

RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO BAJO, EN PACIENTES DE CONSULTA EXTERNA EN EL ÁREA DE SALUD PALMARES

Roy Salas Bogantes*
Jairo Sancho Rodríguez*

* Farmacéuticos del Área de Salud Palmares, CCSS.

Correspondencia: Dr. Sancho, Servicio de Farmacia, Área de Salud Palmares, Alajuela. Tel 452-0343 Ext: 218. Correo electrónico: roysalas@costarricense.cr

Manuscrito recibido el 1° de agosto de 2005.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los resultados de los urocultivos según la resistencia bacteriana reportada a los antibióticos más utilizados para el tratamiento de esta infección y comparar con el perfil local documentado con anterioridad (año 2000), en el Área de Salud Palmares.

Metodología: Se recopilaron 902 urocultivos de muestras obtenidas de pacientes atendidos en la consulta médica ambulatoria del Área de Salud Palmares del 5 de enero al 28 de diciembre del 2004, de los cuales 205 resultaron positivos y 174 fueron incluidos en la muestra. Los datos se agruparon por germen y por resultado de la prueba de sensibilidad a antibióticos, se procedió con un análisis descriptivo y luego con un análisis comparativo respecto a la información del año 2000.

Resultados: Respecto a los resultados obtenidos en el año 2000, el porcentaje de resistencia relativa a Amoxicilina de *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* disminuyó (de 92% a 45% y de 100% a 75%, respectivamente); aumentó el de *Proteus mirabilis* (de 31% a 75%) y el de *Klebsiella sp* se mantuvo en 100%. La variación más evidente surgió de la resistencia relativa a Cefalotina por el *P. mirabilis*, pasó de 72% a 33%. Al antiséptico urinario Nitrofurantoina se evidenció un incremento en la resistencia relativa, aunque la *P. aeruginosa* mantiene un 100% de resistencia y para Trimetoprim-Sulfametoxazol se disminuyó de 45% a 22% para *P. mirabilis*. Ciprofloxacina y Gentamicina muestran un perfil similar de resistencia relativa a los 4 agentes etiológicos mencionados, en ambos años.

Conclusiones: Se mantiene *Escherichia coli* como el agente etiológico más común en infecciones de tracto urinario bajo. Se presentaron variaciones significativas en el grado de resistencia relativa a Nitrofurantoina, Amoxicilina, Cefalotina y Trimetoprim-Sulfametoxazol durante el año 2004, en comparación con el 2000. La resistencia de *Escherichia coli* a Cefalotina se mantuvo en valores aceptables.

Palabras clave: Resistencia bacteriana – Antibióticos – Infecciones urinarias.

INTRODUCCIÓN

La mayor parte de las infecciones de las vías urinarias no complicadas se deben a *Escherichia coli* (*E. coli*), alrededor del 80 % (1,2). Otras bacterias aisladas a menudo son *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Serratia sp*, *Proteus sp* y *Providencia sp* (1). Los estafilococos coagulasa negativos, *Staphylococcus saprophyticus*, se han identificado cada vez más, particularmente en mujeres jóvenes (2,3). Las infecciones por especies de *Pseudomonas*, enterococos y *S. aureus* se relacionan con manipulaciones instrumentales de las vías urinarias y *C. trachomatis* está vinculada con el síndrome uretral agudo (1).

