstructiva (15,3%) y diabetes (12,8%). En 104 pacientes se encontró un factor mientras en 55 hubo dos o más factores de complicación. Además, 19,2% de los pacientes habían recibido algún tipo de antibiótico en los tres meses previos a la consulta. En la tabla 1 se detallan los antecedentes encontrados. En cuanto a los antecedentes según el agente causal separados en *E. coli* u otro tipo de enterobacteria (tabla 2) se puede observar que las enterobacterias no *E. coli* fueron significativamente más frecuentes en hombres ( $p < 0,001$ ), en pacientes con IU complicada ( $p = 0,005$ ) y dentro de estos, en aquellos con uropatía obstructiva ( $p = 0,007$ ).

#### Etiología

En nuestra serie el agente más frecuentemente aislado fue *E. coli* (80%) seguido de: *S. saprophyticus* (6%) y *Klebsiella* spp (6%), lo que se puede ver en la figura 1. En

**Tabla 1.** Condiciones clínicas asociadas al momento de la consulta

	Número de pacientes	Porcentaje del total
Sexo masculino	61	19,5
Infección urinaria recurrente	50	16
Uropatía obstructiva	48	15,3
Diabetes mellitus	40	12,8
Insuficiencia renal crónica	7	2,2
Inmunocompromiso	6	1,9
Monorreno	4	1,3
Neoplasia	3	1,0
Insuficiencia hepatocítica	1	0,3
Embarazo	1	0,3
Antibióticos dentro de los tres meses previos	60	19,2
Quinolonas	25	
Beta lactámicos	13	
Trimetropin/sulfametoxazol	3	
Otros	2	
Desconoce	17	

**Tabla 2.** Antecedentes según agente causal

	<i>E. coli</i> (n=253)	Otras enterobacterias (n=40)	p
Sexo masculino	42 (16,6%)	18 (45,5%)	<0,001
Infección urinaria complicada	123 (48,6%)	29 (72,5%)	0,005
Infección urinaria recurrente	41 (16,2%)	5 (12,5%)	0,64
Uropatía obstructiva	34 (13,4%)	12 (30%)	0,007
Diabetes mellitus	29 (11,5%)	9 (22,5%)	0,054
Insuficiencia renal crónica	5 (2%)	2 (5%)	0,25
Inmunocompromiso	5 (2%)	1 (2,5%)	0,59
Monorreno	4 (1,6%)	0	1
Neoplasia	1 (0,4%)	1 (2,5%)	0,25
Insuficiencia hepatocítica	0	1 (2,5%)	0,13
Embarazo	1 (0,4%)	0	1
Antibióticos dentro de los tres meses previos	47 (18,7%)	11 (28,2%)	0,16

cuanto a la distribución de los agentes en relación al sexo, observamos en la figura 2 que existen diferencias significativas en la frecuencia de aislamiento de *E. coli*, 83,7% en mujeres y 68,9% en hombres ( $p=0,01$ ); esta diferencia también se presenta en el aislamiento de *S. saprophyticus* ( $p=0,03$ ) y *Enterobacter* spp ( $p<0,001$ ). La distribución de agentes causales en relación con la presencia de IU com-

plicada se puede ver en la tabla 3. Se destaca que cepas de *Enterobacter* spp. fueron exclusivamente aisladas en casos de IU complicada ( $p=0,003$ ). En la tabla 4 se observan los agentes aislados en mujeres de acuerdo con dos grupos de edad: 25 años o menos y mayores de 25 años. Se puede observar el espectro más reducido de gérmenes hallado en el primer grupo.

