

Infeción urinaria alta comunitaria por *E.coli* resistente a ciprofloxacino: características asociadas en pacientes de un hospital nacional en Perú

Ciprofloxacin-resistant *E. coli* community-acquired upper urinary tract infection: associated characteristics in patients of a national hospital in Peru

Raúl A. Montañez-Valverde^{1,a,2}, Juan J. Montenegro-Idrogo^{1,a,2}, Fernando R. Arenas-Significación^{1,a,3}, Rolando Vásquez-Alva^{1,a,4,b}

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

² Sociedad Científica de San Fernando, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

³ Asociación para el Desarrollo de la Investigación Estudiantil en Ciencias de la Salud ADIECS, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

⁴ Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

^a Médico Cirujano; ^b Médico Asistente, especialista en Medicina Interna y en Medicina de Emergencias.

Resumen

Introducción. Las infecciones del tracto urinario (ITU) son un problema común de salud. En Perú se ha encontrado resistencia de *Escherichia coli* a ciprofloxacino entre 31% y 69,8%. **Objetivos.** Determinar la frecuencia y características asociadas a infección urinaria alta comunitaria (ITUc) por *E. coli* resistente a ciprofloxacino. **Diseño.** Estudio transversal. **Lugar.** Departamento de Emergencia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú. **Participantes.** Pacientes con diagnóstico de ITUc en el 2010. **Intervenciones.** Se revisó la historia clínica de pacientes con urocultivos positivos a *E. coli*, con diagnóstico de ITUc confirmado. Se realizó análisis descriptivo (media, frecuencia) y análisis bivariado (chi cuadrado, prueba de Fisher), con p significativo <0,05. **Principales medidas de resultados.** Variables sociodemográficas, presentación clínica, comorbilidades y resistencia a otros antibióticos. **Resultados.** Se incluyó 81 pacientes, con edad media de 65 años ($\pm 17,4$); 57 (70,4%) pacientes presentaron *E. coli* con resistencia a ciprofloxacino, que estuvo asociada ($p < 0,05$) a resistencia a cotrimoxazol, cefalosporinas, aminoglicósidos y a la producción de beta-lactamasa de espectro extendido. En pacientes con *E. coli* resistente a ciprofloxacino fue más frecuente ($p > 0,05$) el uso antibiótico previo de cefalosporinas y quinolonas, y comorbilidades neurológicas, gastrointestinales y renales. **Conclusiones.** La resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino en ITUc fue más frecuente comparada con estudios previos, asociada con resistencias a cotrimoxazol, cefalosporinas, aminoglicósidos y producción de BLEE.

Palabras clave. Farmacorresistencia bacteriana; *Escherichia coli*; Ciprofloxacino; Pielonefritis; Infecciones Urinarias; infecciones comunitarias adquiridas.

Abstract

Introduction. Urinary tract infections (UTI) represent a common health problem. In Peru *Escherichia coli* resistance rates to ciprofloxacin vary from 31% to 69.8%. **Objectives.** To determine the frequency and characteristics associated with community-acquired ciprofloxacin-resistant *E. coli* upper urinary tract infection (cUTI). **Design.** Cross-sectional study. **Setting.** Emergency Department, Edgardo Rebagliati Martins Hospital, Lima, Peru. **Participants.** Patients diagnosed with cUTI in 2010. **Interventions.** Medical records of patients with cUTI and urine cultures positive for *E. coli* were reviewed. Descriptive analysis (mean, frequency) and bivariate analysis (chi-square test or Fisher test) were used with $p < 0.05$ significance. **Main outcomes measures.** Sociodemographic variables, clinical presentation, comorbidities and resistance to other antibiotics. **Results.** Eighty-one patients with cUTI were included, mean age 65 (± 17.4) years; 57 (70.4%) patients had ciprofloxacin-resistant *E. coli* infection associated ($p < 0.05$) with resistance to cotrimoxazole, cephalosporins, aminoglycosides and expanded spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing organisms. In these patients prior use of cephalosporins and quinolones was more frequent ($p > 0.05$) as well as neurological, gastrointestinal and renal comorbidities. **Conclusions.** Community-acquired ciprofloxacin-resistant *E. coli* upper urinary tract infection was more frequent than in previous studies and associated with resistance to cotrimoxazole, cephalosporins, aminoglycosides and ESBL-producing organisms.