Como en otras infecciones de origen bacteriano, la resistencia bacteriana es reconocida y ocurre por varios mecanismos. En el caso del Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX), la resistencia suele deberse a la adquisición de un plásmido que codifica para una reductasa de dihidrofolato alterada (4). Respecto a los aminoglucósidos, como la Gentamicina, una vez que la molécula del fármaco llega al espacio periplásmico bacteriano puede ser alterado por enzimas del microorganismo que fosforilan, adenilan o acetilan grupos hidroxilo o amino específicos (4,5). Con los β -lactámicos (penicilinas y cefalosporinas), el microorganismo puede mostrar resistencia intrínseca por diferencias estructurales en las PBP (proteínas ligadoras de penicilinas), objetivos blanco de tales fármacos (4,6). También puede adquirir resistencia por la generación de PBP de alto peso molecular, con menor afinidad por el antibiótico. Asimismo, se describe el mecanismo de generación de β -lactamasas (4,7). Con las Quinolonas, las mutaciones en los genes que codifican las subunidades de la girasa de DNA parece ser el factor más importante (8,9). La girasa de DNA de *E. coli* está compuesta de dos subunidades A y dos subunidades B, codificadas por los genes *gyrA* y *gyrB*. Las subunidades A que transportan la función de "recorte del cordón" de la girasa, son los sitios de acción de las quinolonas (9).

El objetivo del presente estudio consistió en analizar los resultados de los urocultivos según la resistencia bacteriana reportada a los antibióticos más utilizados en el tratamiento de esta infección y comparar con el perfil local documentado con anterioridad (año 2000), en el Área de Salud Palmares.

PROCEDIMIENTO

Para el presente estudio se analizaron los resultados de los urocultivos realizados del 05 de enero al 28 de diciembre del 2004, en el Servicio de Laboratorio de Microbiología y Química Clínica de la Clínica del Área de Salud Palmares. Durante este período se sembró un total de 902 urocultivos, de los cuales 205 resultaron positivos por distintos agentes bacterianos.

La muestra seleccionada para el estudio correspondió a los urocultivos cuyo resultado fue positivo por alguno de los cuatro agentes más comunes; además, se incluyeron todos aquellos cuyos datos, tanto del paciente como de la respectiva prueba de sensibilidad a los antibióticos, fueron reportados de manera completa (174 en total).

La información se obtuvo de los registros digitales del Servicio de Laboratorio, en el cual se detalla la fecha y número de muestra, los datos del paciente como número de cédula, nombre y lugar de residencia; posteriormente, indica el resultado del cultivo y de la prueba de sensibilidad a los antibióticos.

La Prueba de Sensibilidad utilizada se denomina ATB[®] URS (Bio Mérieux[®] sa), el cual es un antibiograma para enterobacterias de origen urinario; consiste en una galería compuesta por 16 pares de cúpulas: una control, una que no se utiliza y las restantes 14 con dos concentraciones del antibiótico a estudiar. La bacteria se suspende en el medio de cultivo y después es inoculada en la galería. Tras 18-24 horas de incubación, se realiza la lectura visual para evaluar turbidez en aquellos casos donde se presenta resistencia. El resultado obtenido permite clasificar la cepa bacteriana como sensible, intermedio o resistente a una variedad de agentes antibacterianos.

Los resultados de las pruebas de sensibilidad de las cuatro bacterias más comunes fueron tabulados de acuerdo con los tres criterios mencionados: Sensible, Intermedio o Resistente, a cada uno los antibióticos seleccionados, por medio de la hoja electrónica Excel del programa informático Windows XP, versión 2003. Finalmente se obtuvo el porcentaje de resistencia utilizando la fórmula:

$R*100/T$; donde R corresponde al número de casos donde la bacteria estudiada demostró resistencia al antibacteriano y T el número total de casos positivos de ese agente sometidos a la prueba de sensibilidad.

Para este estudio, se seleccionó la información relativa a los resultados de solamente aquellos antibióticos que forman parte de la Lista Oficial de Medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social, y que se encuentran disponibles en el Servicio de Farmacia local.

La información se digitó en una base de datos y fue procesada para mostrar los resultados según un procesamiento estadístico descriptivo inicial. Luego, los resultados actuales se compararon con la información previamente publicada (10), obtenida mediante una metodología similar en el año 2000.