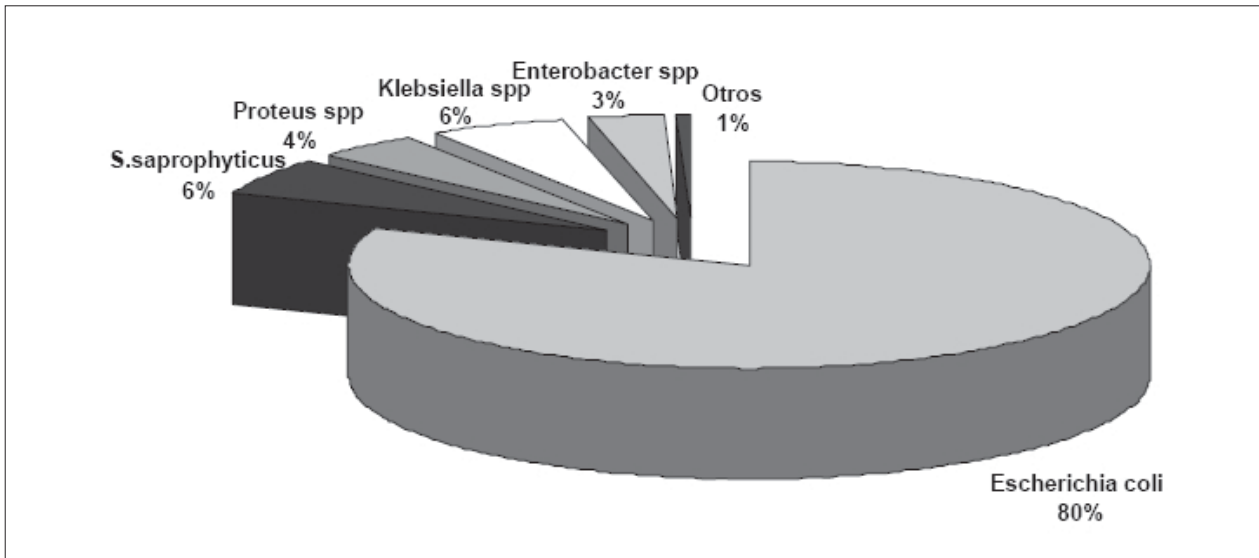


Figura 1. Distribución de agentes causales de infección urinaria comunitaria

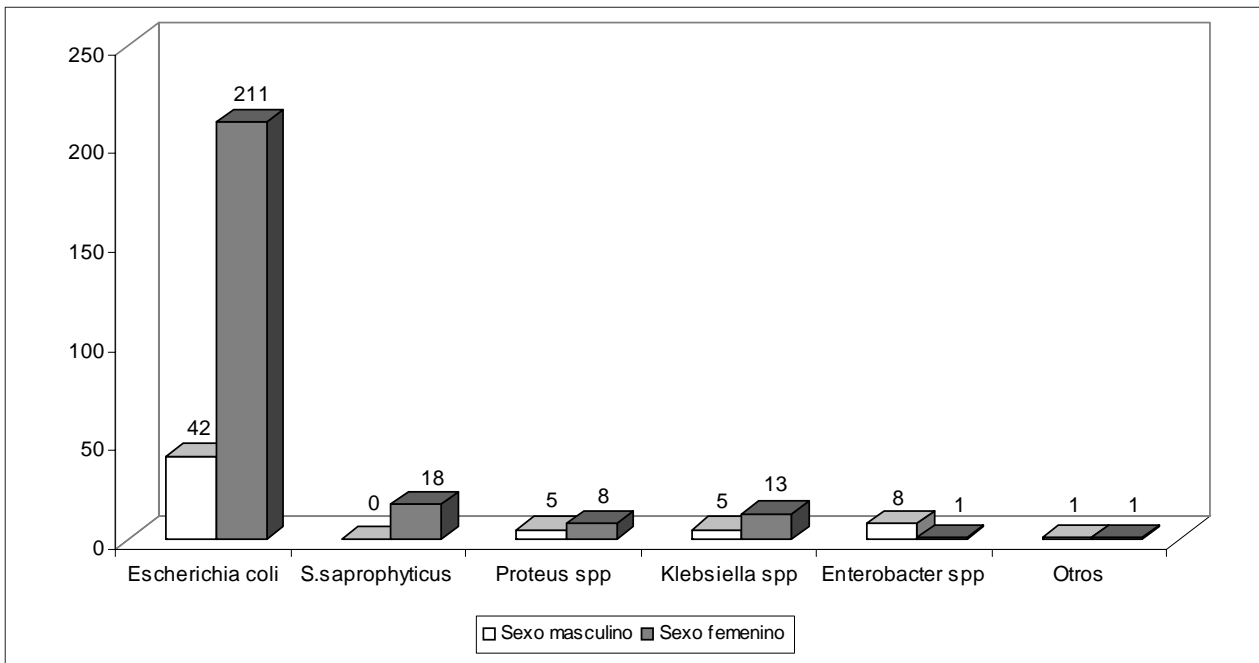


Figura 2. Gérmenes aislados de infección urinaria comunitaria según sexo

### Sensibilidad antibiótica de E.coli

No se encontraron diferencias significativas de sensibilidad entre las cepas de *E.coli* que producen IU baja o alta así como tampoco entre las aisladas en el sexo masculino o femenino (tabla 5). Sin embargo, las cepas de *E.coli* aisladas de IU complicada y en pacientes mayores de 60 años fueron significativamente más resistentes para algunos antibióticos (tablas 6 y 7).

