

M. G. Gallardo Luna MG*, M. Magaña Aquino**
 H. J. Andrade Rodríguez**, M. J. Jiménez de la Torre*
 K. Sánchez Álvarez, L. E. Fragoso Morales*

Antimicrobial resistance among them employed in urinary tract infections in primary care patients from a Familiar Medicine Unit form the IMSS

Resistencia a fármacos empleados en infección de vías urinarias en pacientes de primer contacto en una Unidad de Medicina Familiar del IMSS

Fecha de aceptación: diciembre 2007

Resumen

El objetivo de este estudio es determinar la resistencia a fármacos empleados en el tratamiento de infecciones de vías urinarias en pacientes, con y sin tratamientos previos, que acuden para su atención a los servicios de primer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se trata de un estudio descriptivo, transversal, en cuanto a edad, sexo y enfermedades concomitantes, y comparativo en cuanto a resistencia con tratamientos previos.

Se estudiaron 437 pacientes de la Unidad de Medicina Familiar N° 45 del IMSS, de los cuales 4.85% presentó sintomatología de IVU, con edad promedio de 50.81 años (DS de 20.61). Del sexo femenino fueron 83.78% y la enfermedad concomitante más frecuente fue diabetes con 34.83%.

Escherichia coli fue la etiología más comúnmente aislada (93.75%), la cual presentó resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol en 82.86% (87), ampicilina en 83.81% (88) y ciprofloxacina en 56.19% (59). Además, la asociación más frecuente de resistencia fue a los tres antibióticos mencionados, en 44.76% de los casos.

Se observó resistencia primaria de *Escherichia coli* a ampicilina y a trimetoprim/sulfametoxazol en 68.75% (11) de los pacientes que no recibieron tratamiento previo. En cuanto a la resistencia secundaria, fue de 78.78% a ciprofloxacina, de los cuales, aquellos pacientes que tomaron tratamiento previo, presentaron riesgo de desarrollar resistencia 6.75 veces más que quienes no lo hicieron (Odds Ratio de 6.75 rango de 1.97-24.26) con una $p=0.0004$.

Palabras clave: infección urinaria, resistencia, tratamiento previo.

Abstract

Objective. Our aim was to determine the antimicrobial resistance to medicaments used in the treatment of infections of urinary tract, in patients with and without previous treatments from the services of the first level that IMSS.

Material and methods. It is a descriptive transversal study for age, sex and concomitant diseases, and comparatively in agreement to resistance with previous treatments.

4.85% of the patients who were attended at the Familiar Medicine 45 of the IMSS, during the period of study presented IVU's symptomatology.

The average age of the patients was 50.81 years, with a DS of 20.61. 38.82% was in productive age (15 to 50 years) and 83.78% was to the feminine sex. The most frequent concomitant disease was the diabetes with 34.83%.

The microorganism of major prevalence was *Escherichia coli* with 93.75%, which presented resistance to trimetoprim/sulfametoxazol in 82.86% (87), ampicilina 83.81% (88) and ciprofloxacina in 56.19% (59). In addition, the most frequent association of resistance went to three mentioned antibiotics, in 44.76% of the cases.

In this work primary resistance was observed, for *Escherichia coli*, to ampicilina in 68.75% (11) of 16 patients' isolations that did not receive previous treatment, at least three months before the study. The same frequency was for trimetoprim/sulfametoxazol. This reveals the need to realize studies of sensibility to the antibiotics before prescribing treatments.

There was obtained 78.78% of secondary resistance to ciprofloxacina. The patients who took previous treatment, presented a risk of developing resistance 6.75 times them of those that did not do it (Odds Ratio of 6.75 range of 1.97-24.26) with one $p=0.0004$.

Keywords: infections of urinary tract, resistance, previous treatment.

*Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP

**Hospital General de Zona N° 1 y UMF N° 45 del Instituto Mexicano del Seguro Social

*Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP

MSP Lilia Esperanza Fragoso Morales. Dirección: Facultad de Ciencias Químicas de la UASLP, Av. Dr. Manuel Nava # 6, Zona Universitaria, San Luis Potosí, SLP. Teléfono y fax: (444) 8 262440 ext. 527, celular (nextel) 4082882. Correo-e: lfragoso@uaslp.mx.