Las abreviaturas utilizadas en las figuras son las siguientes: AMI: Amikacina, AMO: Amoxicilina, CEF: Cefalotina, CIP: Ciprofloxacina, GEN: Gentamicina, NIT: Nitrofurantoína, MP: Trimetoprim-Sulfametoxazol

RESULTADOS

Con base en un total de 902 resultados de análisis de muestras de orina correspondientes a pacientes que presentaron infección urinaria y de las cuales se sospechó origen etiológico bacteriano, se obtuvo 205 resultados positivos (cuadro 1) y se incluyeron 174 urocultivos para el presente estudio; en éstos, se aisló 4 agentes etiológicos fundamentales: *E. coli*, *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*), *Klebsiella sp* y *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*).

La mayoría de pruebas positivas correspondieron a muestras de orina provenientes de mujeres (86 %), lo que resultó en una relación 6:1 de acuerdo al género, en cuanto a la incidencia de infecciones urinarias bacterianas.

Cuadro 1. Distribución de agentes bacterianos identificados mediante urocultivo
Área de Salud Palmares, 2004, (n = 205).

Bacteria	Casos positivos (n)	Porcentaje (%)
<i>Escherichia coli</i>	146	71.2
<i>Klebsiella sp</i>	14	6.8
<i>Proteus mirabilis</i>	9	4.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	2.4
Otros o no reportado	31	15.1
Total	205	100

Para *E. coli*, la mayor resistencia fue para el antiséptico Nitrofurantoína (77 %), seguido de Amoxicilina y TMP-SMX (45 % y 43 %, respectivamente). Mientras para *Klebsiella sp*, destacó la resistencia completa para Amoxicilina (100 %) y un 72 % de resistencia a Cefalotina.

Por otra parte los urocultivos positivos por *P. mirabilis*, mostraron resistencia para Nitrofurantoína y Amoxicilina (78 % y 73%, respectivamente). Mientras que *P. aeruginosa* mostró un perfil de resistencia total para Cefalotina y Nitrofurantoína (100 %) y un 75 % de resistencia para Amoxicilina y TMP-SMX.

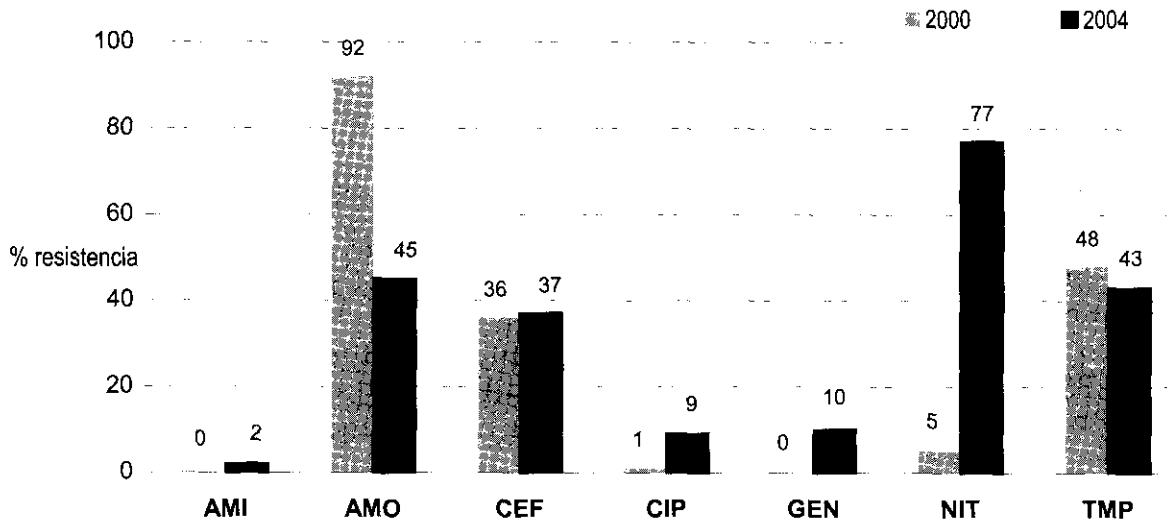
Al comparar con los datos del año 2000, para *E. coli* hubo una mejora en la sensibilidad a Amoxicilina, sin embargo sobresale que para ese año, la resistencia para Nitrofurantoína era casi nula (5 %). Por otra parte, el porcentaje de resistencia a Cefalotina se mantuvo constante en estos dos periodos (figura 1).