### Discusión

La IU es una de las infecciones más frecuentes en la práctica médica. Para realizar un correcto tratamiento antimicrobiano empírico es fundamental conocer la incidencia y sensibilidad de los gérmenes en el ámbito local así como las características clínicas de los pacientes que nos ponen a la pista de un riesgo aumentado para gérmenes resistentes a los antimicrobianos. Nuestro trabajo es uno de los

**Tabla 3.** Gérmenes aislados de IU comunitaria según presencia de IU complicada

<i>Germen</i>	<i>IU complicada</i>	<i>IU no complicada</i>	<i>p</i>
<i>E.coli</i>	123 (77,4%)	130 (84,5%)	0,14
<i>S.saprophyticus</i>	5 (3,1%)	13 (8,4%)	0,05
<i>Proteus spp.</i>	8 (5,0%)	5 (3,2%)	0,57
<i>Klebsiella spp</i>	12 (7,5%)	6 (3,9%)	0,25
<i>Enterobacter spp</i>	9 (5,7%)	0	0,003
Otros	2 (1,3%)	0	0,5
Total	159 (100%)	154 (100%)	

IU: infección urinaria

**Tabla 4.** Gérmenes aislados en mujeres con IU según grupos de edad

<i>Germen</i>	> 25 años	< 25 años	<i>p</i>
<i>E.coli</i>	149 (83,2%)	62 (85%)	0,88
<i>S.saprophyticus</i>	9 (5%)	9 (12,3%)	0,07
<i>Proteus spp.</i>	6 (3,3%)	2 (2,7%)	1
<i>Klebsiella spp</i>	13 (7,3%)	0	0,02
<i>Enterobacter spp</i>	1 (0,6%)	0	1
Otros	1 (0,6%)	0	1
Total	179 (100%)	73 (100%)	252

IU: infección urinaria

**Tabla 5.** Perfil de sensibilidad de *E.coli* según presencia de IU baja o alta y según sexo

	<i>IU baja</i> ( <i>n</i> =101)	<i>IU alta</i> ( <i>n</i> =152)	<i>p</i>	<i>Sexo femenino</i> ( <i>n</i> =211)	<i>Sexo masculino</i> ( <i>n</i> =42)	<i>p</i>
	<i>Sensible %</i>	<i>Sensible %</i>		<i>Sensible %</i>	<i>Sensible %</i>	
Ampicilina	48	46,3	0,79	49,3	35	0,10
Ampicilina/sulbactam	75	76,5	0,76	77,6	67,5	0,17
Cefuroxime	99	99,3	0,77	99,1	100	1
Cefalosporinas de tercera generación	100	100	-	100	100	-
Nitrofurantoina	99	98	0,54	98,1	100	1
Trimetropin/sulfa	70	64,5	0,36	67,1	64,3	0,72
Ac nalidíxico/pipemidico	79,2	77	0,68	77,3	81	0,60
Ciprofloxacina	85,1	84,9	0,95	85,3	83,3	0,74
Gentamicina	95	98,7	0,08	98,1	92,7	0,09
Amicacina	100	100	-	100	100	-
Carbapenems	100	100	-	100	100	-

IU: infección urinaria

**Tabla 6.** Perfil de sensibilidad de *E.coli* según presencia de IU complicada

	IU complicada (n=123) Sensible %	IU no complicada (n=130) Sensible %	p
Ampicilina	40,5	53,1	0,046
Ampicilina/sulbactam	68,6	82,9	0,008
Cefuroxime	98,4	100	0,24
Cefalosporinas de tercera generación	100	100	-
Nitrofurantoina	97,6	99,2	0,36
Trimetropin/sulfa	57,7	75,2	0,003
Ac nalidíxico/pipemidico	69,1	86,2	0,001
Ciprofloxacina	77,2	92,3	0,001
Gentamicina	96,7	97,7	0,65
Amicacina	100	100	-
Carbapenems	100	100	-

IU: infección urinaria

**Tabla 7.** Perfil de sensibilidad de *E.coli* según grupos de edad

	> 60 años (n=61) Sensible %	< 60 años (n=192) Sensible %	p
Ampicilina	50,0	46,0	0,59
Ampicilina/sulbactam	80,0	74,7	0,41
Cefuroxime	98,4	99,5	0,39
Cefalosporinas de tercera generación	100	100	-
Nitrofurantoina	98,4	98,4	0,97
Trimetropin/sulfa	58,3	69,3	0,12
Ac nalidíxico/pipemidico	65,5	81,8	0,008
Ciprofloxacina	75,4	88,0	0,016
Gentamicina	96,0	99,5	<0,001
Amicacina	100	100	-
Carbapenems	100	100	-

IU: infección urinaria

primeros en el país en analizar, justamente, estas características.