Keywords. Drug Resistance, Bacterial; *Escherichia coli*; Ciprofloxacin; Pyelonephritis; Urinary tract infections; Community-Acquired Infections.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) representan un problema común de salud, responsables de 8 millones de visitas a los departamentos de clínica y de emergencia de Estados Unidos, produciendo aproximadamente 100 000 admisiones hospitalarias cada año ⁽¹⁾. En Perú es difícil determinar su incidencia porque no existe una estadística nacional integrada y no es una enfermedad reportable. Sin embargo, un estudio local mostró que hasta 20% de los urocultivos tomados resultó positivo ^(2,3).

Cotrimoxazol es el antibiótico de primera línea para el tratamiento empírico de ITU alta; sin embargo, en lugares donde la resistencia es mayor a 10%, el antibiótico de elección es fluoroquinolona ^(4,5). En estudios de ITU en Perú se ha encontrado resistencia de *E.coli* a cotrimoxazol que varía de 62,5% a 91,8% ^(2,3), y a ciprofloxacino 31% a 69,8% ^(2,3,6-8), con diferentes tipos de población y selección de muestras (tabla 1).

En diversos países la resistencia farmacológica ha ido en aumento ⁽⁹⁾, evidenciando alto grado de resistencia para los fármacos más comúnmente utilizados en la práctica diaria y considerados como de primera línea por guías internacionales en el manejo inicial empírico de ITU ⁽³⁻⁵⁾. Se ha estudiado factores que están asociados al desarrollo de resistencia, como diabetes, antibioterapia previa, cateterización previa, ITU a repetición, entre otros ⁽¹⁰⁻¹³⁾. Sin embargo, aún existe controversia sobre los resultados obtenidos y se reconoce la variación de estas asociaciones según un contexto socioeconómico determinado ⁽¹³⁾.

El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia y características asociadas a ITUc por *E. coli* resistente a ciprofloxacino en pacientes que acudieron a emergencia de un hospital de referencia nacional de Perú durante el año 2010.

Tabla 1. Progresión de resistencia de *E.coli* en infección urinaria en Perú.

Año	2000	2001	2004	2008	2008
Resistencia (%)	31	62,5	69,8	55,5	56,1
Autor	Rodríguez ⁽⁶⁾	Álvaro ⁽²⁾	Astete ⁽³⁾	Gonzales ⁽⁷⁾	Luján-Roca ⁽⁸⁾
Tipo de muestra	No especificado	Ambulatorio	Ambulatorio	Intrahospitalario	Ambulatorio / intrahospitalario

MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, en el cual se incluyó todos los registros de pacientes de 18 años o mayores que acudieron al Departamento de Emergencia del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú, durante el 2010, que cumplieran criterios diagnósticos de ITUc por *E. coli*. Se preseleccionó los pacientes a partir del registro de urocultivos positivos para *E.coli* del Servicio de Microbiología. Se revisó sus historias clínicas para confirmar el diagnóstico de ITUc mediante la presencia de al menos 1 síntoma de ITU (puntos renoureterales positivos, náusea, vómitos, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o registro de 'febril' en la historia clínica, sensibilidad en el ángulo costo-vertebral / signo puño percusión lumbar positivo), más urocultivo positivo (conteo de colonias $\geq 10^5$ de unidades formadoras de colonias de uropatógenos/mL) ⁽⁴⁾, excluyéndose los pacientes en los que: 1) no se encontró las historias clínicas en el Servicio de Archivos al momento de la recolección, 2) hubieran sido hospitalizados por ITU en los últimos 15 días previos al ingreso actual, o hubieran adquirido la ITU alta luego de 48 horas de su ingreso hospitalario actual (ITU intrahospitalaria).

Se estudió variables sociodemográficas como edad y sexo. La presencia de antecedentes y comorbilidades se determinó mediante la revisión de su registro en la historia clínica. Se consideró ITU complicada si existía la presencia de al menos una condición de las siguientes: embarazo, sonda urinaria actual, anomalía funcional/anatómica o inmunosupresión. Se buscó el antecedente en el último año de antibioterapia previa, ITU previa, ITU

recurrente si presentó ≥ 3 episodios de ITU en el último año o ≥ 2 episodios de ITU los últimos 6 meses, cateterización urinaria previa, intervención quirúrgica del tracto urinario previa (por litiasis, neoplasia o corrección anatómica). Asimismo, se buscó la presencia de anomalía funcional de vías urinarias (vejiga neurógena), anomalía anatómica de vías urinarias (obstrucción, uretral y/o vesical, ureteroceles, riñón poliquístico, obstrucción por litiasis, o instrumentación). La sensibilidad antibiótica se estableció según resultado del antibiograma, utilizando el método de Kirby Bauer; valores de resistencia o resistencia intermedia fueron considerados como resistentes.