Introducción

Las infecciones de vías urinarias representan una causa importante de morbilidad humana, se encuentran entre las diez primeras causas de consulta en las unidades de medicina familiar, principalmente en pacientes mujeres de todas las edades y en los hombres como una enfermedad infrecuente entre uno y 50 años.^{1, 2, 3, 4}

El tratamiento empírico de esta patología se considera una buena opción terapéutica ya que en numerosos estudios se ha corroborado que la etiología bacteriana más frecuente es *Escherichia coli*, seguida de *Klebsiella pneumoniae*, especies de *Enterococcus* y *Staphylococcus*.^{5, 6}

A pesar de esto, la resistencia a los antibióticos es un problema que se ha incrementado en las últimas décadas en muchas regiones del mundo, principalmente en países de América Latina, lo que se atribuye a múltiples causas, entre las que se encuentran el uso de tratamientos empíricos y la automedicación que genera portadores de cepas intestinales de *Escherichia coli* con resistencia múltiple a ampicilina, trimetoprim/sulfametoxazol, tetraciclinas y cloramfenicol, las cuales representan un riesgo de infección por colonización de la uretra.^{7, 8, 9}

Se ha observado que los microorganismos son capaces de presentar patrones de resistencia que pueden tipificarse.¹⁰ Estos patrones de resistencia obedecen a genotipos característicos que se expresan como fenotipos de falta de actividad de los fármacos frente a los patógenos microbianos.¹¹

Es posible que ciertos pacientes se infecten con una cepa que ya presenta alguno de esos fenotipos de resistencia, a esto se le conoce como resistencia primaria o inicial. La resistencia secundaria es que desarrolla el microorganismo en el transcurso de un tratamiento antimicrobiano ineficaz.

En este estudio determinamos la resistencia a fármacos empleados en el tratamiento de infecciones de vías urinarias en pacientes, con y sin tratamientos previos, que acudieron a consulta a los servicios de primer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Material y métodos

Estudio transversal, descriptivo en cuanto a factores como edad, sexo y enfermedades concomitantes y

comparativo de acuerdo a resistencia con tratamientos previos.

El universo de estudio fueron los pacientes que asistieron para su atención a los servicios de primer nivel de la UMF N° 45 del IMSS de la capital del estado de San Luis Potosí. La población estudiada fueron quienes presentaron IVU; la muestra, aquellos que fueron atendidos durante noviembre de 2005 a mayo de 2006.¹²

Criterios de inclusión: pacientes que asistieron a consulta a la unidad de estudio, de ambos sexos y de cualquier edad, que presentaron IVU, con urocultivo positivo y que aceptaron participar en el estudio.

Se controlaron los sesgos de selección, incluyendo a la totalidad de los pacientes, y el de información con la captura y análisis por la propia investigadora.^{13, 14}

La investigación se considera de riesgo mínimo porque no pone en peligro la vida del paciente, no compromete su salud y sus datos personales clínicos son confidenciales.

Resultados y discusión

En la UMF No 45 del IMSS de San Luis Potosí se atienden aproximadamente 50 derechohabientes por día. En los seis meses de estudio, esta cifra ascendió a nueve mil pacientes, de los cuales se enviaron al laboratorio 437 con sintomatología de IVU, que equivale a 4.85% de la consulta, dato similar al 4.33% de los informes nacionales en las estadísticas del IMSS de 1991 a 2002.¹⁵

La edad promedio de los pacientes fue 50.81 años, con una desviación estándar de 20.61 y un rango de 1 a 85 años.

De acuerdo con datos estimados por el IMSS en 2003, las IVU son causa frecuente de morbilidad en el sexo femenino, lo que coincide con los reportes de A. González Pedraza-Avilés et al., publicados en 2004,¹⁶ y con el 83.78% (93) obtenido en este estudio. Además, las pacientes estudiadas presentaron una distribución amplia en todos los rangos etarios (cuadro 1). Estos datos son similares a los de países como Nicaragua, Perú y España; además son mayores que los encontrados en un estudio realizado en

Uruguay por B. Alonso et al. en 2001, el cual informa sólo 56% de IVU en mujeres.¹⁷

Cuadro 1
Rango de edad de los pacientes con IVU

Rango de edad	Sexo femenino n	Sexo femenino %	Sexo masculino n	Sexo masculino %
< 1	0	0	1	5.56
2 a 10	4	4.3	0	0
11 a 14	1	1.08	0	0
15 a 20	2	2.15	0	0
21 a 24	1	1.08	0	0
25 a 30	7	7.53	0	0
31 a 34	4	4.3	2	11.11
35 a 40	4	4.3	0	0
41 a 44	6	6.45	0	0
45 a 50	5	5.38	2	11.11
51 a 54	1	1.08	0	0
55 a 60	8	8.6	3	16.67
> 60	27	29.02	7	38.88
SD	23	24.73	3	16.67
Total	93	100	18	100

SD: sin datos

De las mujeres estudiadas, el grupo de mayores de 50 años fue el más frecuente con 51.42%, a diferencia del de 15 a 50 años reportado a nivel nacional como el más afectado.¹⁵

La diabetes mellitus es una enfermedad ampliamente relacionada con procesos infecciosos en general, y en este estudio fue el padecimiento concomitante más frecuente con 34.24%, asociación que se puede deber a la alta concentración de glucosa en la orina de los pacientes con diabetes descompensada. El segundo lugar lo ocupó la hipertensión arterial (12.6%), ambas se constituyeron como las enfermedades concomitantes más comunes (cuadro 2). En el tercer lugar se encuentra el embarazo, cuya condición se reconoce como predisponente de IVU.