La población analizada en este trabajo pertenece al Departamento de Emergencia de un centro de nivel terciario de atención, por lo que muestra un alto porcentaje de IU alta así como de IU complicada. Esto la diferencia de una población asistida en centros de primer nivel de atención donde los pacientes consultan mayoritariamente por IU bajas no complicadas. En nuestro caso, la mayoría de

los pacientes que consultaron fueron de sexo femenino. La edad media de presentación de los hombres fue mayor que la de las mujeres, coincidiendo en los hombres con el segundo pico de incidencia de IU asociado a la patología prostática<sup>(7)</sup>. En nuestra serie, de igual manera que en otras series internacionales<sup>(17,18)</sup>, *E.coli* fue el agente más frecuentemente aislado en pacientes de ambos sexos aunque en el sexo masculino su frecuencia relativa fue menor. El hallazgo de enterobacterias diferentes a *E.coli* fue rela-

tivamente más frecuente en pacientes con IU complicada, especialmente en aquellos con uropatía obstructiva. Datos similares muestra un artículo reciente de Tabibian y colaboradores<sup>(19)</sup>, donde se analizan los factores predisponentes que se encuentran según la especie aislada. En relación con otros agentes, en nuestra serie, *S.saprophyticus* se aisló exclusivamente en mujeres, sin embargo ya hay estudios que muestran su rol patógeno en hombres<sup>(20)</sup>. Cuando se analizaron los agentes encontrados en el subgrupo de mujeres menores de 25 años el espectro fue bastante reducido, circunscribiéndose a *E.coli*, *S.saprophyticus* y dos aislamientos de *Proteus* spp. Esto concuerda con lo hallado por otros autores<sup>(17)</sup> y permitiría, en este subgrupo de pacientes, prescindir de la realización de urocultivo y realizar un tratamiento empírico seguro, conociendo las tasas locales de sensibilidad. Una de las debilidades de nuestro estudio es que no se discriminó la población de mujeres con primer episodio de cistitis de aquellas con más de un episodio. Esto podría haber sido interesante, especialmente para comparar la sensibilidad de las cepas de *E.coli* entre ambos grupos.

En el grupo de IU complicadas el espectro de agentes fue mayor. En este grupo es más complicado predecir la sensibilidad antibiótica, por lo cual es fundamental la realización del urocultivo con bacteriuria cuantitativa para reconocer el agente etiológico y su sensibilidad, de manera de ajustar, posteriormente, la terapia empírica.

Es de destacar que no se aisló *Pseudomonas aeruginosa* como agente de IU comunitaria así como tampoco *Enterococcus* spp y *Streptococcus agalactiae*. Los dos primeros están habitualmente asociados a IU complicadas o a población añosa<sup>(17)</sup>. *S.agalactiae* se asocia a mujeres embarazadas y diabéticos, y al igual que en nuestra serie, en la de Gupta y colaboradores<sup>(21)</sup>, que analiza 103.223 aislamientos obtenidos de IU en mujeres, tampoco se encuentran aislamientos de este microorganismo. También es de destacar que nosotros aislamos cepas de *Enterobacter* spp. exclusivamente en IU complicadas y que la frecuencia de *Proteus* spp fue similar a la reportada por la literatura<sup>(18,22)</sup>.

En nuestra serie la sensibilidad global de *E.coli* a la ampicilina (47%) fue muy baja tanto en IU complicadas (40,5%) como no complicadas (53,1%). Estos datos han tenido pocas variaciones desde 2004, cuando la Red de Vigilancia del Ministerio de Salud Pública (MSP) y de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)<sup>(23)</sup> reportó 41% de sensibilidad en cepas de *E.coli* de origen comunitario. En otro estudio local<sup>(24)</sup>, la sensibilidad reportada fue 25% y 30% en aislamientos de *E.coli* obtenidos de IU no complicadas en 1995 y 1998, respectivamente. Nuestros datos de sensibilidad a ampicilina son similares a los reportados por otros países de Latinoamérica<sup>(25)</sup>, así como a los de España<sup>(17)</sup> y Europa<sup>(18)</sup>.

En cuanto a la sensibilidad a otros betalactámicos, para los casos de cefuroxime y cefalosporinas de tercera generación, se mantiene muy alta (98% y 100%, respectivamente) en todas las poblaciones estudiadas, por lo cual podrían ser una opción de tratamiento válida. Debemos recordar que la eficacia terapéutica de los antibióticos betalactámicos es consistentemente menor que la de trimetropin-sulfametoxazol y fluoroquinolonas<sup>(15)</sup>. Es importante resaltar que en el presente trabajo no se aislaron cepas de *E.coli* productoras de beta lactamasas de espectro extendido (que otorgan resistencia a cefalosporinas de tercera generación), lo cual contrasta con los hallazgos de otros países<sup>(17,26)</sup>. Esto podría explicarse por los criterios estrictos de exclusión de IU no comunitarias que tuvo el presente trabajo o simplemente porque no circula este tipo de cepas como causa de IU de origen comunitario.