Se buscó el antecedente en los últimos 45 días previos del uso de corticoides sistémicos (cualquiera fuera la dosis y motivo), uso regular de corticoides sistémicos (vía oral > 7 días a dosis equivalente a $\geq 0,5$ mg/kg/día de metilprednisolona; vía endovenosa > 7 días a dosis equivalente a ≥ 15 mg/kg/día de metilprednisolona), uso de inmunosupresores (drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad y/o agentes anti TNF, cualquiera fuera la dosis y el motivo).

Se determinó frecuencias y porcentajes para variables categóricas, media y desviación estándar para variables numéricas. Se realizó el análisis bivariado mediante la prueba t de student para variables numéricas y la prueba ji cuadrado o prueba exacta de Fisher para variables categóricas. Se consideró un valor $p < 0,05$ estadísticamente significativo. Se utilizó el programa estadístico Epidat 3.1. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética en Investigación del HNERM.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 81 registros completos de pacientes con ITUc por *E. coli* confirmada, con una media de edad de $65 \pm 17,4$ años, de los cuales 62 (76,5%) eran mujeres. Se encontró que 57 (70,4%) eran resistentes a ciprofloxacino, siendo más en varones (84,2%) que en mujeres (66,1%). No hubo diferencia significativa en sensibles y resistentes con la edad ($p=0,597$). La presentación clínica predominante fue fiebre (59,3%), signo puño percusión lumbar positivo (33,3%) y vómitos (34,6%) (tabla 2).

En 24 (42%) pacientes se presentó ITU complicada, siendo el criterio para complicación más frecuente una anomalía funcional anatómica (17,5%). Se halló que 42% de los pacientes con resistencia a ciprofloxacino tenía ITU complicada, comparado con 33,3% en los sensibles ($p>0,05$). La frecuencia de ITU previa y recurrente, cateterización previa y actual, fue mayor entre los resistentes a ciprofloxacino, pero sin significancia estadística ($p>0,05$) (tabla 3).

El 82,7% de pacientes presentó alguna comorbilidad, 75% entre los sensibles a ciprofloxacino y 86% entre los resistentes. La comorbilidad más frecuente fue la cardiovascular con 54,3%, siendo la hipertensión arterial la patología más frecuente (53,1%). Seguidamente, la comorbilidad endocrinológica estuvo presente en 29,6% de los pacientes, con 23,5% de diabéticos sin lesión orgánica. La comorbilidad del sistema nervioso central, gastrointestinal y renal fueron más frecuentes en los pacientes con *E. coli* resistente a ciprofloxacino ($p>0,05$). En el resto de comorbilidades, las frecuencias fueron similares tanto en resistentes como en sensibles a ciprofloxacino (tabla 4).

El uso previo de antibióticos ocurrió en 27,2%, siendo más frecuente el uso de cefalosporinas (18,5%) y quinolonas (13,9%). No se halló asociación estadísticamente significativa entre resistencia a ciprofloxacino con el uso previo de algún agente antibiótico. Entre los

Tabla 2. Características generales y de presentación clínica de la población estudiada.

	Sensibilidad a ciprofloxacino			p valor
	Resistente, n (%)	Sensible, n (%)	Total, n (%)	
N° total de pacientes	57 (100)	24 (100)	81 (100)	
Edad media en años (DE)	66 (18)	63 (17)	65 (17,4)	0,597 †
Sexo				
Varones	16 (28,1)	3 (12,5)	19 (23,5)	0,131
Mujeres	41 (71,9)	21 (87,5)	62 (76,5)	
Presentación clínica				
Disuria	15 (26,3)	10 (41,7)	25 (30,9)	
Polaquiuria	10 (17,5)	5 (20,8)	15 (18,5)	
Urgencia miccional	3 (5,3)	1 (4,2)	4 (4,9)	
PRU positivo	16 (28,1)	8 (33,3)	24 (29,6)	
Náuseas	22 (38,6)	4 (16,7)	26 (32,1)	
Vómitos	22 (38,6)	6 (25)	28 (34,6)	
PPL positivo	17 (29,8)	10 (41,7)	27 (33,3)	
Fiebre	32 (56,1)	16 (66,7)	48 (59,3)	

DE: desviación estándar; PRU: puntos renoureterales; PPL: puño percusión lumbar, † Prueba de student.

principales antibióticos evaluados en el antibiograma, se halló resistencia del mismo *E. coli* a cotrimoxazol en 81,5%, a las quinolonas en 70% aproximadamente, a las cefalosforinas entre 32 y 40% y a los aminoglicósidos entre 33 y 43% (con excepción de la resistencia a amikacina que fue 2,5%), con asociación estadísticamente significativa de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino ($p<0,05$). Asimismo, la presencia de *E*

coli β lactamasa de espectro extendido (BLEE) fue cerca de 40%, con asociación de la resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino ($p=0,001$) (tabla 5).