Cuadro 2
Enfermedades concomitantes de los pacientes con IVU

Enfermedades concomitantes	n	%
DM	38	34.24
HA	14	12.6
Embarazo	6	5.4
EPI	1	0.9
Alzheimer	1	0.9
Fístula Rectal	1	0.9
Cirrosis	1	0.9
NA	25	22.53
SD	24	21.63
Total general	111	100

DM: diabetes mellitus,
HA: hipertensión arterial,
EPI: enfermedad pélvica inflamatoria,
NA: no aplica,
SD: sin dato en el expediente

Etiología microbiana de la IVU

El patrón etiológico responsable de las IVU fueron principalmente enterobacterias (97.33%) y cocos grampositivos (2.67%), lo cual coincide ampliamente con los reportes realizados en diversas regiones del mundo por M. A. Carranza *et al.* (2003),¹⁸ P. M. Hernández *et al.* (2004),¹⁹ F. C. Rodríguez López *et al.* (2005)²⁰ y L. Blasco Loureiro *et al.* (2006).²¹

Tanto en los hospitales como en las comunidades, las enterobacterias que se reportaron como causantes de la infección fueron *Escherichia coli*, seguida de *Klebsiella pneumoniae*, y en el caso de los cocos grampositivos, los géneros *Enterococcus* y *Staphylococcus*. En este trabajo, la *Escherichia coli* tanto fermentadora como no fermentadora de lactosa correspondió a 93.75%.

En pacientes geriátricos el aislamiento de *Escherichia coli* fue de 91.66%, mayor al 62.5% informado por P. M. Hernández *et al.* en 2004.¹⁹

Se pueden encontrar diversos patrones de resistencia atribuibles al tipo de población en el que se

estudien, por ejemplo, la resistencia es mayor en pacientes hospitalizados que en aquellos atendidos en la consulta externa, por lo cual se esperaba que la resistencia a los antibióticos fuera menor. Sin embargo, 98.21% de los aislamientos presentaron resistencia al menos a uno de los antibióticos.

Los expedientes de 63.96% (71) de los pacientes mostraron datos de que recibieron por lo menos un tratamiento para IVU en los tres meses previos a la fecha de la recolección de la muestra de orina, de éstos, 33.80% (24) recibió un segundo tratamiento y 8.45% (6) un tercero, lo cual justifica los elevados porcentajes de resistencia encontrados.

Escherichia coli mostró resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol (STX) en 82.86% (87), ampicilina (AMX) 83.81% (88) y ciprofloxacina (CIP) en 56.19% (59), éste último dato es superior al informe de L. Blasco Loureiro *et al.* (2006)²¹ y el de E. Leonés Salido *et al.* (2002)⁹ para dos poblaciones de España, quienes reportan 4 y 22.7% de resistencia, respectivamente, lo que se puede atribuir a que este antibiótico es de uso restringido en algunas regiones del mundo; además el porcentaje de resistencia que se obtuvo es inferior a 70% para este tipo de antibiótico, de acuerdo con lo publicado por F. C. Rodríguez López *et al.* (2005)²⁰ para otra población de España. M. A. Carranza *et al.* (2003) presentaron patrones de resistencia similares a los de este estudio para una población peruana.¹⁸

En cuanto a la resistencia de *Escherichia coli* a STX (82.86%) y a AMP (83.81%), se observó que es mayor en esta investigación que en el 41% de resistencia a STX y 62% a AMP de lo que publicaron O. Murillo Rojas *et al.* (2006)⁸ para una población de Colombia; sin embargo, se obtuvo un resultado similar al reporte de Carranza, esto se relaciona con los antibióticos de mayor uso en cada población.

La resistencia a CIP y STX con sensibilidad a AMP estuvo presente en 3.57% (4) de los casos, datos que son diferentes a los patrones de resistencia encontrados en otros países de América en el que reporta resistencia a STX y AMP, pero no informan resistencia a CIP, tal vez debido a que el elevado costo de las quinolonas limita su uso.¹⁷ El 49.11% (55) resistieron a la acción de la CIP y AMP pero no a la de STX.