En nuestra serie, la resistencia a trimetropin/sulfametoxazol se mantuvo por encima de 20% en todas las poblaciones analizadas, lo que invalida el uso de este antibiótico como terapia empírica. En los pacientes con IU no complicada la sensibilidad fue significativamente mayor (75,2%) que en el grupo con IU complicada (57,7%). A pesar del uso intensivo que se ha realizado de este antibiótico en el tratamiento de abscesos y otras infecciones de piel y partes blandas en nuestro país, el nivel de sensibilidad global de nuestra serie (66,6%) se mantiene idéntico al 66% reportado en 2004 por la Red de Vigilancia de MSP-OPS<sup>(23)</sup> y al 67% reportado por Pedreira y colaboradores<sup>(24)</sup> en una institución pública de Montevideo.

La sensibilidad global de los aislamientos de *E.coli* a ciprofloxacina en el presente estudio fue 85% mientras datos reportados de aislamientos comunitarios de *E.coli* en 2004 mostraban una sensibilidad de 93%<sup>(23)</sup>, y en el trabajo de Pedreira y colaboradores se reportó 98% de sensibilidad en el año 1998. Esto demuestra el importante aumento de la resistencia a estos agentes que se ha producido a lo largo de los años en nuestro país. Si discriminamos por grupo vemos que, en este aspecto, no encontramos diferencias significativas en la sensibilidad entre aislamientos provenientes de IU bajas y altas así como tampoco entre sexos. Esta es una situación diferente a la encontrada en otros estudios que demuestran mayores tasas de resistencia a fluoroquinolonas en cepas de *E.coli* aisladas en hombres<sup>(17)</sup>. Sin embargo, encontramos diferencias significativas ( $p=0,001$ ) entre la resistencia en cepas de *E.coli* aisladas de IU complicadas (22,8%) y no complicadas (7,7%) así como ( $p=0,016$ ) entre las aisladas en mayores de 60 años (24,6%) y en el grupo de 60 o menos años (12%). Estos resultados tienen implicancias en el uso de ciprofloxacina para el tratamiento empírico de las IU-com. En las complicadas y en mayores de 60 años no estaría recomendado su uso dado los altos niveles de



resistencia a este agente. Debido a ello, en este grupo de pacientes tendríamos que recurrir al uso de cefalosporinas de segunda o tercera generación para el tratamiento empírico de los casos de pielonefritis y podríamos recurrir a la nitrofurantoína en el caso de cistitis aguda. Sin embargo, en los casos de IU no complicada, dados los niveles de sensibilidad, se podría seguir usando ciprofloxacina como terapia empírica aunque es recomendable utilizar otras opciones terapéuticas para disminuir la presión selectiva. Se plantea que la emergencia y diseminación de cepas de *E.coli* resistentes a fluoroquinolonas puede tener dos posibles explicaciones: por un lado, la selección de mutantes resistentes, a menudo atribuido al consumo de quinolonas. Esto está basado en los estudios que demuestran que el uso reciente de ciprofloxacina es un factor de riesgo para el desarrollo de una IU por germen resistente a la misma<sup>(27-29)</sup>. Sin embargo, no siempre se puede establecer una clara correlación entre consumo y resistencia a quinolonas en *E.coli*<sup>(30,31)</sup>. Por otro lado, se ha demostrado la diseminación de grupos clonales de cepas de *E.coli* resistentes a fluoroquinolonas<sup>(32)</sup>, los cuales podrían tener un reservorio en animales o alimentos, o ambos<sup>(33)</sup>. Desconocemos, en ese sentido, la situación en nuestro país ya que no hay estudios que establezcan la clonalidad de las cepas de *E.coli* aisladas de IU-com.

La nitrofurantoína, dada la baja frecuencia de aislamiento de *Proteus* spp. (naturalmente resistente a este agente) y las altas tasas de sensibilidad en aislamientos de *E.coli* en todas las poblaciones analizadas así como su buena actividad sobre cocos grampositivos, podría ser utilizada como tratamiento de primera línea en la cistitis aguda no complicada. Son varios los trabajos que plantean y defienden esta opción terapéutica<sup>(15,34,35)</sup>, así como existe un trabajo clínico controlado que demuestra que el tratamiento de la cistitis aguda no complicada en mujeres, con nitrofurantoína de liberación prolongada por cinco días y con trimetropin-sulfametoxazol por tres días, tiene similar eficacia y efectos adversos<sup>(36)</sup>. Las desventajas de la nitrofurantoína son: a) los altos niveles de resistencia que presentan las enterobacterias diferentes a *E.coli*; b) la necesidad de utilizar tratamiento por 5-7 días (dependiendo de la formulación) para lograr la curación en episodios de cistitis aguda, en comparación a los tres días necesarios en el caso de utilizar quinolonas o trimetropin-sulfametoxazol<sup>(36,37)</sup>; c) no es adecuada para tratar episodios de pielonefritis o IU complicada, o ambas<sup>(37)</sup>; d) los efectos adversos más frecuentemente reportados son: náuseas, vómitos y cefaleas, menos frecuentes con la formulación de liberación prolongada<sup>(37)</sup>; e) está contraindicado su uso en pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina menor a 60 ml/min), embarazo de término y parto, historia previa de colestasis o hipersensibilidad asociada a su uso; f) la posología requiere el uso

