



UNIVERSIDAD  
DE LA REPUBLICA  
URUGUAY



# “Descripción del perfil de susceptibilidad antibiótica de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos en Uruguay, 2018-2019”

## **Autores:**

María José Acevedo<sup>1,2</sup>  
Sebastián Fernández<sup>1</sup>  
Santiago Hermosilla<sup>1</sup>  
Agustín Inchausti<sup>1,2</sup>  
Juan Kenny<sup>1</sup>

## **Tutores:**

Lucía Araujo<sup>3</sup>, Romina Papa<sup>3</sup>, Rafael Vignoli<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de carrera Doctor en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de la República

<sup>2</sup> Ayudante del Dpto. de Bacteriología y Virología, Facultad de Medicina, Universidad de la República

<sup>3</sup> Asistente del Dpto. de Bacteriología y Virología, Facultad de Medicina, Universidad de la República

<sup>4</sup> Prof. Agregado del Dpto. de Bacteriología y Virología, Facultad de Medicina, Universidad de la República

## ÍNDICE

RESUMEN.....	3
<i>Palabras clave</i> .....	3
ABSTRACT.....	4
<i>Key words</i> .....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	5
Definiciones y clasificación.....	5
Epidemiología.....	6
Características biológicas de <i>Escherichia coli</i> .....	6
Patogenia.....	6
Manifestaciones clínicas.....	6
Diagnóstico.....	7
Tratamiento.....	8
Antibióticos.....	8
Mecanismos de resistencia antibiótica.....	10
Estudio de la susceptibilidad antibiótica.....	11
OBJETIVOS.....	12
Objetivo general.....	12
Objetivos específicos.....	12
METODOLOGÍA.....	13
Población.....	13
Recolección de datos.....	13
Procesamiento de datos.....	14
Aspectos bioéticos.....	15
Recursos necesarios.....	15
RESULTADOS.....	16
Características de la muestra.....	16
Análisis de susceptibilidad antibiótica.....	17
DISCUSIÓN.....	21
Fortalezas y debilidades del trabajo.....	23
CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25
AGRADECIMIENTOS.....	26
ANEXOS.....	27

## RESUMEN

*Introducción.* Las infecciones de tracto urinario son el segundo motivo de consulta infeccioso en el primer nivel de atención, siendo *Escherichia coli* el agente etiológico más frecuente. Objetivo: actualizar datos de susceptibilidad antibiótica a partir de urocultivos provenientes de varios departamentos del país.

*Materiales y métodos.* Estudio de corte transversal. Se examinó el perfil de susceptibilidad antibiótica de *E. coli*, y se lo contrastó con las variables edad, sexo y procedencia de los pacientes.

*Resultados.* Se analizaron 278 aislamientos, entre mayo y octubre de 2019. La distribución por sexos fue de mujeres 83,8% y hombres 16,2%. La mediana de edad fue de 64 años. 13,67% provenían de Montevideo, y 86,33% de 6 departamentos del interior; 65,46% correspondían a policlínica, 21,94% a emergencia, y 7,55% a sala de internación.

Los porcentajes de sensibilidad fueron: ampicilina 41,7%, amoxicilina-ác. clavulánico 85,3%, cefuroxime 87,4%, ceftriaxona 90,6%, ciprofloxacina 73,0%, trimetoprim-sulfametoxazol 67,6%, fosfomicina 98,9% y nitrofurantoína 99,6%. Se halló mayor resistencia antibiótica en mayores de 60 años para cefuroxime ( $p<0,001$ ), ceftriaxona ( $p=0,018$ ) y ciprofloxacina ( $p=0,001$ ). La resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol fue mayor en hombres ( $p=0,003$ ).

*Discusión.* Comparando con estudios previos en nuestro medio se aprecia aumento de la resistencia a cefuroxime, ceftriaxona y ciprofloxacina. Los demás resultados son comparables con estudios internacionales. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre susceptibilidad antibiótica y procedencia de la muestra o servicio.

*Conclusión.* La resistencia a ampicilina, ciprofloxacina y trimetoprim-sulfametoxazol superó el 20%, por lo que no deberían usarse en tratamientos empíricos de ITU en Uruguay. Fosfomicina y nitrofurantoína casi no presentaron resistencia, siendo buenas opciones de tratamiento empírico. En mayores de 60 debe tenerse precaución con cefuroxime y ceftriaxona. Esto debe apoyarse de datos clínicos.

### **Palabras clave**

Infección del tracto urinario, Urocultivo, *Escherichia coli*, Resistencia antibiótica.

## **ABSTRACT**

*Introduction.* Urinary tract infections are the second cause for medical consult at the primary healthcare level, being *Escherichia coli* the main etiological agent. Objective: to update the antibiotic susceptibility data of isolates obtained from urine cultures sourced from multiple cities in Uruguay.

*Material and methods.* Cross-sectional study. Antibiotic susceptibility percentage of *E. coli* was analyzed, and association was tested against age, sex, and patient origin.

*Results.* A total of 278 isolations were analyzed between May and October 2019. Distribution by sex was 83,8% female and 16,2% male. The median age was 64 years. 13,67% of the samples came from the capital, Montevideo, and 86,33% from six other cities. 65,46% were from primary healthcare level, 21,94% from emergency, and 7,55% from inpatient rooms.

Susceptibility percentage of each antibiotic were: ampicillin 41,7%, amoxicillin-clavulanic acid 85,3%, cefuroxime 87,4%, ceftriaxone 90,6%, ciprofloxacin 73,0%, trimethoprim-sulfamethoxazole 67,6%, fosfomycin 98,9% and nitrofurantoin 99,6%. In patients older than 60 years a major antibiotic resistance was reported for cefuroxime ( $p < 0,001$ ), ceftriaxone ( $p = 0,018$ ) and ciprofloxacin ( $p = 0,001$ ). Trimethoprim-sulfamethoxazole resistance was higher in male than female ( $p = 0,003$ ).

*Discussion.* Comparing with previous studies made in our country, an increase in cefuroxime, ceftriaxone and ciprofloxacin resistance was observed. Other results are comparable with international studies. No significant associations were found between antibiotic susceptibility and service or sample origin.

*Conclusion.* Resistance to ampicillin, ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole exceeded 20%, therefore, they should not be used as UTI empirical treatment in Uruguay. Fosfomycin and nitrofurantoin presented almost no resistance, being good empirical treatment options. In patients over 60 years old, cefuroxime and ceftriaxone must be used with caution. These conclusions should be supported by clinical data.

### **Key words**

Urinary tract infection, Urine culture, *Escherichia coli*, Antibiotic resistance.

## **INTRODUCCIÓN**

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son el segundo motivo de consulta por infecciones en el nivel de atención primaria. Poseen una prevalencia variable a lo largo de la vida, teniendo una mayor incidencia en el sexo femenino durante la edad reproductiva, y una distribución más homogénea en los extremos etarios, pasando a ser más frecuente en hombres después de los 60 años debido principalmente a uropatía obstructiva (1). Con respecto a la etiología, el agente infeccioso más comúnmente aislado es *Escherichia coli* en ambos sexos y en todas las edades (2).

El estudio de la susceptibilidad antibiótica es imprescindible para el diseño de pautas de tratamiento empírico. Se ha establecido que la resistencia a un antibiótico no debe superar el 20% para que éste sea una opción en dicho tratamiento (3).

A nivel nacional existen pocos estudios sobre dicha temática que datan de más de 5 años, y que en general, se centran en resultados obtenidos solamente en Montevideo, no incluyéndose en algunos casos antibióticos que se han introducido en las guías de tratamiento empírico actuales como nitrofurantoína o fosfomicina (2,4,5). En vista de esto, el objetivo principal de este trabajo fue realizar un estudio de la susceptibilidad antibiótica a partir de muestras provenientes de varios centros de salud del país, haciendo énfasis en la resistencia a fosfomicina y nitrofurantoína, ambos antibióticos de primera línea en el tratamiento de la cistitis (4–6), que no siempre son testados por los métodos automatizados de susceptibilidad antibiótica, o cuyos valores de susceptibilidad no son confiables (7).