Las cepas de *Escherichia coli* que presentaron resistencia tanto a CIP como a STX y a AMP fueron 44.76% (47) y son comparables con el fenotipo F1 que presentó M. P. Crespo (2002).¹¹

También se observó resistencia a un cuarto antibiótico, que en 6.38% (3) de los casos fue a amikacina, 8.51% (4) ceftazidima, 10.63% (5) ceftriaxona, 4.25% (2) cefepime, 21.28% (10) nitrofurantoina, 6.38% (3) imipenem y 2.12% (1) piperacilina/tazobactam.

En el caso de resistencia a cinco antibióticos, éstos fueron ampicilina, ciprofloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol más amikacina y ceftazidima en 6.38% (3).

Cinco cepas de *Escherichia coli* (10.64%) mostraron resistencia a ocho antibióticos, lo que incluyó a los tres primeros antibióticos y amikacina, ceftriaxona, ceftazidima, cefepime y piperacilina/tazobactam. Esta multiresistencia también se observó en otros estudios de aislamientos realizados en pacientes extrahospitalarios, lo cual muestra la tendencia al incremento en los patrones de resistencia.^{8, 18}

Para otras poblaciones se observó que 80% de las cepas resistentes a STX también lo fueron a por lo menos otros tres antibióticos,⁸ dato mayor a la multiresistencia a STX, AMP y CIP que se encontró en 44.76% de los aislamientos de este estudio. Esta diferencia podría atribuirse al tipo de pacientes incluidos, (geriátricos/población general), pero cuando se comparó con los enfermos geriátricos de este estudio, se observó que la diferencia se mantiene ya que sólo 53.84% presentaron este patrón de resistencia.

Los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* fueron ampliamente susceptibles a los antibióticos ensayados, sin embargo, ambos mostraron resistencia a STX y *Proteus* mostró resistencia adicional a CIP y a AMP.

Los enterococos aislados (3) no exhibieron patrones de resistencia a vancomicina y en general fueron sensibles, lo que se toma como un parámetro favorable, pues la resistencia a dicho antibiótico se considera una alerta internacional.

En pacientes con IVU de otras localidades de México se han descrito los siguientes hallazgos: elevada susceptibilidad a cefalosporinas de tercera generación, más de 80% de sensibilidad a amikacina y baja sensibilidad a nitrofurantoina (17.60%), los datos concuerdan ampliamente con los que se obtuvieron en pacientes de la UMF N° 45, pero en el caso de la nitrofurantoina, la susceptibilidad fue mayor de manera importante en la población estudiada con 73.33%, lo que concuerda con el 86.4% de Leonés Salido *et al.*^{8, 9} y el 96% del estudio de Murillo Rojas *et al.*^{8, 9}

En este trabajo se observó, para *Escherichia coli*, resistencia primaria a AMP en 68.75% (11) de los 16 aislamientos de pacientes que no recibieron tratamiento previo, por lo menos tres meses antes del estudio. La misma frecuencia se encontró para STX. Esto pone de manifiesto que entre la población circulan cepas con resistencia a los antibióticos y que es necesario un estudio de sensibilidad antes de prescribir un tratamiento.

Se obtuvo 78.78% (52/66) de *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacina después de un tratamiento previo (resistencia secundaria). Los pacientes que tomaron tratamiento previo presentaron riesgo de desarrollar resistencia 6.75 veces más que quienes no lo hicieron (Odds Ratio de 6.75 rango de 1.97-24.26) con una $p=0.0004$.

En el caso de resistencia secundaria no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el tratamiento con ampicilina y la resistencia a dicho antibiótico, lo mismo se observó para trimetoprim/sulfametoxazol y nitrofurantoína. Tampoco se encontró diferencia estadística importante entre tratamiento previo y resistencia a los tres antibióticos (ampicilina, ciprofloxacina y trimetoprim/sulfametoxazol), que fue la asociación más común.

Conclusiones

La resistencia secundaria es producto de tratamientos inadecuados en cuanto a tiempo de administración, dosis y elección del fármaco, la alta proporción de resistentes a ciprofloxacina asociados a tratamientos previos, como único factor de riesgo, muestra la oportunidad que se tiene en cada primer tratamiento de controlar la infección. Además, la multiresistencia simultánea a ampicilina, ciprofloxacina y trimetoprim/sulfametoxazol, que son los tres fármacos más comúnmente empleados en el tratamiento de esta enfermedad, eliminan la posibilidad de tratamientos empíricos exitosos y alertan al personal de salud a la presencia de cepas con fenotipos de resistencia reconocidos F1 (resistentes a ampicilina, trimetoprim/sulfametoxazol y ciprofloxacina).