Para el caso de *Klebsiella sp* las variaciones en la resistencia relativa no fueron tan significativas, salvo que aumentó la sensibilidad a Nitrofurantoína (figura 2). Mientras que en el caso

de *P. mirabilis* hubo incremento sustancial en la resistencia para Amoxicilina y Nitrofurantoína; sin embargo presentó mejoría en la sensibilidad a TMP-SMX (figura 3).

Finalmente para *P. aeruginosa* se presentó una disminución de la resistencia para Gentamicina, pasó de un 100 % en el año 2000 a un 0 % en el 2004; sin embargo se debe considerar la muestra utilizada para este germen (cuadro 1 y figura 4).

Figura 1. Comparación de la resistencia relativa para *E. coli* según antibiótico y año, aislado en urocultivo. Área de Salud Palmares, 2000 y 2004.



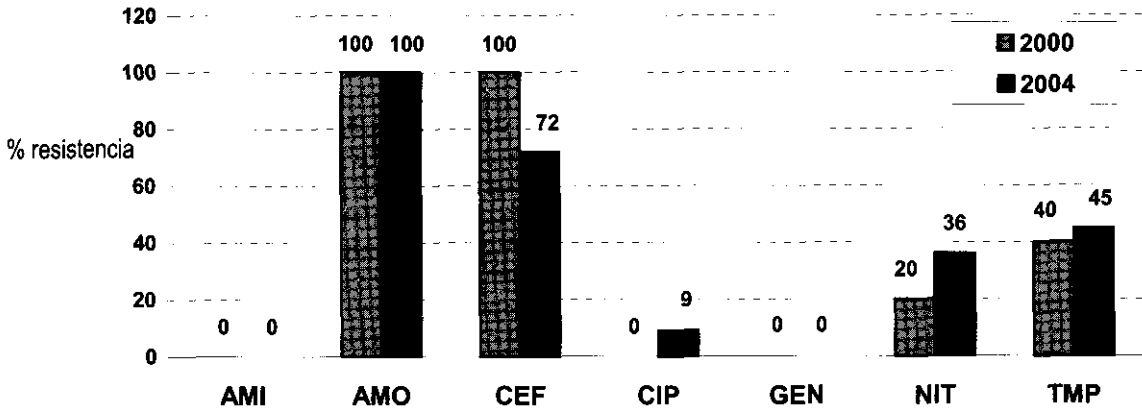
DISCUSIÓN

El estudio consistió en determinar el porcentaje de resistencia a antibióticos para las bacterias aisladas de cultivos urinarios en pacientes ambulatorios y la comparación con un estudio similar realizado previamente (10). Los urocultivos corresponden, mayoritariamente, a pacientes con infecciones urinarias recurrentes o con factores de riesgo, que han presentado fracaso terapéutico antimicrobiano previo.

Del total de pruebas positivas, la relación por género es una proporción 6:1 entre mujeres y hombres, respectivamente; coincidiendo con lo que indica la literatura respecto a la predominancia de las infecciones urinarias en mujeres (1, 2,11). De igual forma el agente etiológico más comúnmente aislado fue *E. coli* (71.2%); porcentaje menor del citado en la mayor parte de la literatura (1,2); sin embargo se mantiene como superior en frecuencia ante cualquier otro microorganismo aislado.