## **MARCO TEÓRICO**

### **Definiciones y clasificación**

La ITU se define como la presencia de microorganismos en sitios normalmente estériles del aparato urinario, con la consiguiente respuesta inflamatoria y desarrollo de síntomas y signos clínicos (1). Se puede clasificar en alta y baja según se encuentre por encima o por debajo de la unión vesicoureteral respectivamente. El término de ITU complicada se utiliza para referirse a aquellas que se desarrollan en pacientes con condiciones subyacentes que aumentan el riesgo de adquirir una ITU, como por ejemplo anomalías anatómicas o funcionales de la vía urinaria, sexo masculino, embarazadas, entre otros. Por otro lado, se hace referencia a ITU no complicada en aquellas que se producen en mujeres jóvenes no embarazadas con tracto urinario funcional y estructuralmente normal (8).

Es importante diferenciar el concepto de infección urinaria con el de otros como bacteriuria, bacteriuria significativa y bacteriuria asintomática. Se habla de bacteriuria cuando se demuestra

la presencia de bacterias en orina; por otro lado, la bacteriuria significativa es aquella que, dentro de un contexto clínico determinado, se correlaciona con una alta probabilidad de no corresponder a contaminación proveniente del tercio distal de la uretra, y por lo tanto ser indicadora de una ITU. La bacteriuria asintomática es aquella situación en la que se demuestra un recuento significativo de bacterias en orina en ausencia de síntomas. Este concepto cobra importancia en situaciones especiales como el embarazo, la enfermedad renal, entre otros. Los conteos que son considerados significativos se mencionan más adelante (8).

### **Epidemiología**

El 95% de las ITU son monomicrobianas (8), el principal agente etiológico es *Escherichia coli* para cualquier edad, sexo, infección comunitaria u hospitalaria y región. Otros agentes etiológicos son *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, y *Proteus mirabilis*. El orden de prevalencia de estos varía dependiendo de la región, la edad del paciente y si la infección es adquirida en comunidad o asociada a los cuidados de la salud. En países europeos como Alemania e Irlanda, estudios muestran que el orden de prevalencia es encabezado por *E. coli*, seguido por *Enterococcus faecalis* y *K. pneumoniae* en tercer lugar (3,9,10). En Uruguay, al igual que en el resto del mundo, el principal causante de ITU es *E. coli* (80%), existiendo una diferencia en el segundo lugar, el cual se encuentra ocupado por *S. saprophyticus* y *Klebsiella* spp. (6% cada uno) (2).

### **Características biológicas de *Escherichia coli***

*E. coli* es un bacilo Gram negativo (BGN) no exigente desde el punto de vista nutricional, aerobio-anaerobio facultativo, oxidasa negativo y fermentador de glucosa que se agrupa dentro de la familia *Enterobacteriaceae* (11). Posee varios patotipos con distintos factores de virulencia, dentro de los cuales *Escherichia coli* uropatógena (UPEC) es el que clásicamente se asocia a las ITU (1).

### **Patogenia**

En cuanto a la patogenia de la infección urinaria, se describen clásicamente tres vías por las que los microorganismos alcanzan el tracto urinario; en orden de prevalencia, estas son la vía ascendente, hematógena y linfática; esta última estaría íntimamente vinculada a la vía ascendente en condiciones de aumento de la presión en la vejiga (8).

### **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la ITU pueden clasificarse en dos síndromes: bajo y alto. El síndrome urinario bajo (SUB) se caracteriza por la presencia de disuria (dificultad o dolor al

orinar), polaquiuria (aumento en la frecuencia miccional), tenesmo vesical (deseo persistente de orinar), y urgencia miccional. Por otro lado, el síndrome urinario alto (SUA) está compuesto por dolor lumbar y fiebre, pudiendo estar acompañado o no de SUB (8).

### **Diagnóstico**

Para el diagnóstico de infección urinaria además de la sospecha clínica, hace falta una confirmación paraclínica que revele la presencia de bacterias en la orina. El diagnóstico de laboratorio de infección urinaria comprende varios estudios, los cuales para efectuarse requieren una muestra de orina que puede obtenerse por múltiples métodos; los más utilizados son: técnica de chorro medio, punción suprapúbica, cateterismo “in and out”, punción de sonda vesical, entre otros (1,8). Es importante destacar que el método seleccionado de recolección dependerá del tipo de paciente. Al igual que para otros estudios microbiológicos, se debe tener en cuenta ciertos aspectos de la etapa preanalítica, como por ejemplo que la muestra provenga del sitio de infección, evitar la contaminación de la misma durante su extracción, que la toma sea antes de la administración de antibióticos, entre otros (8).

Dentro de las pruebas diagnósticas disponibles para el análisis de orina, se encuentran las tirillas reactivas. Dichas tirillas deben ser expuestas a orina obtenida por técnica de chorro medio, de forma tal que no haya falsos positivos por contaminación de la muestra. Dentro de éstas, se pueden encontrar dos indicadores de infección urinaria:

- a. La presencia de esterasas leucocitarias, enzimas que se encuentran presentes en leucocitos, por lo que son indicadores de piuria. Frecuentemente se asocian a infección urinaria, pero pueden aparecer en otros contextos de inflamación.
- b. La presencia de nitritos en orina. Estos compuestos revelan la presencia de cadenas respiratorias anaerobias que utilizan a los nitratos como último aceptor de electrones. La reducción de nitratos a nitritos se encuentra catalizado por la enzima nitratorreductasa, presente en varios grupos bacterianos como las enterobacterias.

La realización simultánea de estos dos tests tiene una alta sensibilidad y especificidad cuando se los compara con un recuento bacteriano de  $1 \times 10^5$  unidades formadoras de colonia (UFC)/ml (1,8).

El *gold standard* para el diagnóstico de infección urinaria es el urocultivo, el cual consiste en un cultivo de orina. La misma debe obtenerse de manera adecuada para evitar la contaminación de la muestra con microbiota de la uretra distal y el periné. Es una técnica cuantitativa ya que permite estimar la cantidad de UFC/ml presentes en la muestra. Esto se obtiene sembrando la muestra de orina en un medio sólido con un ansa calibrada que cargue un volumen conocido (usualmente 10  $\mu$ L). Luego de 18-24hs de incubación a 35-37°C se cuenta el número de UFC presentes en la

placa y se multiplica por el factor de dilución correspondiente al volumen de orina sembrado, para obtener el conteo de UFC/mL (8).

Los conteos considerados significativos dependen principalmente del método por el que se obtuvo la muestra de orina, pero en general se considera bacteriuria significativa a un recuento  $\geq 1 \times 10^5$  UFC/ml con muestra obtenida por técnica de chorro medio, aunque depende de la bibliografía, también se puede considerar como significativo  $1 \times 10^3$  o  $1 \times 10^4$  UFC/ml (8).

## **Tratamiento**

Una vez hecho el diagnóstico de ITU por parte del médico, la administración de antibióticos es fundamental para el tratamiento de dicha patología. La elección del plan antibiótico se basará en aspectos como la clínica, epidemiología local, características del paciente, sitio de infección, y el conocimiento epidemiológico de la sensibilidad a antibióticos de los agentes involucrados entre otros; y, se indica al inicio, en la mayoría de los casos, de forma empírica (1). El tratamiento de las ITU se basa en la administración de antibióticos capaces de cubrir los principales microorganismos causales. Como se mencionó previamente, el tratamiento puede ser dirigido o empírico. En el caso de las ITU no complicadas, los antibióticos de primera línea son fosfomicina, nitrofurantoína, cefuroxime, entre otros. El trimetoprim-sulfametoxazol actualmente se encuentra indicado solo para el primer episodio de ITU no complicada en mujer joven, dado que en los últimos tiempos se ha desarrollado un importante porcentaje de resistencia. Aplicado a las ITU altas, se opta por algunos antibióticos como la ceftriaxona, cefuroxime o ciprofloxacina para el tratamiento empírico. Cabe destacar que en caso de ser necesario debe ajustarse según el informe de susceptibilidad antibiótica (4,5).

## **Antibióticos**

A continuación, se hará una reseña general de antibióticos, sus mecanismos de acción y los principales mecanismos de resistencia en los agentes más frecuentes de ITU.

Los antibióticos son moléculas naturales, semi-sintéticas, o sintéticas que poseen la capacidad de inhibir el crecimiento bacteriano (efecto bacteriostático) o causar la destrucción de las células bacterianas (efecto bactericida). Los mismos poseen diversas características farmacocinéticas y farmacodinámicas y se agrupan en diversas familias según su mecanismo de acción (12).