DISCUSIÓN

La resistencia de *E. coli* a ciprofloxacino fue 70,4%, mayor a lo encontrado en estudios en pacientes con ITU comunitaria en Perú^(2,3,6) y el extranjero⁽¹⁴⁾.

Tabla 3. Tipo de infección urinaria (ITU) alta comunitaria y antecedentes urinarios.

	Sensibilidad a ciprofloxacino			p* valor
	Resistente, n (%)	Sensible, n (%)	Total, n (%)	
ITU complicada	24 (42,1)	8 (33,3)	32 (39,5)	0,461
Embarazo	2 (3,5)	1 (4,2)	3 (3,7)	1
Sonda vesicourinaria	3 (5,3)	0 (0)	3 (3,7)	0,551
Intervención del tracto urinario	5 (8,8)	1 (4,2)	6 (7,4)	0,239
Anomalía funcional anatómica	10 (17,5)	4 (16,7)	14 (17,3)	1
Inmunosupresión	4 (7)	2 (8,3)	6 (7,4)	1
Antecedentes urinarios				
ITU previa	11 (19,3)	4 (16,7)	15 (18,5)	1
ITU recurrente	6 (10,5)	2 (8,3)	8 (9,9)	1
Cateterización urinaria previa	4 (7)	1 (4,2)	5 (6,2)	1
Cateterización actual	2 (3,5)	0 (0)	2 (2,5)	1

* chi-cuadrado de Pearson (χ^2).

Tabla 4. Factores asociados a infección urinaria alta comunitaria por *E. coli* resistente a ciprofloxacino.

	Sensibilidad a ciprofloxacino			Prueba de Fisher
	Resistente, n(%)	Sensible, n(%)	Total, n(%)	
Comorbilidad CV	30 (52,6)	14 (58,3)	44 (54,3)	0,638*
Infarto miocárdico	2 (3,5)	3 (12,5)	5 (6,2)	0,151
Insuficiencia cardíaca	2 (3,5)	4(16,7)	6 (7,4)	0,06
EAP	2 (3,5)	0 (0)	2 (2,5)	1
HTA	30 (52,6)	13 (54,2)	43 (53,1)	0,899*
Comorbilidad SNC	12 (21,1)	1 (4,2)	13 (16)	0,095
ACV	9 (15,8)	0 (0)	9 (11,1)	0,052
Demencia	6 (10,5)	0 (0)	6 (7,4)	0,172
Hemiplejía	2 (3,5)	1 (4,2)	3 (3,7)	1
Comorbilidad GI	8 (14,0)	1 (4,2)	9 (11,1)	0,268
Úlcera GI	1 (1,8)	0 (0)	1 (1,2)	1
Hepatopatía	7 (12,3)	1 (4,2)	8 (9,9)	0,425
Comorbilidad neoplasia	10 (17,5)	5 (20,8)	15 (18,5)	0,728
Neoplasia sólida	12 (21,1)	2 (8,3)	14 (17,3)	0,212
Leucemia	0 (0)	1 (4,2)	1 (1,2)	0,296
Linfoma	0 (0)	1 (4,2)	1 (1,2)	0,296
Metástasis	4 (7)	0 (0)	4 (4,9)	0,313
Inmunosupresión	4 (7)	2 (8,3)	6 (7,4)	1
Sida	1 (1,8)	0 (0)	1 (1,2)	1
Corticoide sistémico previo	2 (3,5)	1 (4,2)	3 (3,7)	1
Corticoide sistémico regular	2 (3,4)	1 (4,2)	3 (3,7)	1
Inmunosupresores previos	3 (5,3)	2 (8,3)	5 (6,2)	0,63
Comorbilidad endocrinología	17 (29,8)	7 (29,2)	24 (29,6)	0,953*
Diabetes sin lesión orgánica	15 (26,3)	4 (16,7)	19 (23,5)	0,349*
Diabetes con lesión orgánica	3 (5,3)	2 (8,3)	5 (6,2)	0,63
Hipotiroidismo	2 (3,5)	2 (8,3)	4 (4,9)	0,578
Hipertiroidismo	0 (0)	0 (0)	0(0)	
Tuberculosis	2 (3,5)	0 (0)	2 (2,5)	1
Enfermedad respiratoria crónica	2 (3,5)	3 (12,5)	5 (6,2)	0,151
Enfermedad renal crónica	9 (15,8)	2 (8,3)	11 (13,6)	0,492
Enfermedad tejido conectivo	2 (3,5)	0 (0)	2 (2,5)	1
Comorbilidad en general	49 (86)	18 (75)	67 (82,7)	0,334

CV: cardiovascular; SNC: sistema nervioso central; GI: gastrointestinal; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; EAP: enfermedad arterial periférica; HTA: hipertensión arterial; ACV: accidente cerebrovascular.