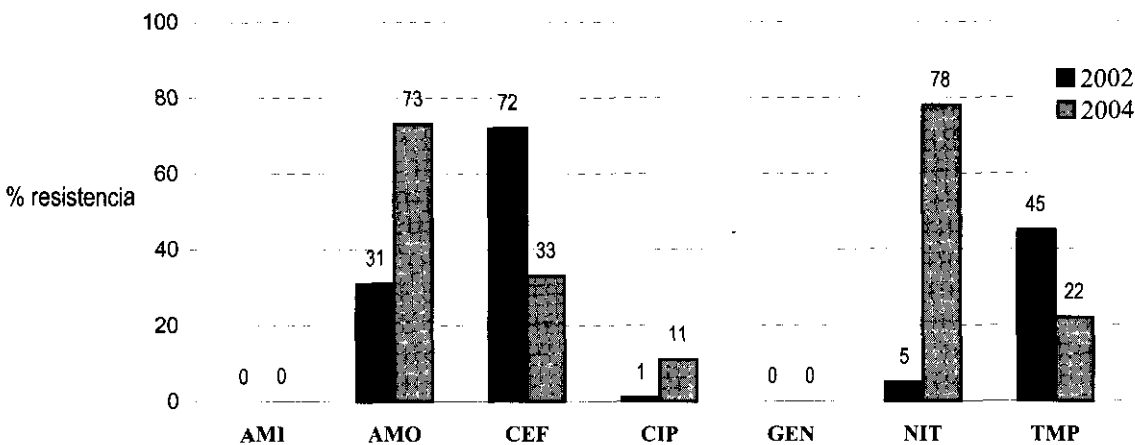
El antiséptico nitrofurantoína es un fármaco utilizado como terapia empírica para tratar infecciones urinarias no complicadas, dado la concentración que alcanza en orina, siendo muy frecuente su prescripción para este tipo de patología por los médicos generales de la Caja Costarricense del Seguro Social. Sin embargo, en este estudio, se pone de manifiesto que los porcentajes de resistencia a este fármaco se han incrementado considerablemente; alarmante el caso particular de *E. coli* (77 %), pues según el estudio del año 2000, la resistencia entonces era apenas un 5 % (10). Lo anterior sugiere que no es aconsejable utilizar Nitrofurantoína como primera opción para tratar infecciones urinarias. Similar aumento en la resistencia contra este antiséptico sufrió *P. mirabilis*, aunque los resultados de este estudio muestran que se acomoda a la escasa sensibilidad hacia el fármaco, reportada en la literatura. (12,13).

Figura 2. Comparación de la resistencia relativa para *Klebsiella* sp según antibiótico y año, aislado en urocultivo. Área de Salud Palmares, 2000 y 2004



Los fármacos Amoxicilina y Cefalexina muestran una buena sensibilidad contra *E. coli*; es interesante señalar que para el primer medicamento, el porcentaje de resistencia disminuyó de un 92% (en el año 2000) a un 45%. Se podría pensar que en esos años disminuyó la prescripción del mismo para tratar ese tipo de infecciones, recuperando sensibilidad contra el citado germen; sin embargo se tendría que realizar un estudio de la antibioticoterapia histórica prescrita para tratar esa patología, con el fin de darle respaldo a esa hipótesis. Se debe señalar que el indicador que se utiliza para evaluar la resistencia a Cefalexina es la Cefalotina, los cuales comparten un mismo nivel generacional en las Cefalosporinas, pero que muestran parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos diferentes (4), por lo que se debe señalar que lo anterior constituye una limitante operativa y afecta la interpretación que se haga de los datos, tanto para el médico al momento de la selección y prescripción de los antibióticos ante un paciente con infección urinaria, como para el estudio actual.

Reporte de resistencia a antibióticos del *Proteus mirabilis* según antibiótico y año, aislado de urocultivo. Clínica Área de Salud de Palmares 2000 y 2004.