Con respecto a los mecanismos de acción de los antibióticos, se pueden clasificar según el sitio blanco donde actúan. Dentro de aquellos capaces de inhibir la síntesis de la pared celular se encuentran los betalactámicos, glicopéptidos, polimixinas, fosfomicina, entre otros. Dentro de este grupo se hará hincapié en los betalactámicos y la fosfomicina dada su importancia en este trabajo. Aplicado a los betalactámicos, el sitio blanco de acción consiste en las transpeptidasas o

proteína de unión a la penicilina (PBP) bacterianas. Estas se unen a las moléculas de antibiótico por su similitud estereoquímica con el dipéptido terminal de la cadena de peptidoglicano, lugar de acción de las PBP. De esta manera, se inhibe la última etapa de síntesis de la pared celular, dando como resultado una discontinuidad de la malla de peptidoglicano, provocando un desequilibrio osmótico y posterior lisis celular. Es por este motivo que los betalactámicos poseen un efecto bactericida. Ejemplos de estos antibióticos son ampicilina, cefuroxime y ceftriaxona. Dicha familia de antibióticos es ampliamente utilizada en el tratamiento de diversas infecciones, y posee un importante espectro de acción frente a múltiples microorganismos, como BGN, por lo cual es de gran relevancia realizar un seguimiento de los mecanismos de resistencia que puedan ir surgiendo con el paso del tiempo (13).

Existen algunos betalactámicos que se utilizan en asociación con inhibidores de betalactamasas. Estos agentes poseen la función de unirse de forma irreversible a ciertas betalactamasas inhibiendo su acción hidrolítica, quedando así inactivados, razón por la cual se denominan sustratos suicidas. Algunos ejemplos son el ácido clavulánico asociado a amoxicilina, sulbactam a ampicilina, tazobactam a piperacilina, entre otros. Estos inhibidores no potencian el efecto de los antibióticos a los cuales se asocia, si no que restauran o restablecen su actividad (13).

Por otro lado, la fosfomicina también inhibe la síntesis de la pared, pero en este caso lo hace en etapas iniciales inhibiendo la piruvil transferasa, enzima responsable de sintetizar los precursores del peptidoglicano. De este modo, se produce la destrucción de la célula bacteriana por lisis osmótica (13,14).

Trimetoprim-sulfametoxazol es la asociación de dos antibióticos que actúan inhibiendo la dihidrofolato reductasa y la dihidropteroato sintetasa respectivamente, ambas enzimas de la vía de biosíntesis del ácido fólico. De este modo, inhiben la producción de este metabolito, necesario para la síntesis de ácidos nucleicos. A diferencia de los mamíferos, las bacterias pueden producir su propio ácido fólico pero son incapaces de obtenerlo del medio, por lo que la inhibición de su síntesis produce la muerte celular (8,15).

Otro grupo de antibióticos son aquellos cuyo blanco de acción es la inhibición de la síntesis del ADN en el que se incluye la familia de las quinolonas. Se trata de antibióticos sintéticos cuyo sitio blanco de acción son las topoisomerasas encargadas de la compactación por superenrollamiento del ADN. Dentro de este grupo se encuentra la ciprofloxacina (13).

Por último, la nitrofurantoína ejerce su mecanismo de acción por múltiples vías. A altas concentraciones es convertida por las nitroreductasas bacterianas en un intermediario altamente electrofílico que se une a los ribosomas bacterianos causando la interrupción de la síntesis del ADN, ARN y proteínas del microorganismo. Sin embargo, a concentraciones inferiores es capaz

de inhibir la síntesis de enzimas bacterianas esenciales generando disrupción en el metabolismo. Su uso está limitado para el tratamiento de las ITU y posee buen espectro de acción frente a BGN y también bacterias Gram positivas (14,15).

### **Mecanismos de resistencia antibiótica**

*E. coli*, al igual que otros BGN, puede presentar múltiples mecanismos de resistencia frente a los distintos antibióticos utilizados en el tratamiento de las ITU (13).

Con respecto a la resistencia frente a betalactámicos, los principales mecanismos moleculares son la producción de enzimas hidrolíticas (betalactamasas) las cuales se clasifican desde un punto de vista estructural y funcional. Dentro de ellas se encuentran, por ejemplo, betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) que hidrolizan desde penicilinas hasta cefalosporinas de primera generación (como cefalotina o cefazolina), y betalactamasas de espectro extendido (BLEE) las cuales son capaces de hidrolizar hasta cefalosporinas de tercera (como ceftriaxona), o incluso de cuarta generación (por ejemplo cefepime) dependiendo de la variante enzimática. Otros mecanismos que juegan un papel secundario son los trastornos de permeabilidad y sobreexpresión de bombas de eflujo (13).

Los mecanismos de resistencia descritos para fosfomicina son reducción de la permeabilidad de membrana, alteración del sitio blanco de acción (*murA*, enzima que participa en la síntesis de peptidoglicano), y modificación del antibiótico mediante enzimas (13).

El principal mecanismo molecular frente a trimetoprim-sulfametoxazol es la alteración de sitio blanco a nivel de las enzimas que participan en el ciclo de biosíntesis del ácido fólico (1,8).

La resistencia a quinolonas puede estar dada por alteración del sitio blanco a nivel de las topoisomerasas bacterianas, enmascaramiento del sitio blanco por proteínas del complejo *qnr*, expresión de bombas de eflujo, entre otras (13).

Por último, la resistencia frente a nitrofurantoína se basa en mutaciones en los genes que codifican para las nitrofurano reductasas, las cuales son necesarias para la transformación del profármaco inactivo en el compuesto activo (1,13).

El uso excesivo e inadecuado de antibióticos, tanto en humanos como en animales, y la eliminación de enormes cantidades de restos de antibióticos al medio ambiente derivado de su consumo, han ejercido una fuerte presión de selección, lo cual ha generado el desarrollo y la agrupación de múltiples mecanismos de resistencia (13). Esto implica una limitación en la utilización de varios de los antibióticos empleados para el tratamiento de distintas infecciones, como las del tracto urinario, forzando a elegir otros antibióticos para los cuales los microorganismos no sean resistentes.

## **Estudio de la susceptibilidad antibiótica**

Existen varios métodos de estudio de susceptibilidad antibiótica de una cepa bacteriana, los mismos se clasifican a grandes rasgos en fenotípicos y genotípicos. Los primeros consisten en la observación *in vitro* del comportamiento de las cepas bacterianas frente a distintas concentraciones de antibióticos, mientras que los genotípicos se basan en la búsqueda de genes que codifican mecanismos de resistencia antibiótica. A su vez, los métodos fenotípicos se subdividen en cualitativos y cuantitativos. Los primeros determinan si una cepa es sensible (S), intermedio (I), o resistente (R), siendo uno de los métodos más utilizados el de antibiograma por disco-difusión. Por otro lado, los cuantitativos determinan parámetros como la concentración inhibitoria mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM), y pueden realizarse por varias técnicas como microdilución en caldo, agar dilución, epsilongrama, entre otros (16).

La CIM se define como la mínima concentración de antibiótico capaz de inhibir el crecimiento *in vitro* de un inóculo bacteriano predeterminado en un período de tiempo determinado. Por otro lado, la CBM es la mínima concentración de antibiótico que en un período de tiempo es capaz de inducir la muerte *in vitro* del 99,9% de una población bacteriana previamente estandarizada (16).

Los métodos automatizados permiten llevar a cabo el estudio cuantitativo de la susceptibilidad, por ejemplo, por microdilución en caldo, de forma más rápida y con muchas concentraciones distintas de antibióticos; algunos ejemplos de estos métodos son el VITEK®, Phoenix®, MicroScan®, entre otros (17). No todos los métodos automatizados disponibles en la actualidad buscan susceptibilidad a fosfomicina, y a su vez, dentro de aquellos que sí lo hacen, el resultado que arrojan no siempre es del todo confiable. Por ello, el Protocolo Red Whonet recomienda que para Phoenix y VITEK 2 en caso de que la sensibilidad a fosfomicina resulte I o R se debe volver a testear por disco-difusión (7).

Los resultados de los tests fenotípicos se interpretan de acuerdo a pautas internacionales como las publicadas por el Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) de Estados Unidos o las guías del European Committee On Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar el perfil de susceptibilidad antibiótica de *E. coli* aislados de urocultivos a nivel de múltiples centros públicos y privados del país.

### **Objetivos específicos**

- Analizar los perfiles de susceptibilidad a diferentes antibióticos obtenidos en los informes de los métodos manuales y automatizados utilizados por los diferentes centros.
  