de cuatro tomas diarias, con las consiguientes dificultades para el cumplimiento del tratamiento. Esto último puede ser mejorado utilizando la formulación de nitrofurantoína de liberación prolongada (25 mg macrocristales más 75 mg monohidrato) que se dosifica cada 12 horas, lamentablemente no disponible en estos momentos en nuestro país.

## Conclusiones

En nuestro país los agentes etiológicos de IU-com son muy similares a los reportados por otros estudios, siendo *E.coli* el agente más frecuente. La creciente resistencia a fluoroquinolonas en *E.coli* es un importante problema de salud pública en nuestro medio. En mujeres jóvenes con cistitis no complicada demostramos que se puede realizar tratamiento empírico y prescindir de la realización de urocultivo. Para los casos de cistitis aguda no complicada planteamos el tratamiento empírico con nitrofurantoína dados los altos niveles de sensibilidad de *E.coli* a este agente en cualquier grupo de edad. Recomendamos reservar el uso de fluoroquinolonas solo para los casos de pielonefritis no complicadas con el fin de disminuir la presión selectiva causada por el uso indiscriminado de este grupo de antibióticos. En el grupo de IU complicadas y en aquellos pacientes mayores de 60 años la resistencia a ciprofloxacina fue mayor a 20%, lo que nos inhabilita a utilizar este antibiótico como tratamiento empírico. De acuerdo con los datos de sensibilidad in vitro, las cefalosporinas de segunda y tercera generación se presentan como una buena opción para el tratamiento empírico en estos grupos de pacientes, el cual se debería ajustar de acuerdo al resultado del urocultivo.

## Summary

*Introduction:* urinary tract infection (UTI) constitutes the second most frequent infection at the primary health assistance level. Fluoroquinolones are the most widely used empirical therapeutics in our country. In order to establish it right, we need to learn about the antimicrobial sensitivity of the most frequent etiological agents.

*Objetives:* the objectives of the present study were the following: to determine the characteristics of the patients who consulted for community acquired urinary tract infection at the emergency service of the Pasteur Hospital; to learn about its etiology and about the sensitivity profile of the *E.coli* strains isolated in this kind of infection.

*Method:* we conducted a transversal descriptive study where we analysed 313 patients with a urinary tract infection diagnosis: 61 male (19.5%) and 252 female (80.5%); 177 (56.5%) presented upper urinary tract infec-

tion and 159 (50.8) complicated urinary tract infection.

**Results:** *E.coli* was the most frequently found/isolated agent (80%), and it was followed by *S.saprophyticus* (6%) and *Klebsiella* spp (6%). Global sensitivity of *E.coli* to fluoroquinolones was 85%, although a higher resistance rate was found in patients with complicated urinary tract infection or patients that are over 60 years old. Sensitivity to nitrofurantoin was above 97% in all the populations studied.

**Conclusions:** the growing resistance to fluoroquinolones represent a serious public health problem. Therefore, we need to look for different therapeutic options, especially in patients with complicated urinary tract infection or those who are over 60 years old, apart from making a more rational use of antibiotic therapy in non complicated episodes of urinary tract infection.

## Résumé

**Introduction:** l'infection urinaire (IU) constitue la deuxième infection la plus fréquente dans le cadre de l'assistance primaire de santé. Les quinolones fluorées sont la thérapeutique la plus empirique qui soit utilisée chez nous. Pour procéder de manière adéquate, il faut connaître la sensibilité antimicrobienne des agents étiologiques les plus fréquents.

**Objectifs:** déterminer les caractéristiques des patients consultant par IU à origine communautaire au service d'urgence de l'Hôpital Pasteur, connaître leur étiologie ainsi que le profil de sensibilité des souches de *E.coli* isolées dans ce type d'infection.

**Matériel et méthode:** on fit une étude descriptive transversale au cours de laquelle on analyse 313 patients à diagnostic de IU: 61 de sexe masculin (19,5%) et 252 de sexe féminin (80,5%); 177 (56,5%) ont présenté IU haute et 159 (50,8%) IU compliquée.