* chi-cuadrado de Pearson (χ^2).

Este aumento estaría relacionado a un mayor uso antibiótico sin prescripción médica (6,15), como quedó demostrado en un reciente metaanálisis donde se halló un odds ratio (OR) de 2,5 con el uso de antibióticos en el último año (16). Diferencias en resultados de diferentes estudios se deberían a las característi-

cas socioeconómicas propias de los lugares y poblaciones estudiadas (10,17), por lo que se necesita más estudios a nivel nacional de vigilancia de resistencia antibiótica.

El presente estudio contó con población predominantemente adulta mayor,

que mostró un incremento en la resistencia a ciprofloxacino. Sin embargo, no se halló diferencia estadísticamente significativa al igual que en ciertos estudios previos (10,17), y que contrasta con otros (14).

La recurrencia de ITU e ITU previa fue inferior a lo publicado previamente (17), que podría explicarse por subregistro. La recurrencia de ITU ha sido propuesta como factor de riesgo en estudios previos (18,19). Sin embargo, otros estudios han mostrado que cuando se realiza un análisis multivariado, con ajuste para uso previo de quinolonas, no hubo asociación con la recurrencia de ITU (20,21), como lo encontramos en nuestro estudio. La frecuencia de cateterización actual y/o previa fue baja (2,5% y 6,2%, respectivamente), en comparación a lo registrado en estudios anteriores (22,23). El antecedente de cateterización se ha mostrado como factor de riesgo previamente (22), dado que *E. coli* es un germen que con frecuencia se asocia a producción de biopelículas (24). Sin embargo, debido al probable subregistro de uso de catéter urinario no se ha encontrado asociación.

La comorbilidad en la población de estudio fue elevada (82,7%), pero no asociada a la resistencia a ciprofloxacino. En estudios anteriores se ha mostrado que la presencia de alguna comorbilidad es factor de riesgo independiente para ITU por *E.coli* resistente a quinolonas, en especial enfermedades cardiovasculares y endocrinas (23), así como condiciones neurológicas que conlleven a postración crónica (25). Se describe que la presencia de enfermedad respiratoria crónica es un factor de riesgo independiente para resistencia a quinolonas. Esto se explicaría por el uso de quinolonas en el tratamiento de estas patologías en la población estudiada (23). En otros estudios, no se ha hallado asociación con las comorbilidades evaluadas, lo que concuerda con nuestros resultados (17,21,22).

La frecuencia de uso previo de antibióticos fue 27,2%. Existen estudios en los cuales el uso previo de los antibió-

Tabla 5. Resistencias antibióticas asociadas a resistencia a ciprofloxacino de *E. coli* en ITU alta comunitaria.