- Determinar la sensibilidad antibiótica a fosfomicina y nitrofurantoína por técnica de disco-difusión.
  
- Comparar los perfiles de susceptibilidad según sexo, grupos etarios, procedencia y servicio de salud.

## **METODOLOGÍA**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal en el que se determinaron y analizaron los perfiles de susceptibilidad antibiótica de aislamientos de *Escherichia coli* obtenidos de muestras de urocultivo provenientes de múltiples centros de salud públicos y privados del país. Cabe destacar que éste es un estudio de vigilancia epidemiológica que se llevó a cabo en el marco de un estudio de resistencia transferible a colistina realizado por el Laboratorio de Resistencia Antibiótica (LRA) del Dpto. de Bacteriología y Virología con financiamiento del fondo María Viñas - Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII): “Resistencias transferibles a polimixinas: estado de emergencia”.

### **Población**

La población a estudiar fueron todos los aislamientos bacterianos de *E. coli*, considerados significativos por el laboratorio de cada centro, recuperados de urocultivos de pacientes mayores a 18 años que consultaron en distintos centros públicos y privados del país, en un período comprendido entre diciembre de 2018 y mayo de 2019. Las muestras con las que se trabajó fueron placas de medio sólido MacConkey lactosa con los microorganismos aislados a partir de los urocultivos.

Los criterios de inclusión fueron todos los urocultivos con bacteriuria significativa monomicrobiana de *E. coli* provenientes de pacientes mayores de 18 años, cuya solicitud quedó a criterio del médico tratante. Se excluyeron las muestras provenientes de pacientes menores de 18 años.

### **Recolección de datos**

La recolección de muestras de orina para urocultivo se realizó en pacientes pertenecientes a distintos centros de salud público y privado del país. Las mismas fueron procesadas rutinariamente por los distintos laboratorios de cada institución y los aislamientos fueron derivados al LRA entre diciembre de 2018 y mayo de 2019. Cada centro envió al Instituto de Higiene los reaislamientos de aquellos urocultivos que mostraron un recuento significativo para *E. coli* recolectados en un período de 15 días desde que fueron contactados.

Los materiales recibidos fueron los reaislamientos provenientes de cada urocultivo, en conjunto con su correspondiente informe de identificación del microorganismo, los resultados del estudio de sensibilidad realizado por cada centro, la edad, sexo, procedencia de la muestra y servicio asistencial. Los datos acompañantes de las muestras recibidas fueron anonimizados antes de ser enviados al Instituto de Higiene.

Dada la heterogeneidad en los informes de estudio de sensibilidad según los distintos métodos manuales o automatizados utilizados por los laboratorios, se procedió a estudiar la sensibilidad a los antibióticos de interés para los que no se disponía de resultado.

Se realizó el estudio de la susceptibilidad antibiótica de las cepas mediante método de Kirby Bauer por disco-difusión en agar Müller Hinton según las indicaciones de EUCAST. Los antibióticos testados fueron ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxime, ceftriaxona, ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol, fosfomicina y nitrofurantoína.

Con respecto a la interpretación de los datos de susceptibilidad de cada cepa, se utilizaron los puntos de corte proporcionados por la guía EUCAST 2019, determinando de esta manera a cada cepa como susceptible (S) o resistente (R) a los antibióticos testados. Es importante destacar que con algunos antibióticos como ciprofloxacina o amoxicilina-ac. clavulánico, cuando el valor de CIM o diámetro del halo de inhibición corresponde según el punto de corte al área de incertidumbre técnica (ATU, por sus siglas en inglés), se decidió adoptar las recomendaciones de EUCAST y se los consideró como “Sensible, cuando se incrementa la exposición” que queda englobado en la categoría susceptible (S). Esto corresponde a una alta probabilidad de éxito terapéutico ya sea porque la exposición al agente está incrementada por ajuste del régimen de dosificación o por su concentración en el lugar de la infección (18).

### **Procesamiento de datos**

Tomando en cuenta que este estudio se enmarca en un proyecto de mayor alcance, el número de muestras superaba ampliamente la capacidad de procesamiento de las mismas en el período de tiempo disponible para el análisis. Por esta razón, de las más de mil muestras del proyecto original (obtenidas mediante muestreo por conveniencia), se resolvió disponer de una cantidad de 278 muestras, las cuales se seleccionaron aleatoriamente buscando mantener la representatividad de las variables a relevar.

La variable principal es el porcentaje de sensibilidad a los antibióticos de primera línea de tratamiento de las ITU baja no complicada y de otros antibióticos adicionales en vistas a la vigilancia epidemiológica de la resistencia. Las variables relevadas en este estudio fueron la edad, sexo, procedencia de la muestra (centro asistencial desde el que fue enviado) y el servicio (policlínica, emergencia o internación).

El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS® (versión 23) y la generación de tablas y gráficos en Excel 365® para Windows® 10. La comparación de las variables se realizó mediante test de Chi Cuadrado o test de Fisher para variables cualitativas, según corresponda, y t de Student para las cuantitativas. Para la comparación de los resultados obtenidos

con los consultados en la bibliografía se realizó un contraste de proporciones. Se consideraron significativos valores  $p$  menores a 0,05 para todos los casos.

### **Aspectos bioéticos**

Los reaislamientos bacterianos llegaron al LRA identificados con un número asignado por el laboratorio clínico de cada centro asistencial, acompañados por datos informativos: edad, sexo, procedencia y servicio, sin datos que permitieran identificar a los pacientes. De este modo las muestras quedaron irreversiblemente anonimizadas.

En ningún momento se tuvo contacto con las muestras de orina de los pacientes. Las muestras con las que se trabajó fueron los reaislamientos en placas con medio sólido de *E. coli* provenientes de dichos urocultivos.

Se prescindió de consentimiento informado ya que el propósito del estudio fue de corte epidemiológico, no trabajando con muestras biológicas ni datos personales que puedan identificar a los sujetos de investigación.

Para garantizar el cumplimiento de la normativa nacional sobre la investigación, y el respeto por los derechos de los sujetos, es que se elevó el protocolo de investigación ante el Comité de Ética de la Investigación de la Facultad de Medicina donde fue aprobado. La investigación contó con la aprobación de todas las instituciones participantes.

### **Recursos necesarios**

Los recursos necesarios para llevar a cabo el proyecto de investigación fueron:

- Instalaciones y materiales brindados por el LRA del Dpto. de Bacteriología y Virología de Facultad de Medicina (UdelAR). Aquí se incluyen los materiales financiados por el proyecto de ANII antes mencionado.
- Recomendaciones de EUCAST para la realización e interpretación de antibiogramas.
- Recursos humanos: los autores del estudio fueron los encargados de llevar a cabo el trabajo de laboratorio con el apoyo del personal del mismo.

## RESULTADOS

### Características de la muestra

En este trabajo, enmarcado en el proyecto “Resistencias transferibles a polimixinas: estado de emergencia”, se analizaron en el período de mayo a octubre de 2019 un total de 278 aislamientos de *E. coli* provenientes de urocultivos.

La distribución por sexos fue de 233 (83,8%) provenientes de mujeres y 45 (16,2%) de hombres. En relación a la edad, se discretizó esta variable en tres rangos etarios:  $\leq 35$ , entre 36 y 60, y  $>60$  años. En el grupo menor o igual a 35 años hubo 43 (15,5%), entre 36 y 60 años se incluyeron 82 (29,5%) y mayores de 60 años 153 (55,0%) muestras (**Tabla 1**).