**Résultats:** l'agent isolé le plus souvent fut *E.coli* (80%) suivi de *S.saprophyticus* (6%) et *Klebsiella* spp (6%). La sensibilité de *E.coli* à ampicilline et triméthoprim-sulfaméthoxazole fut au-dessous de 80% ce qui empêche son emploi comme thérapie empirique. La sensibilité globale de *E.coli* à fluorquinolones fut de 85% quoiqu'une plus haute résistance fut repérée chez des patients avec IU compliquée ou âgés de plus de 60 ans. La sensibilité à nitrofurantoïne s'est placée au-dessus de 97% partout.

**Conclusions:** la croissante résistance à fluorquinolones devient un grave problème de santé publique. Il est donc nécessaire de rechercher des options thérapeutiques différentes, spécialement chez des patients avec IU compliquée et/ou âgés de plus de 60 ans; aussi, un emploi plus rationnel de l'antibiothérapie aux épisodes de IU pas compliquée s'avère primordial.

## Resumo

**Introdução:** a infecção urinária (IU) é segunda infecção mais frequente na atenção primária de saúde. As quinolonas fluoradas são a terapêutica empírica mais utilizada no nosso meio. Para defini-la adequadamente, é necessário conhecer a sensibilidade antimicrobiana dos agentes etiológicos mais frequentes.

**Objetivos:** determinar as características dos pacientes que consultaram por IU de origem comunitária no pronto-socorro do Hospital Pasteur, conhecer a etiologia das mesmas e o perfil de sensibilidade das cepas de *E.coli* isoladas neste tipo de infecção.

**Material e método:** fez-se um estudo descritivo transversal no qual foram analisados 313 pacientes com diagnóstico de IU: 61 de sexo masculino (19,5%) e 252 de sexo feminino (80,5%); 177 (56,5%) apresentaram IU alta e 159 (50,8%) IU complicada.

**Resultados:** o agente mais frequentemente isolado foi a *E.coli* (80%) seguido de: *S.saprophyticus* (6%) e *Klebsiella* spp (6%). A sensibilidade de *E.coli* a ampicilina e trimetropin/sulfametozaxol foi inferior a 80%, o que impede seu uso como tratamento empírico. A sensibilidade global de *E.coli* à fluoroquinolonas foi de 85% embora se tenha comprovado uma maior taxa de resistência em pacientes com IU complicada ou com mais de 60 anos. A sensibilidade à nitrofurantoína foi superior a 97% em todos os grupos estudados.

**Conclusões:** a resistência crescente à fluoroquinolonas é um grave problema de saúde pública. Por essa razão é necessário buscar outras opções terapêuticas, principalmente para pacientes com IU complicada ou com mais de 60 anos, além de fazer um uso mais racional da antibioticoterapia nos episódios de IU não complicada.

## Bibliografia

1. **González CM, Schaeffer AJ.** Treatment of urinary tract infection: what's old, what's new and what works. *World J Urol* 1999; 17(6): 372-82.
2. **Stamm WE, Norrby RS.** Urinary tract infections: disease panorama and challenges. *J Infect Dis* 2001; 183(Suppl 1): S1-4.
3. **Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD.** Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol* 2000; 10(8): 509-15.
4. **Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE.** Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000; 182(4): 1177-82.
5. **Sobel JD, Kaye D.** Urinary tract infections. In: Mandell GR, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 875-901.
6. **Gupta K, Hooton TM, Stamm WE.** Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infection. *Ann Intern Med* 2001;