	Sensibilidad a ciprofloxacino			OR†	IC (95%)	p valor (χ^2)
	Resistente n(%)	Sensible n(%)	Total n(%)			
Antecedente uso ATB	15 (26,3)	7 (29,2)	22 (27,2)			0,792*
Cefalosporinas	10 (17,5)	5 (20,8)	15 (18,5)			0,759*
Quinolonas	8 (14,5)	3 (12,5)	11 (13,9)			1*
Penicilina	3 (5,5)	1 (4,2)	4 (5,1)			1*
Aminoglicósidos	3 (5,3)	2 (8,3)	5 (6,2)			0,63*
Carbapenem	1 (1,8)	0 (0)	1 (1,3)			1*
Clindamicina	1 (1,8)	0 (0)	1 (1,3)			1*
Macrólido	0 (0)	0 (0)	0 (0)			
Tetraciclina	0 (0)	1 (4,2)	1 (1,3)			0,304*
Resistencia antibiótica						
Cotrimoxazol	52 (91,2)	14 (58,3)	66 (81,5)	7,4	2,2-25,3	0,001*
Ampicilina	54 (94,7)	13 (54,2)	67 (82,7)	15,2	3,7-62,6	0*
Ampicilina/S	51 (89,5)	11(45,8)	62 (76,5)	10	3,1-32,2	0,000
Levofloxacino	56 (98,2)	0 (0)	56 (69,1)			0,000
Tetraciclina	45 (78,9)	11(45,8)	56(69,1)	4,4	1,6-12,3	0,003
Cefuroxima	30 (52,6)	3 (12,5)	33 (40,7)	7,8	2,1-29,0	0,001
Cefazolina	25 (43,9)	3 (12,5)	28 (34,6)	5,5	1,5-20,4	0,007
Ceftazidima	25 (43,9)	2 (8,3)	27 (33,3)	8,6	1,8-40,1	0,002
Ceftriaxona	24 (42,1)	2 (8,3)	26 (32,1)	8	1,7-37,3	0,003
Cefotaxima	24 (42,1)	2 (8,3)	26 (32,1)	8	1,7-37,3	0,003
Cefepima	24 (42,1)	2 (8,3)	26 (32,1)	8	1,7-37,3	0,003
Tobramicina	33 (57,9)	2 (8,3)	35 (43,2)	15,1	3,2-70,6	0,000
Gentamicina	24 (42,1)	3 (12,5)	27 (33,3)	5,1	1,4-19,0	0,010
BLEE	24 (53,3)	2 (9,5)	26 (39,4)	10,9	2,3-52,3	0,001
Amoxicilina/ACI	18 (31,6)	1 (4,2)	19 (23,5)	10,6	1,3-84,8	0,008
Ticarcilina/ACI	12 (21,1)	0 (0)	12 (14,8)			0,015*
Nitrofurantoína	4 (7)	0 (0)	4 (4,94)			0,313*
Piperacilina/TAZ	2 (3,5)	0 (0)	2 (2,5)			1*
Amikacina	2 (3,5)	0 (0)	2 (2,47)			1*
Imipenem	0 (0)	0 (0)	0 (0)			

ACI: ácido clavulánico; SULB: sulbactam; TAZ: tazobactam; BLEE: b-lactamasa de espectro extendido.

 χ^2 : chi-cuadrado de Pearson. * Prueba exacta de Fisher.

† odds ratio (OR) de tener resistencia al antibiótico si existe resistencia a ciprofloxacino.

tics más frecuentes está asociado con mayor tasa de resistencia^(15,17,21). Un seguimiento de 8 años de niños de Perú y Bolivia, donde se estudió aspirados fecales de *E. coli*, evidenció un aumento de resistencia antibiótica múltiple de aproximadamente 90%, fenómeno que podría ser consecuencia del uso amplio de antibióticos en la población estudiada⁽²⁶⁾. En otro estudio de pacientes con

ITU comunitaria de 5 países europeos en 8 años se halló una frecuencia de resistencia a ciprofloxacino 3 veces mayor que lo encontrado previamente, y que se debería a la presión de selección por el mayor uso de antibióticos⁽²⁷⁾.

La resistencia a los antibióticos de primera línea para el tratamiento de ITUc en nuestro estudio son comparables con un estudio local⁽³⁾, donde co-

trimoxazol y fluoroquinolonas llegaron a más de 90% y 70%, respectivamente. Sin embargo, estudios previos habían mostrado valores menores a nivel local^(2,6,7) como en otros países⁽²⁷⁾. De esta manera, los dos antibióticos de primera línea recomendados por guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)⁽⁵⁾ y la *European Association of Urology*⁽⁴⁾ no serían de primera elec-

ción para el tratamiento empírico de ITU alta en nuestro medio. Asimismo, los valores de resistencia a β -lactámicos y aminoglicósidos son moderadamente altos, lo que limitaría su uso a aquellos pacientes con menores factores de riesgos para resistencia (tabla 4). Se encontró que amikacina aún mantiene valores bajos de resistencia entre todos los aminoglicósidos, lo que la mantiene como una buena opción para el tratamiento empírico.

La producción de β -lactamasas de espectro extendido es una preocupación emergente en salud a nivel mundial⁽²⁸⁾. La presencia de *E.coli* BLEE fue mayor a lo publicado previamente para ITU comunitaria⁽²⁹⁾, y se asoció con resistencia a ciprofloxacino ($p=0,001$), comparable con lo hallado previamente *in vitro*⁽³⁰⁾, y que se explicaría por plásmidos con genes de resistencia comunes de varias familias de antibióticos como sulfonamidas, aminoglicósidos y fluoroquinolonas^(28,31). Esto explicaría la asociación hallada entre resistencias a ciprofloxacino y de la mayoría de familias de antibióticos estudiados ($p<0,05$). A pesar que la resistencia a ticarcilina/ácido clavulánico fue baja (14,8%), también se evidenció asociación estadística con la resistencia a ciprofloxacina.