De los 278 aislamientos, 38 (13,7%) provenían de Montevideo, y 240 (86,3%) del interior del país. Dentro de Montevideo se contó con 17 (6,1%) del Hospital Maciel, 17 (6,1%) del Hospital de Clínicas y 4 (1,4%) del Centro Hospitalario Pereira Rossell (mujeres). Del interior del país se

**Tabla 1** - Distribución de la muestra según variables sexo, rango etario, institución y servicio.

VARIABLE	FRECUENCIA ABSOLUTA (n=278)	FRECUENCIA RELATIVA
<b>Sexo</b>		
Femenino	233	83,8%
Masculino	45	16,2%
<b>Rangos etarios</b>		
Menor o igual de 60 años	125	45,0%
Mayor a 60 años	153	55,0%
<b>Departamento - Institución</b>		
<b>Montevideo</b>		
Hospital de Clínicas	17	6,1%
Hospital Maciel	17	6,1%
Hospital de la Mujer - CHPR	4	1,4%
<b>Maldonado</b>		
Sanatorio Cantegril	48	17,3%
Sanatorio Mautone	14	5,0%
<b>Canelones - COMECA</b>		
	57	20,5%
<b>Colonia - CAMEC</b>		
	56	20,1%
<b>Soriano - CAMS</b>		
	14	5,0%
<b>Durazno - CAMEDUR</b>		
	33	11,9%
<b>Salto – SMQS</b>		
	18	6,5%
<b>Servicio</b>		
Emergencia	61	21,9%
Internación	21	7,6%
Policlínica	182	65,5%
Sin dato	14	5,0%

contó con 56 (20,1%) muestras de Colonia; 33 (11,9%) de Durazno; 14 (5,0%) de Soriano; 57 (20,5%) de Canelones; 18 (6,5%) de Salto; y 62 (22,3%) provenían de Maldonado, de las cuales, 48 (17,3%) eran provenientes de Sanatorio Cantegril y 14 (5,0%) del Sanatorio Mautone (**Tabla 1**).

Con respecto al servicio de donde provenía la muestra, 182 (65,5%) correspondían a policlínica, 61 (21,9%) a emergencia, y 21 (7,6%) de sala de internación; en 14 aislamientos no se contó con este dato (**Tabla 1**).

En la **Tabla 2** se pueden apreciar las medidas de resumen de la variable edad, y su correlación con el sexo. La mediana de edad global fue 64 años; en el caso de las mujeres fue de 63 años, mientras que para los hombres

fue de 71 años. La media de edad en las muestras provenientes de mujeres (59,40 años) fue significativamente diferente a la de hombres (66,98 años) con un valor p de 0,025.

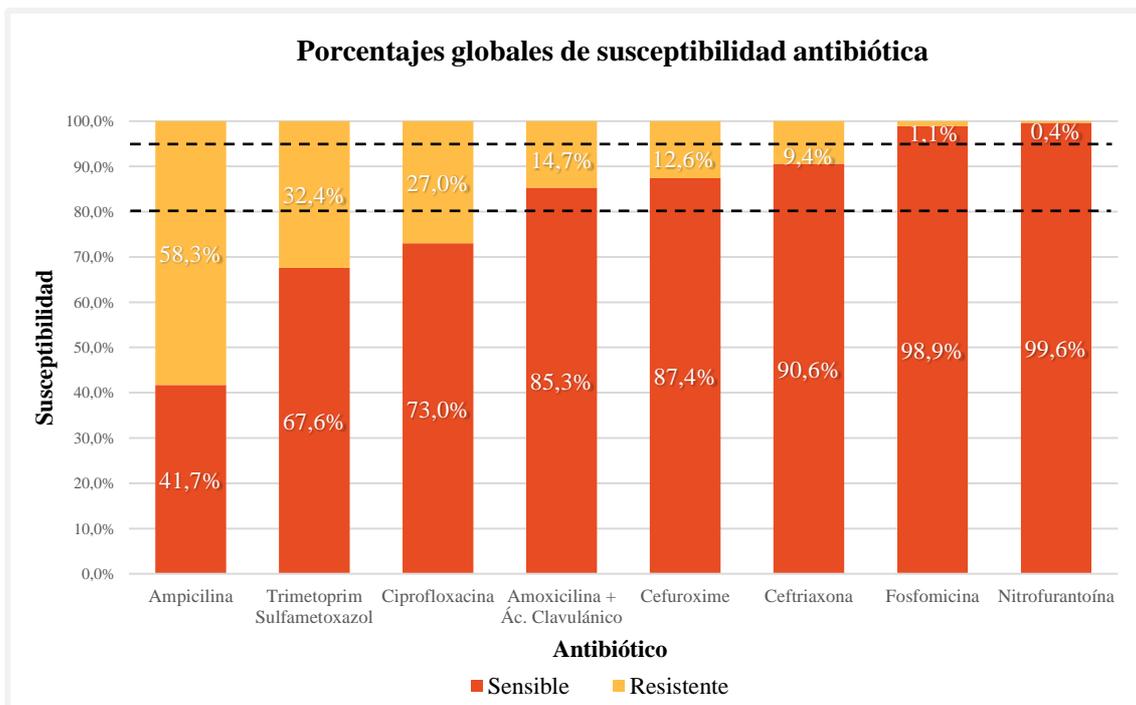
**Tabla 2** - Distribución de la edad según sexo.

	Rango	Mediana	Media ± DE	Media del error estándar	Valor p
<b>Edad</b>					
Femenino (n=233)	18-97	63,00	59,40 ± 21,61	1,415	0,025*
Masculino (n=45)	27-87	71,00	66,98 ± 14,78	2,204	
Total	18-97	64,00	60,63 ± 20,82		

### Análisis de susceptibilidad antibiótica

Para el análisis de la susceptibilidad a cada uno de los antibióticos probados se utilizaron los siguientes criterios: aquellos con un porcentaje menor al 80% corresponden a baja sensibilidad, los comprendidos entre 81 y 95% a sensibilidad adecuada, y aquellos que superan el 95% se catalogan como antibióticos con sensibilidad óptima.

A nivel global (**Figura 1**) se encontró un grupo de antibióticos que presentaba baja sensibilidad, estos son: ampicilina (41,7%), ciprofloxacina (73,0%) y trimetoprim-sulfametoxazol (67,6%). Por otro lado, amoxicilina-ác. clavulánico, cefuroxime y ceftriaxona presentaron una sensibilidad adecuada, de 85,3%, 87,4% y 90,6% respectivamente. Por último, destacamos dos antibióticos que prácticamente no mostraron resistencia: fosfomicina con un 98,9% y nitrofurantoína un 99,6%, por lo que poseen una sensibilidad óptima.

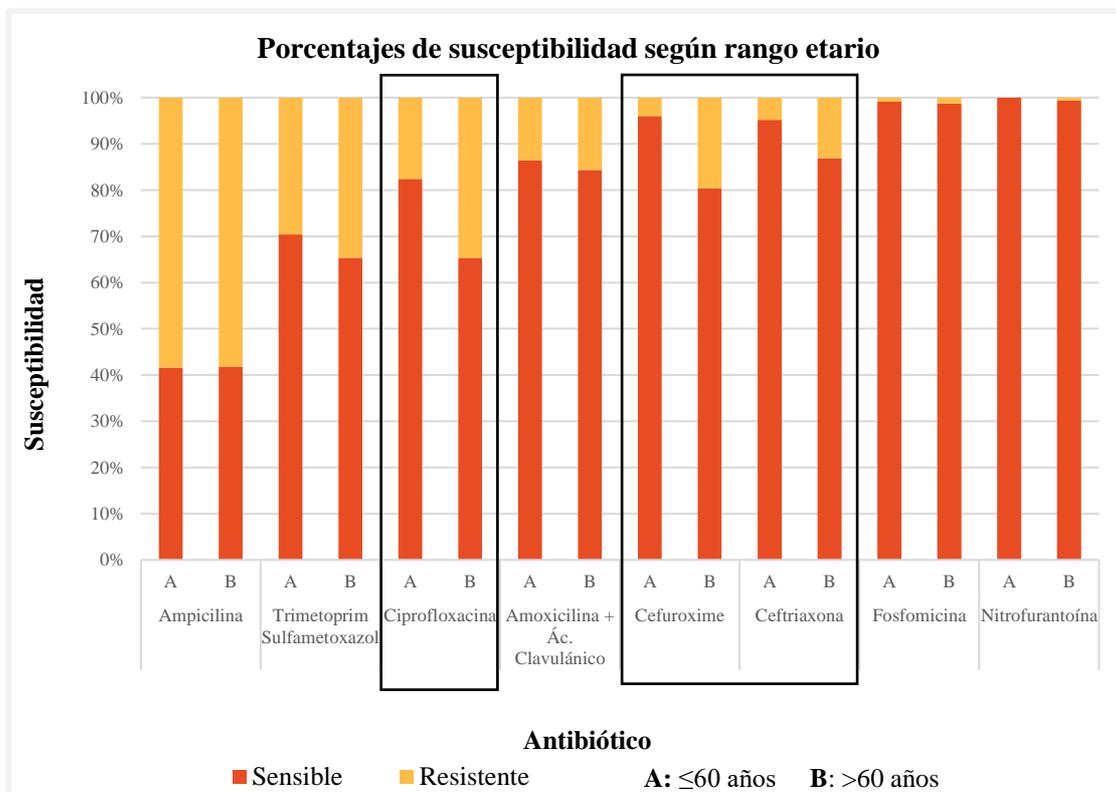


**Figura 1** - Susceptibilidad global para cada antibiótico.

A la hora de contrastar la susceptibilidad antibiótica con las demás variables, se optó por discretizar la variable edad en dos grupos: menores de 60 años y mayor o igual 60 años. Se analizó la asociación entre dichos rangos etarios y la sensibilidad para cada uno de los antibióticos y se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos etarios para cefuroxime ( $p < 0,001$ ), ceftriaxona ( $p=0,018$ ) y ciprofloxacina ( $p=0,001$ ) (**Tabla 3** y **Figura 2**).