- 135(1): 41-50.
7. **Nicolle LE.** Epidemiology of urinary tract infection. *Infect Med* 2001; 18: 153-62.
  8. **Facal J.** Infección urinaria. *Carta infectológica* 2006; 6(1): 7-12.
  9. **Kahlmeter G, Menday P, Cars O.** Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52(6): 1005-10.
  10. **Karlowsky JA, Hoban DJ, Decorby MR, Laing NM, Zhanel GG.** Fluoroquinolone-resistant urinary isolates of *Escherichia coli* from outpatients are frequently multidrug resistant: results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-Quinolone Resistance Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(6): 2251-4.
  11. **Karlowsky J, Thornsberry C, Jones M, Sahn D.** Susceptibility of antimicrobial-resistant urinary *Escherichia coli* isolates to fluoroquinolones and nitrofurantoin. *Clin Infect Dis* 2003; 36(2): 183-7.
  12. **Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahn DF.** Trends in antimicrobial Resistance among Urinary Tract Infection Isolates of *Escherichia coli* From Female Outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(8): 2540-5.
  13. **Zhanel GG, Karlowsky JA, Harding GK, Carrie A, Mazzulli T, Low DE, et al.** A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin, and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(4): 1089-92.
  14. **Ti TY, Kumarasinghe G, Taylor MB, Tan SL, Ee A, Chua C, et al.** What is true community-acquired urinary tract infection? Comparison of pathogens identified in urine from routine outpatient specimens and from community clinics in a prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22(4): 242-5.
  15. **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. Infectious Disease Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999; 29(4): 745-58.
  16. **Clinical Laboratory Standard Institute.** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement 2007. CLSI Document M100-S17.
  17. **Andreu A, Planells I, Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios.** Etiología de la infección urinaria adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea: estudio multicéntrico nacional. *Med Clin (Barc)* 2008; 130(13): 481-6.
  18. **Kahlmeter G, ECO.SENS.** An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51(1): 69-76.
  19. **Tabibian JH, Gornbein J, Heidari A, Dien SL, Lau VH, Chahal P, et al.** Uropathogens and host characteristics. *J Clin Microbiol* 2008; 46(12): 3980-6.
  20. **Raz R, Colodner R, Kunin CM.** Who are you-Staphylococcus saprophyticus? *Clin Infect Dis* 2005; 40(6): 896-8.
  21. **Gupta K, Sahn 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(1): 89-94.
  22. **de Mouy D, Fabre R, Cavallo JD, Arzouni JP, Baynat M, Bicart-See A, et al.** Community-acquired urinary tract infections in 15 to 65 years old female patients in France. Susceptibility of *E. coli* according to history: AFORCOPI-BIO network 2003. *Med Mal Infect* 2007; 37(9): 594-8.
  23. **Organización Panamericana de la Salud.** Informe anual de la red de monitoreo/Vigilancia de la resistencia a los antibióticos, 2004. Brasilia: OPS, 2005: 75.
  24. **Pedreira W, Anzalone L, Álvez M, Cafferatta A.** Fosfomicina trometamol: una opción terapéutica válida en infecciones urinarias bajas. *Rev Med Urug* 2003; 19(2): 107-16
  25. **Andrade SS, Sader HS, Jones RN, Pereira AS, Pignatari AC, Gales AC.** Increased resistance to first-line agents among bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Latin America: time for local guidelines? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2006; 101(7): 741-8.
  26. **Pitout JD, Gregson DB, Church DL, Elsayed S, Laupland KB.** Community- wide outbreaks of clonally related CTX-M-14 beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains in the Calgary Health Region. *J Clin Microbiol* 2005; 43(6): 2844-9.
  27. **Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F; Urinary Tract Infection Study Group.** Risk factors for ciprofloxacin resistance among *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(5): 914-8.
  28. **Killgore KM, March KL, Guglielmo BJ.** Risk factors for community-acquired ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* urinary tract infection. *Ann Pharmacother* 2004; 38(7-8): 1148-52.
  29. **Pintos M, Frantchez V, Seija V, Echizarto D, Bravo N.** Risk factors for community-acquired urinary tract infection due to quinolone-resistant enterobacteria. *World Congress of Internal Medicine*, 29. Buenos Aires, 2008.
  30. **Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García-Rey C, Dal-Ré R, García-de-Lomas J; Spanish Surveillance Group for E. coli Urinary Pathogens.** Quinolone resistance in female outpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: age-related differences. *Rev Esp Quimioter* 2007; 20(2): 206-10.
  31. **Smith SP, Manges AR, Riley LW.** Temporal changes in the prevalence of community-acquired antimicrobial-resistant urinary tract infection affected by *Escherichia coli* clonal group composition. *Clin Infect Dis* 2008; 46(5): 689-95
  32. **Cagnacci S, Gualco L, Debbia E, Schito GC, Marchese A.** European emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* clonal groups O25:H4-ST 131 and O15:K52:H1 causing community-acquired uncomplicated cystitis. *J Clin Microbiol* 2008; 46(8): 2605-12.
  33. **Manges AR, Smith SP, Lau BJ, Nuval CJ, Eisenberg JN, Dietrich PS, et al.** Retail meat consumption and the acquisition of antimicrobial resistant *Escherichia coli* causing urinary tract infections: a case-control study. *Foodborne Pathog Dis* 2007; 4(4): 419-31.
  34. **Kashanian J, Hakimian P, Blute M Jr, Wong J, Khanna H, Wise G, et al.** Nitrofurantoin: the return of an old friend in the wake of growing resistance. *BJU Int* 2008; 102(11): 1634-7.
  35. **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(1): 75-80.
  36. **Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE.** Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007; 167(20): 2207-12.
  37. **Hooper DC.** Urinary Tract Agents. Nitrofurantoin and Methenamine. In: Mandell GR, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2009: 423-8.