Nuestro estudio presentó como limitación la utilización de registros secundarios de datos. Asimismo, un diseño de estudio orientado a demostrar asociación y un tamaño muestral más grande permitirían llegar a conclusiones más fuertes con respecto a los posibles factores asociados y de riesgo. Sin embargo, es necesario mantener la rigurosidad en la selección de pacientes con ITU, como se ha procurado en este estudio.

Se concluye que la resistencia a ciprofloxacino de *E. coli* en ITUc fue 70,3%. La resistencia fue más frecuente en pacientes con comorbilidades crónicas neurológicas, renales, en diabéticos y hepatópatas. Además, la frecuencia de antibioticoterapia previa fue más frecuente en ITU resistente a cipro-

floxacino. Se halló asociación estadísticamente significativa entre *E.coli* resistente a ciprofloxacino y la resistencia a cefalosporinas, aminoglicósidos, penicilinas sintéticas y producción de BLEE.

AGRADECIMIENTO

A la Sociedad Científica Médico Estudiantil Peruana (SOCIMEP) y el Grupo CTO Perú por el financiamiento económico. Al Servicio de Microbiología del Hospital E. Rebagliati Martins, por brindar el registro de urocultivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Disease-a-month*. 2003;49(2):53-70. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(02\)01054-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(02)01054-9).
2. Alvaro M. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad en pacientes ambulatorios del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Callao - Perú [Tesis]. Lima: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2002.
3. Astete La Madrid S, Flores Fukuda F, Bucley De Meritens A, Villareal Menchola J. Sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2004;17(1):5-8.
4. Grabe M, Bishop M, Bjerkklund-Johansen T, Çek M, Naber K, Pickard R, et al. Guidelines on urological infections. *Eur Assoc Urol*. 2013. Disponible en: [<http://uroweb.org/guideline/urological-infections/>]. Último acceso: [Julio 2015].
5. 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 Diseases Society of America (IDSA). Clinical Infect Dis*. 1999 Oct;29(4):745-58. doi: [10.1086/520427](https://doi.org/10.1086/520427).
6. Rodríguez AJ, Nino Cotrina RA, Neyra Perez C, Rodríguez CN, Barbella R, Lakatos M, et al. Comparative study of antimicrobial resistance of *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infection in patients from Caracas and Lima. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(6):903-4. doi: [10.1093/jac/47.6.903](https://doi.org/10.1093/jac/47.6.903).
7. Gonzales DE, Jaulis JF, Tapia EZ, Samalvides F. Sensibilidad antibiótica de bacterias causantes de infecciones del tracto urinario en un hospital general: enero - junio del año 2008. *Rev Med Hereidiana*. 2009;20:11-5.
8. Luján-Roca DA, Pajuelo-Camacho GR. Frecuencia y susceptibilidad antimicrobiana de patógenos aislados en infección del tracto urinario. *Rev Biomed*. 2008;19:110-5.
9. Gupta V, Yadav A, Joshi R. Antibiotic resistance pattern in uropathogens. *Indian J Med Microbiol*. 2002;20(2):96-8.
10. Nicoletti J, Kuster SP, Sulser T, Zbinden R, Ruef C, Ledergerber B, et al. Risk factors for urinary tract

infections due to ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in a tertiary care urology department in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2010 Jul;140:w13059. doi: [10.4414/smww.2010.13059](https://doi.org/10.4414/smww.2010.13059).