**Tabla 3** - Distribución de sensibilidad antibiótica según rango etario

Antibiótico	Sensibilidad $\leq 60$ años (n=125)	Sensibilidad $> 60$ años (n=153)	Valor p
Ampicilina	52 (41,6%)	64 (41,8%)	0,969
Amoxicilina + Ác. Clavulánico	108 (86,4%)	129 (84,3%)	0,626
Cefuroxime	120 (96,0%)	123 (80,4%)	0,000*
Ceftriaxona	119 (95,2%)	133 (86,9%)	0,018*
Fosfomicina	124 (99,2%)	151 (98,7%)	0,684
Ciprofloxacina	103 (82,4%)	100 (65,4%)	0,001*
Trimetoprim Sulfametoxazol	88 (70,4%)	100 (65,4%)	0,404
Nitrofurantoína	125 (100%)	152 (99,3%)	0,365



**Figura 2** - Susceptibilidad antibiótica comparada según rango etario.

En cuanto al sexo y la sensibilidad antibiótica, se observó una asociación estadísticamente significativa únicamente para trimetoprim-sulfametoxazol, siendo mayor la resistencia en hombres ( $p = 0,003$ ) (**Tabla 4**).

**Tabla 4** - Distribución de sensibilidad antibiótica según sexo.

Antibiótico	Sensibilidad en mujeres (n=233)	Sensibilidad en hombres (n=45)	Valor p
Ampicilina	102 (43,8%)	14 (31,1%)	0,115
Amoxicilina + Ác. Clavulánico	201 (86,3%)	36 (80,0%)	0,278
Cefuroxime	202 (86,7%)	41 (91,1%)	0,414
Ceftriaxona	209 (89,7%)	43 (95,6%)	0,217
Fosfomicina	230 (98,7%)	45 (100%)	1,000
Ciprofloxacina	170 (73,0%)	33 (73,3%)	0,959
Trimetoprim Sulfametoxazol	166 (71,2%)	22 (48,9%)	0,003*
Nitrofurantoína	233 (100%)	44 (97,8%)	0,162

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la sensibilidad para los distintos antibióticos y los centros asistenciales agrupados por departamentos (**Tabla 5**).

**Tabla 5** - Distribución de sensibilidad antibiótica según departamento.

Antibiótico	Sensibilidad en Montevideo (n=38)	Sensibilidad en Maldonado (n=62)	Sensibilidad en Canelones (n=57)	Sensibilidad en Colonia (n=56)	Sensibilidad en Soriano (n=14)	Sensibilidad en Durazno (n=33)	Sensibilidad en Salto (n=18)	Valor p
Ampicilina	11 (28,9%)	33 (53,2%)	19 (33,3%)	25 (44,6%)	5 (35,7%)	16 (48,5%)	7 (38,9%)	0,194
Amoxicilina + Ác. Clavulánico	35 (92,1%)	54 (87,1%)	43 (75,4%)	50 (89,3%)	13 (92,9%)	26 (78,8%)	16 (88,9%)	0,197
Cefuroxime	37 (97,4%)	56 (90,3%)	47 (82,5%)	46 (82,1%)	13 (92,9%)	27 (81,8%)	17 (94,4%)	0,191
Ceftriaxona	37 (97,4%)	59 (95,2%)	50 (87,7%)	46 (82,1%)	13 (92,9%)	30 (90,9%)	17 (94,4%)	0,160
Fosfomicina	38 (100%)	61 (98,4%)	57 (100%)	55 (98,2%)	13 (92,9%)	33 (100%)	18 (100%)	0,336
Ciprofloxacina	26 (68,4%)	42 (67,7%)	40 (70,2%)	45 (80,4%)	12 (85,7%)	23 (69,7%)	15 (83,3%)	0,500
Trimetoprim Sulfametoxazol	23 (60,5%)	43 (69,4%)	42 (73,7%)	34 (60,7%)	10 (71,4%)	23 (69,7%)	13 (72,2%)	0,748
Nitrofurantoína	38 (100%)	62 (100%)	57 (100%)	55 (98,2%)	14 (100%)	33 (100%)	18 (100%)	0,680

Tampoco se encontró asociación significativa entre la susceptibilidad a los antibióticos y el servicio (policlínica, emergencia o internación) de donde procedía la muestra (**Tabla 6**).

**Tabla 6** - Distribución de sensibilidad antibiótica según servicio.

Antibiótico	Sensibilidad en emergencia (n=61)	Sensibilidad en internación (n=21)	Sensibilidad en policlínica (n=182)	Valor p
Ampicilina	28 (45,9%)	6 (28,6%)	75 (41,2%)	0,380
Amoxicilina + Ác. Clavulánico	53 (86,9%)	20 (95,2%)	151 (83,0%)	0,292
Cefuroxime	56 (91,8%)	19 (90,5%)	154 (84,6%)	0,312
Ceftriaxona	57 (93,4%)	19 (90,5%)	162 (89,0%)	0,603
Fosfomicina	59 (96,7%)	21 (100%)	181 (99,5%)	0,193
Ciprofloxacina	48 (78,7%)	15 (71,4%)	133 (73,1%)	0,655
Trimetoprim Sulfametoxazol	43 (70,5%)	12 (57,1%)	125 (68,7%)	0,509
Nitrofurantoína	61 (100%)	21 (100%)	181 (99,5%)	0,798

Por último, se agrupó a todos los departamentos del interior con el objetivo de compararlos con Montevideo, y se buscó correlación entre estos grupos y la sensibilidad antibiótica. Es importante destacar que esta misma comparación, en el presente estudio, corresponde además al contraste entre centros públicos y privados. No se encontró asociación estadísticamente significativa para ningún antibiótico (**Tabla 7**).

**Tabla 7** - Distribución de sensibilidad antibiótica según Montevideo/Público - Interior/Privado

Antibiótico	Sensibilidad en Montevideo/Público (n=38)	Sensibilidad en Interior/Privado (n=240)	Valor p
Ampicilina	11 (28,9%)	105 (43,8%)	0,086
Amoxicilina + Ác. Clavulánico	35 (92,1%)	202 (84,2%)	0,200
Cefuroxime	37 (97,4%)	206 (85,8%)	0,061
Ceftriaxona	37 (97,4%)	215 (89,6%)	0,224
Fosfomicina	38 (100%)	237 (98,8%)	1,000
Ciprofloxacina	26 (68,4%)	177 (73,8%)	0,492
Trimetoprim Sulfametoxazol	23 (60,5%)	165 (68,8%)	0,314
Nitrofurantoína	38 (100%)	239 (99,6%)	1,000

## DISCUSIÓN

Las ITU son unas de las infecciones más frecuentes en la práctica clínica diaria, en donde para realizar un correcto tratamiento antimicrobiano empírico es fundamental conocer el perfil de susceptibilidad de los microorganismos más frecuentes a nivel local (1). Este trabajo estudió dicha variable a nivel nacional, abarcando varios departamentos del país.

En cuanto a la población, se demostró un amplio predominio del sexo femenino (83,80%) por sobre el masculino (16,20%), lo cual coincide con lo descrito clásicamente para las ITU (1), y con los estudios realizados previamente en nuestro país (2).

La mediana de edad en nuestro grupo fue de 64 años, lo que refleja la prevalencia de ITU en edades avanzadas. Este es un punto de interés en lo que respecta a resistencia antibiótica, ya que se encuentra descrito en nuestro medio un aumento de la misma a edades más avanzadas (2).