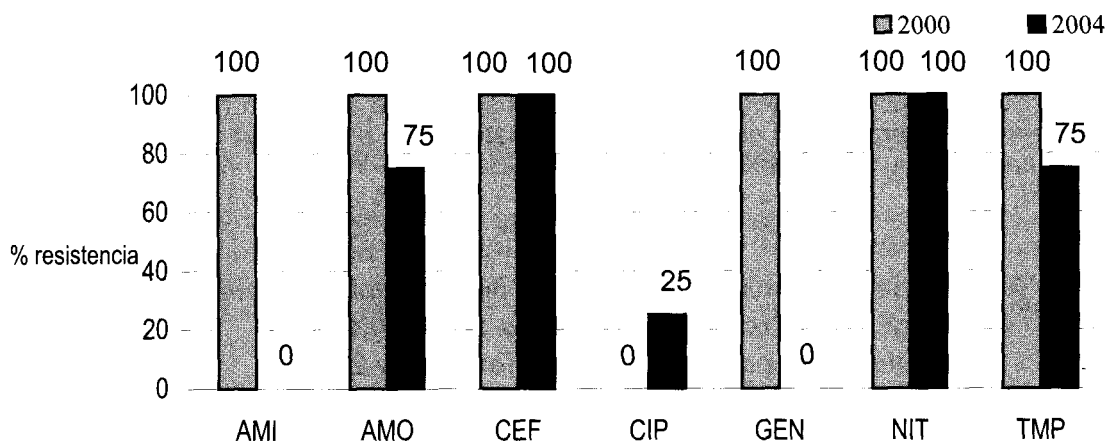


En el caso de sensibilidad de la Gentamicina, los porcentajes de resistencia de estas bacterias se mantienen bajos (casi nulos), por lo que se puede sugerir como un fármaco de primera elección en este tipo de infecciones (14); sin embargo hay que considerar su vía de administración, su intervalo de aplicación y sus efectos secundarios.

El TMP-SMX mantuvo porcentajes de resistencia considerables (excepto para *P. mirabilis*). Para su utilización en el tratamiento empírico de infecciones urinarias no complicadas (intuyendo como agente etiológico *E. coli*) se debe considerar el grado de resistencia a dicho germen y que el mismo no ha variado significativamente.

Por su parte la Ciprofloxacina constituye la mejor alternativa para tratar infecciones urinarias provocadas por *P. aeruginosa* ya que la literatura menciona la cobertura contra ese microorganismo (12); además entre todos los antibióticos disponibles en este nivel de atención de salud, es el que muestra la mejor sensibilidad contra esta bacteria; por otra parte el tamaño de la muestra no permite concluir que la resistencia a este antibiótico vaya en aumento. Se puede añadir que el germen más frecuente en infecciones urinarias es *E. coli* y que el tratamiento empírico para este tipo de patología debe ir dirigido a combatir dicha bacteria Gram Negativa, por lo que entre los antibióticos disponibles, el de primera línea sería la Cefalexina por su porcentaje de resistencia relativa inferior al 40%, aunado a que no hay variación en la resistencia respecto al estudio del año 2000 (10). Procurando reservar la Ciprofloxacina y la Gentamicina a casos donde el antibiograma demuestre resistencia a la citada cefalosporina de primera generación.

Figura 4. Comparación de la resistencia relativa para *P. aeruginosa* según antibiótico y año, aislado en urocultivo. Área de Salud Palmares 2000 y 2004.



Finalmente, con base en los resultados obtenidos en este estudio y la comparación con datos previos, se puede concluir que el agente bacteriano *E. coli*, continúa siendo el más frecuente en la etiología de las infecciones del tracto urinario bajo. Le siguen, en este orden, *Klebsiella sp*, *P. mirabilis* y *P. aeruginosa*. El grado de resistencia de los distintos agentes etiológicos a los agentes antibacterianos varió considerablemente en un período relativamente corto, lo que sugiere la necesidad de hacer cambios de la terapia de manera continua según el comportamiento de los mismos. Los aminoglucósidos constituyen una buena opción en el tratamiento de infecciones de tracto urinario, de acuerdo con el bajo grado de resistencia que presentan los cuatro agentes etiológicos más frecuentes, sin embargo, las regulaciones para su prescripción a nivel de la CCSS, la vía parenteral y los intervalos para su administración, limita su uso como primera alternativa. A pesar de que el grado de resistencia bacteriana para el grupo de antibióticos beta-lactámicos tiende a disminuir, dichos valores todavía se consideran altos; pero al menos la Cefalexina, se puede considerar como buena opción para el tratamiento empírico de infecciones urinarias, considerando que la mayoría de las mismas son producidas por *E. coli*, que presenta menos de 40% de resistencia a dicho fármaco (utilizando como parámetro de referencia la Cefalotina). La ciprofloxacina, puede