11. Alós JI, Serrano MG, Gómez JL. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(3):199-203. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.01057x>.
12. Trautner B, Darouiche R. Role of biofilm in catheter-associated urinary tract infection. *Am J Infect Control*. 2004;32:177-83. doi: [10.1016/j.ajic.2003.08.005](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2003.08.005).
13. Matsumoto T, Hamasuna R, Ishikawa K, Takahashi S, Yasuda M, Hayami H, et al. Nationwide survey of antibacterial activity against clinical isolates from urinary tract infections in Japan (2008). *Int J Antimicrob Agents*. 2011 MAR;37(3):210-8. doi: [10.1016/j.ijantimicag.2010.10.032](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.10.032).
14. 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 Nov;56(5):914-8. doi: [10.1093/jac/dki344](https://doi.org/10.1093/jac/dki344).
15. Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2011 Sep;11(9):692-701. doi: [10.1016/S1473-3099\(11\)70054-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70054-8).
16. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096. doi: [10.1136/bmj.c2096](https://doi.org/10.1136/bmj.c2096).
17. van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Paltansing S, van't Wout JW, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Risk factors for fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in adults with community-onset febrile urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011 MAR;66(3):650-6. doi: [10.1093/jac/dkq465](https://doi.org/10.1093/jac/dkq465).
18. Colodner R, Kometiani I, Chazan B, Raz R. Risk factors for community-acquired urinary tract infection due to quinolone-resistant *E. coli*. *Infection*. 2008 Feb;36(1):41-5. doi: [10.1007/s15010-007-7083-y](https://doi.org/10.1007/s15010-007-7083-y).
19. 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. doi: [10.1345/aph.1D622](https://doi.org/10.1345/aph.1D622).
20. Ena J, Amador C, Martinez C, Ortiz de la Tabla V. Risk factors for acquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *J Urol*. 1995;153(1):117-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005392-199501000-00040>.
21. Smithson A, Chico C, Ramos J, Netto C, Sanchez M, Ruiz J, et al. Prevalence and risk factors for quinolone resistance among *Escherichia coli* strains isolated from males with community febrile urinary tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Apr;31(4):423-30. doi: [10.1007/s10096-011-1322-y](https://doi.org/10.1007/s10096-011-1322-y).
22. Lin CY, Huang SH, Chen TC, Lu PL, Lin WR, Chen YH. Risk factors of ciprofloxacin resistance in urinary *Escherichia coli* isolates. *J Microbiol Immunol Infect*. 2008 Aug;41(4):325-31.
23. Rattanaumpawan P, Tolomeo P, Bilker WB, Fishman NO, Lautenbach E. Risk factors for fluoroquinolone resistance in Gram-negative bacilli causing healthcare-acquired urinary tract infections. *J Hosp Infect*. 2010 Dec;76(4):324-7. doi: [10.1016/j.jhin.2010.05.023](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2010.05.023).

24. Subramanian P, Shanmugam N, Sivaraman U, Kumar S, Selvaraj S. Antibiotic resistance pattern of biofilm-forming uropathogens isolated from catheterised patients in Pondicherry, India. *Australas Med J*. 2012;5(7):344-8. doi: 10.4066/AMJ.2012.1193
25. Eom JS, Hwang BY, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, Park SC, et al. Clinical and molecular epidemiology of quinolone-resistant *Escherichia coli* isolated from urinary tract infection. *Microb Drug Resist*. 2002;8(3):227-34. doi:10.1089/107662902760326959.
26. Bartoloni A, Pallecchi L, Riccobono E, Mantella A, Magnelli D, Di Maggio T, et al. Relentless increase of resistance to fluoroquinolones and expanded-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli*: 20 years of surveillance in resource-limited settings from Latin America. *Clin Microbiol Infect*. 2013 Apr;19(4):356-61. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03807.x.
27. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO. SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Jan;39(1):45-51. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.09.013.
28. Ben-Ami R, Rodriguez-Bano J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clinical Infectious Diseases*: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2009 Sep 1;49(5):682-90. doi: 10.1086/604713
29. Peirano G, van Greune CH, Pitout JD. Characteristics of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* from community hospitals in South Africa. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011 Apr;69(4):449-53. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.11.011.
30. Song S, Lee EY, Koh EM, Ha HS, Jeong HJ, Bae IK, et al. Antibiotic resistance mechanisms of *Escherichia coli* Isolates from urinary specimens. *Korean J Lab Med*. 2009 Feb;29(1):17-24. doi: 10.3343/kjlm.2009.29.1.17.
31. 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. doi: 10.1128/AAC.00123-06.

Artículo recibido el 25 de enero de 2015 y aceptado para publicación el 5 de agosto de 2015.

Fuente de financiamiento

El trabajo recibió financiamiento gracias al convenio entre la Sociedad Científica Médico Estudiantil Peruana (SOCIMEP) y el Grupo CTO Perú.

Contribuciones de autoría

RAMV, JJMI, FRAS y RVA han participado en la concepción y diseño del artículo, la recolección de datos, análisis e interpretación de datos, redacción y aprobación de la versión final.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia:

*Raúl Antonio Montañez-Valverde
Calle Doña Delmira 201, dpto. 203 block C. Santiago de Surco, Lima, Perú.
Teléfonos: (511) 991 587 239 / (511) 249 4180
Correo electrónico: montanezvalverde@gmail.com
JJMI: montenegroidrogo@gmail.com
FRAS: fer_06141@hotmail.com
RVA: rolandova@hotmail.com*