A la hora de comparar los resultados de sensibilidad con otros estudios es importante destacar que los puntos de corte para la interpretación de la susceptibilidad antibiótica pueden haber tenido variaciones en los últimos años. Tal es el caso de los puntos de corte de interpretación de EUCAST para fluoroquinolonas, los cuales fueron actualizados en las guías 2016 (19). En caso de hallarse diferencias, las mismas pueden deberse a cambios en los niveles de resistencia antibiótica o a la modificación de estos puntos de corte. También es importante resaltar que todas las comparaciones llevadas a cabo fueron realizadas teniendo en cuenta únicamente los porcentajes de susceptibilidad a cada antibiótico, sin considerar las metodologías de cada estudio.

Se realizó una comparación entre los resultados de este estudio con los de otros trabajos; a continuación, se expone la misma acompañada del valor p correspondiente al contraste de proporciones (estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ ).

De los antibióticos testados, tres de ellos presentaron una resistencia mayor al 20% para *E. coli*, estos son: ampicilina (58,3%), trimetoprim sulfametoxazol (32,4%) y ciprofloxacina (27,0%). Estos resultados coinciden con algunos de los consultados en la búsqueda bibliográfica. Tal es el caso del trabajo de Seija *et al.*, realizado a nivel nacional en 2014, donde la resistencia a ampicilina fue de 52,7% ( $p=0,150$ ) (20). Sin embargo, en un estudio europeo realizado por Kresken *et al.* en 2015, se reportó 21,4% de resistencia para trimetoprim sulfametoxazol, menor al valor hallado en este trabajo ( $p=0,001$ ) (21). Los valores de resistencia obtenidos para ciprofloxacina fueron similares a los consultados en bibliografía internacional (Kresken *et al.* 23,4% [ $p=0,262$ ] y Wellington *et al.* de Brasil 28,9% [ $p=0,509$ ]), lo cual difiere de resultados previamente reportados en nuestro medio por Seija *et al.* de 13,6% ( $p < 0,001$ ) (20–22). Es relevante destacar que, a diferencia de los antecedentes nacionales, los resultados del presente trabajo para ciprofloxacina

superan el 20% de resistencia, datos con primordial implicancia en la selección de antibioticoterapia empírica.

Se reportaron cinco antibióticos con una resistencia menor al 20%: amoxicilina + ác. clavulánico (14,7%), cefuroxime (12,6%), ceftriaxona (9,4%), fosfomicina (1,1%), y nitrofurantoína (0,4%), los cuales se compararon con los valores consultados en la bibliografía. Para empezar, se encuentra una diferencia en los resultados obtenidos por Kresken *et al.*, en donde se evidenció una resistencia mayor para amoxicilina + ác. clavulánico, del 28,1% ( $p < 0,001$ ); mientras que un trabajo mexicano de 2009 efectuado por Guajardo-Lara *et al.* arrojó resultados similares al presente estudio, con una resistencia de 13,9% ( $p = 0,830$ ). Para cefuroxime y ceftriaxona, Seija *et al.* informa respectivamente una menor resistencia, siendo de 2,1% y 1,4% (ambos  $p < 0,001$ ). En cuanto a la fosfomicina, Kresken *et al.* reporta 1,3% en Europa, mientras que en un estudio realizado en EEUU Hirsch *et al.* encontró un 3,1% de resistencia, consistente con lo hallado en este trabajo ( $p = 0,787$  y  $p = 0,091$  respectivamente). Finalmente, para nitrofurantoína, Seija *et al.* informa una resistencia de 2,1%, y Kresken *et al.* de 0,4%, similares a lo hallado ( $p = 0,057$  y  $p = 0,976$ ); por otra parte, Hirsch *et al.* (10,5%), Wellington *et al.* (6,0%) y Guajardo-Lara *et al.* (13,2%) obtuvieron resultados estadísticamente superiores a lo hallado en este trabajo ( $p < 0,001$  para todos) (20–23). El hecho de que en este estudio la nitrofurantoína haya resultado el antibiótico con menor resistencia entre los agentes testeados es consistente con lo hallado por Kresken *et al.* y Wellington *et al.* (21,22).

Se puede apreciar una tabla comparativa de los distintos estudios consultados adjunta en los anexos (**Anexo 1**).

En cuanto a los cruces de variables realizados, se evidenció mayor resistencia, estadísticamente significativa, en el grupo de mayores de 60 años a cefuroxime, ceftriaxona y ciprofloxacina. El estudio realizado por Seija *et al.* en 2010 muestra los mismos resultados para ciprofloxacina, no así para ceftriaxona y cefuroxime (2). Kresken *et al.* incluye solamente a mujeres en su análisis, y plantea más rangos etarios, dificultando la comparación, igualmente se destaca mayor resistencia a ciprofloxacina y trimetoprim-sulfametoxazol en la categoría “mayores de 65 años” (21). En el estudio dirigido por Guajardo-Lara *et al.*, se utilizó un punto de corte de 50 años, en el mismo se demostró una significancia para ciprofloxacina y cefuroxime, pero no para ceftriaxona (23). En conjunto, se ve que mayores niveles de resistencia para ciprofloxacina en función de la edad han sido reportados numerosas veces. Cabe resaltar la significancia hallada para ceftriaxona en función del rango etario, algo que no se observó en la literatura consultada y que puede ser tomado como novedoso.

Contrastando el sexo con la susceptibilidad antibiótica, se halló una resistencia significativamente mayor en los hombres para el trimetoprim-sulfametoxazol. De la bibliografía consultada destacamos el estudio realizado en Uruguay por Seija *et al.* en 2010, donde el contraste de resistencias entre hombres y mujeres no resultó en asociaciones significativas (2).

No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre susceptibilidad antibiótica y procedencia de la muestra o servicio. Estos aspectos cobran relevancia dado que no existe bibliografía hasta el momento que los describa. Además, se llevó a cabo un contraste entre la susceptibilidad antibiótica en Montevideo contra el interior, el cual tampoco mostró una diferencia significativa para ningún antibiótico. Vale destacar que esta comparación también sirve para determinar diferencia entre público y privado, dado que todos los centros estudiados de Montevideo fueron del ámbito público, mientras que los del interior pertenecían al privado. La falta de diferencia estadísticamente significativa puede deberse al tamaño de la muestra, fundamentalmente la diferencia entre Montevideo (n=38) y el interior (n=240).

### **Fortalezas y debilidades del trabajo**

Dentro de las fortalezas del trabajo cabe resaltar la actualización respecto a los porcentajes de sensibilidad para los antibióticos de primera línea recomendada para ITU a nivel nacional, ya que los últimos trabajos que hablan al respecto datan de más de 5 años. Además, es de los primeros trabajos que involucran muestras de varios centros asistenciales del país y, a su vez, incluye tanto instituciones públicas como privadas.

Por otro lado, una de las grandes debilidades del estudio es que no incluye ningún dato clínico de los pacientes, por lo que no se puede discernir entre bacteriuria asintomática o infección urinaria, y a su vez, si se trata de alta o baja, o si es complicada o no complicada. Esto genera que los resultados obtenidos no puedan extrapolarse para las diferentes condiciones clínicas, brindando en cambio, un panorama general respecto a la susceptibilidad antibiótica.

Otra debilidad importante es que, por motivos metodológicos, se trabajó únicamente con urocultivos positivos para *E. coli*, lo cual limita el estudio de la susceptibilidad solo para este microorganismo, si bien como se mencionó anteriormente, es el principal agente etiológico de ITU.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Se trata de un estudio de corte transversal que recoge datos de susceptibilidad a los antibióticos de primera línea para el tratamiento de infección urinaria en *E. coli* obtenida de urocultivos provenientes de múltiples centros asistenciales de la capital e interior del país, cuya principal importancia radica en la actualización de estos datos a nivel nacional.

Se detectó un grupo de antibióticos que presentaron alto porcentaje de resistencia: ampicilina (58,3%), ciprofloxacina (27,0%) y trimetoprim-sulfametoxazol (32,4%). Dado que los tres superan el 20% de resistencia, se trata de antibióticos que no deberían usarse para el tratamiento empírico de la ITU en Uruguay. Trimetoprim-sulfametoxazol, es un antibiótico que actualmente en el país solo se recomienda para el primer episodio de ITU no complicada (4). La falta de datos clínicos en el presente estudio imposibilita realizar conclusiones al respecto.

Por otro lado, fosfomicina y nitrofurantoína presentaron muy altos valores de sensibilidad, (98,9%) y (99,6%) respectivamente, lo cual los cataloga como muy buenas opciones terapéuticas empíricas.