considerarse como el fármaco de elección para el tratamiento de infecciones del tracto urinario causadas por *P. aeruginosa*, debido a la comodidad de su vía de administración (oral), el buen espectro de actividad frente a esta bacteria y que la resistencia a la misma no ha variado significativamente, respecto al estudio del año 2000. En cuanto a Nitrofurantoina y TMP-SMX, utilizados de manera frecuente para el tratamiento empírico de infecciones del tracto urinario, se ha alcanzado un grado de resistencia relativa que hace pensar en la necesidad de minimizar su utilización, hasta lograr una disminución de estos valores. Es necesario monitorear periódicamente el comportamiento de los agentes etiológicos frente a los distintos antimicrobianos disponibles, con el fin de establecer terapias adecuadas que minimicen los porcentajes de resistencia bacteriana en la población de esta Área de Salud.

REFERENCIAS

- 1- Larson, E; Ramsey, E.: "Terapéutica Médica". 3ªed, Mc Graw-Hill Interamericana, México, 1999. 115-117.
- 2- Ahya, S; et al.: "The Washington Manual of Medical Therapeutics". 30th ed, Lippincott William & Wilkins, 2001. 309-312.
- 3- Brooks, G; et al.: "Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg". 16ªed, Manual Moderno, México, 1999. 269-277, 284-285.
- 4- Hardman, J; Limbirt, L.: "Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica". 10ªed, Mc Graw-Hill Interamericana, México, 2003. 1195, 1197, 1218, 1240, 1241.
- 5- Mella, S; et al.: Aminoglucósidos-Aminociclitolos: Características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia. Revista Chilena de Infectología, 2004; 21(4): 330-338.
- 6- Chumpitaz, J; et al.: Resistencia bacteriana en infecciones intrahospitalarias de vías urinarias. Revista Peruana de enfermedades infecciosas y tropicales, 2001; 1(4).
- 7- Mella, S; et al.: Propiedades microbiológicas, clasificación y relación estructura-actividad de cefalosporinas e importancia de cefalosporinas de cuarta generación. Revista Chilena de Infectología, 2001; 18(1): 7-19.
- 8- Nodarse, R.: Monitoreo de la resistencia bacteriana in vitro a los antimicrobianos durante cinco años. Revista Cubana de Medicina Militar, 1998; 27(1): 34-38.
- 9- Taléis-Visconti, R; et al. : Mecanismos de resistencia bacteriana a las quinolonas. Revista Española de Quimioterapia, 2002; 15(1).
- 10- Zamora, C; Ortiz, J.: Etiología y resistencia bacteriana en infecciones urinarias bajas de pacientes ambulatorios en el Área de Salud Palmares. Fármacos, 2002; 15(2): 7-13.
- 11- Naber, K.: Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2000; 46: 23-26.
- 12- Gilbert, D; et al.: "The Sanford, Guide to antimicrobial Therapy". 34ª ed, Therapy Inc.,2004. pp. 52-53.
- 13- Lacy, Ch; et al.: "Drug Information Handbook". 11ªed, Lexi-Comp, 2004. pp. 273, 306, 646, 1008.
- 14- Recalde, J.: Terapia empírica de algunas infecciones frecuentes en atención primaria, resistencia bacteriana y selección del tratamiento. Boletín terapéutico Andaluz, 1998; 14 (5).