Hay un grupo de antibióticos cuyo porcentaje de resistencia resultó menor a 20% pero no muestra valores tan bajos como nitrofurantoína y fosfomicina. La posibilidad de usarlos como tratamiento empírico y en qué casos debería estar sujeto a un estudio más minucioso que incluyera datos clínicos y detallara los perfiles de susceptibilidad según la entidad clínica.

Un caso particular fue el de cefuroxime y ceftriaxona, antibióticos cuya resistencia global fue menor al 20% pero que cuando se compara según rangos etarios, la resistencia se encuentra aumentada en el grupo de mayores a 60 años. De esto se concluye que podrían ser antibióticos utilizables en el tratamiento empírico de la ITU teniendo esta precaución en pacientes mayores de 60 años. Este dato es fundamental corroborarlo en estudios con datos clínicos y ver si se mantiene para casos de ITU.

Comparando los resultados obtenidos con el trabajo de Seija *et al.* se observa un aumento de los niveles de resistencia a cefuroxime y ceftriaxona, manteniéndose estables para los otros antibióticos estudiados (20).

Es importante resaltar que, en vistas al futuro, se debe realizar una vigilancia epidemiológica que abarque muchos más centros del país, a modo de tener muestras más numerosas y más representativas, que permitan evidenciar asociaciones que este trabajo pueda estar pasando por alto. Además, es sustancial que dicha vigilancia sea una continua a nivel nacional en vistas al diseño de pautas de tratamiento empírico, resistencia antibiótica y sus consecuencias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Matera A, Parada M, Torres M, Machado V, Robino L. Infección urinaria. In: Temas de Bacteriología y Virología Médica. 2008. p. 1–9.
2. Seija V, Frantchez V, Pintos M, Bataglino MN, Torales M, Díaz Á, et al. Etiología de la infección urinaria de adquisición comunitaria y perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* a los principales agentes antimicrobianos. *Rev Médica del Uruguay* [Internet]. 2010;26(1):14–24. Available from: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902010000100003&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v26n1/v26n1a03.pdf](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902010000100003&lang=pt%0Ahttp://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v26n1/v26n1a03.pdf)
3. Seitz M, Stief C, Waidelich R. Local epidemiology and resistance profiles in acute uncomplicated cystitis (AUC) in women: A prospective cohort study in an urban urological ambulatory setting. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):1–5.
4. Hospital de clínicas. Flujograma Infección del tracto urinario. PROA. 2018;
5. Medina J, Domenech D, Silvariño R, Machiavello D. FEMI Guía 2014 Tratamiento Antibiótico Ambulatorio en Adultos. 2014;
6. Colgan R, Miller LG, Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Moran GJ, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women : A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. 2011;52:103–20.
7. Whonet R. PROTOCOLO DE TRABAJO RED WHONET ARGENTINA [Internet]. XVII Taller WHONET-Argentina. Rosario - Argentina; 2016. Available from: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2014/10/Protocolo-WHONET-consensuado-2017-final.pdf>
8. Sobel JD, Kaye D. Urinary Tract Infections. In: Principles and Practice of Infectious Disease. 7th ed. 2010. p. 957–85.
9. Schmiemann G, Gágyor I, Hummers-pradier E, Bleidorn J. Resistance profiles of urinary tract infections in general practice - an observational study. 2012;
10. Manecksha IMCRP, Ahmad EMS, Flynn FOKR. An 11-year analysis of the prevalent uropathogens and the changing pattern of *Escherichia coli* antibiotic resistance in 38 , 530 community urinary tract infections , Dublin 1999 – 2009. 2013;81–9.
11. Schelotto F, Alcorta G. Principales grupos de bacilos gram negativos no exigentes. In: Temas de Bacteriología y Virología Médica. 2008. p. 369–94.
12. Bado I, Cordeiro N, García V, Robino L, Seija V, Vignoli R. Principales grupos de antibióticos. In: Temas de Bacteriología y Virología Médica. 2008. p. 725–50.
13. Gales A, Vignoli R. Mecanismos de resistencia a antibióticos. 2016;1–176.
14. Gardiner BJ. Nitrofurantoin and fosfomicin for resistant urinary tract infections: old drugs for emerging problems. *Aust Prescr*. 2019;42(1):14.
15. Lewis JS, Bush K. Antibacterial Agents. In: Manual of Clinical Microbiology. 2015. p. 1171–211.
16. Robino L, García V, Bado J, Cordeiro N, Seija V, Taroco R, et al. Métodos de estudio de la sensibilidad antibiótica. In: Temas de Bacteriología y Virología Médica. 2008. p. 763–70.
17. Masci JR. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Edition: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Edition. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Jul 15;41(2):277–277. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/431218>
18. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Area of Technical Uncertainty (ATU) in antimicrobial susceptibility testing. 2019; Available from: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/Area\\_of\\_Technical\\_Uncertainty\\_-\\_guidance\\_2019-1.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/Area_of_Technical_Uncertainty_-_guidance_2019-1.pdf)
19. (EUCAST) EC on AST. Proposed modification of fluoroquinolone breakpoints. 2016.
20. Seija V, Frantchez V, Ventura V, Pintos M, González M. Factores asociados al desarrollo de infección urinaria de origen comunitario causada por *Escherichia coli* resistente a fluoroquinolonas. *Rev Chil Infectol*. 2014;31(4):400–5.
21. Kresken M, Körber-Irrgang B, Biedenbach DJ, Batista N, Besard V, Cantón R, et al. Comparative in vitro activity of oral antimicrobial agents against Enterobacteriaceae from patients with community-acquired urinary tract infections in three European countries UTI in each country was examined as well as the association be- Two laborator. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2016;22(1):63.e1-63.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.08.019>
22. Rodrigues WF, Miguel CB, Paula A, Nogueira O, Ueira-vieira C, Paulino TDP, et al. Antibiotic Resistance of Bacteria Involved in Urinary Infections in Brazil : A Cross-Sectional and Retrospective Study. 2016;
23. Guajardo-Lara CE, Gonzalez-Martinez PM, Ayala-Gaytan JJ. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections. What antimicrobial to use? [Spanish]. *Salud Publica Mex*. 2009;51(2):157–61.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al fondo María Viñas (ANII) por el presupuesto otorgado al proyecto “Resistencia transferible a polimixinas: estado de emergencia” (FMV\_1\_2017\_1\_135826).

Al personal del LRA del Dpto. de Bacteriología y Virología de la Facultad de Medicina, por su colaboración y proporcionar sus instalaciones para que la realización de este trabajo fuera posible.

Un especial agradecimiento al Lic. Pablo Ávila, Ayudante del Dpto. de Bacteriología y Virología por su indispensable colaboración.

Por último, parece importante reconocer la variada cantidad de instancias formativas que permitieron adquirir y desarrollar herramientas determinantes para que este trabajo pudiera ser llevado a cabo, todas existentes gracias a la coordinación del curso Metodología Científica II.

## ANEXOS

**Anexo 1** – Tabla de comparación con los resultados hallados en la bibliografía consultada.

Antibiótico	PORCENTAJE DE RESISTENCIAS					
	Presente estudio (n=278)	Regionales		Internacional		
		Seija et al. 2014 (n=434)	Wellington 2016 (n=1654)	Kresken 2015 (n=538)	Guajardo-Lara 2009 (n=652)	Hirsch 2015 (n=323)
Ampicilina	58,3%	52,7%	-	-	67,2% *	-
Amoxicilina + Ác. Clavulánico	14,7%	21,4% *	22,7% *	28,1% *	13,9%	-
Cefuroxime	12,6%	2,1% *	-	11,7%	14,3%	-
Ceftriaxona	9,4%	1,4% *	-	7,8%	3,5% *	-
Fosfomicina	1,1%	-	-	1,3%	-	3,1%
Ciprofloxacina	27,0%	13,6% *	28,9%	23,4%	24,7%	38,5% *
Trimetoprim Sulfametoxazol	32,4%	-	-	21,4% *	59,2% *	-
Nitrofurantoína	0,4%	2,1%	6,0% *	0,4%	13,2% *	10,5% *

En la tabla se aprecian los valores de resistencia hallados en el presente estudio y contrastados con los encontrados en la bibliografía consultada. Se destacan con un asterisco (\*) aquellos valores que difieren significativamente de los obtenidos en este trabajo. Además, para mejor visualización, se muestran en color naranja claro los valores que se encuentran por debajo, y en rojo claro aquellos por encima, de los valores obtenidos.