Se ha considerado que para prescribir un tratamiento empírico para IVU es necesario que las tasas de resistencia sean inferiores a 20%, de acuerdo con lo reportado por Leonés Salido *et al.* (2002),¹⁷ por tanto, la resistencia elevada a los antibióticos y la aparición de patrones fenotípicos de reconocida resistencia, ponen en evidencia la oportunidad que se tiene al aplicar tratamientos eficaces basados en evidencias microbiológicas, eliminando de la práctica diaria los tratamientos empíricos en los pacientes de la UMF N° 45 del IMSS de San Luis Potosí.

Bibliografía

1. Reyes-Morales, H, Díaz-Ponce H, Pastrana-González S, Gil-Velázquez L E, Coyoc Méndez M, Lince Frías I. Guía clínica para la atención de infección no complicada de vías urinarias. *Rev. Med. IMSS*, 2003; 41 (Supl): S91-S98.
2. Barragán Arteaga I A, G. Barriga Angulo F, Calderón Ferro I F, Casasola González V A, Francolugo Vélez E., Jamaica Verduzco A y cols. 1er consenso nacional sobre manejo antimicrobiano de infecciones de vías urinarias (IVUs) en el adulto. *Boletín del Colegio Mexicano de Urología*. 2005; 20: 46-57.
3. Maldonado Alcaraz E, Otero García J M y Serrano Brambila E A. Lavado anoperineal posdefecación *versus* profilaxis con antimicrobianos para la prevención de la recurrencia en mujeres con infección de vías urinarias (IVU) de repetición. Estudio piloto. *Boletín del Colegio Mexicano de Urología*, 2005; 20: 6-9.
4. Midthun S, Paur R, Bruce A. W. y Midthun P. Urinary tract infections in the elderly: a survey of physicians and nurses. *Geriatr Nurs*. 2005; 26: 245-251.
5. Contreras-Duverger D M, Valverde-Medel M E, de la Cruz-Sánchez M. *et al.* Aspectos de la infección urinaria en el adulto. *Rev. Cubana Med. Gen. Integr.* 1998; 14: 67-73.
6. Haller M, Brandis M y Berner R. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and rationale for empirical intravenous therapy. *Pediatr. Nephrol.* 2004; 19: 982-986.
7. Astal Z E. Increasing ciprofloxacin resistance among prevalent urinary tract bacterial isolates in the Gaza Strip. *Singapore Med. J.* 2005. 46: 457-460.
8. Murillo Rojas O A, Leal Castro A L y Eslava Schmalbach JH. Uso de antibióticos en infección de vías urinarias en una unidad de primer nivel de atención en salud. Bogotá, Colombia. *Revista de Salud Pública*. 2006; 8: 170-181.
9. Leonés Salido E, Banderas Donaire M J y Jiménez Sánchez A. Etiología y resistencias bacterianas de las infecciones urinarias en un centro de salud rural. *edicina de Familia (And)*. 2002; 3:34-8.
10. Rupp M E y Fey P D. Extended Spectrum β -Lactamase (ESBL)-Producing Enterobacteriaceae. *Drugs*. 2003; 63: 353-365.
11. Crespo M. P. La lectura interpretativa del antibiograma: una herramienta para predecir la resistencia bacteriana en el laboratorio de microbiología de rutina. *Colombia médica*. 2002; 33: 179-193.
12. Hernández-Ávila M, Garrido F. y López S. Diseño de

estudios epidemiológicos. *Salud Pública de México*, 2000; 42: 144-54.

13. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar E y Hernández-Ávila M. Estudio de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Pública en México*. 2000; 42: 230-241.

14. Hernández M, Garrido F y Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. *Salud Pública de México*. 2000; 42: 438-446.

15. División Técnica de Información Estadística en Salud, IMSS. Motivos de consulta en medicina familiar en el IMSS. *Rev. Med. IMSS*. 2003; 41: 441-448.

16. González Pedraza-Avilés, A., L. Medina-Zarco, Y. Moreno-Castillo, C. Ortiz Zaragoza *et al.*, "Prevalencia de bacteriuria sintomática y asintomática en adultos mayores, y sensibilidad in vitro a antimicrobianos", *Archivos en Medicina Familiar*. 2004; 6 (2): 52-56,

17. Alonso B, Bernadá M, Pereda M y Traversa M. Infección urinaria en niños: agentes patógenos y sensibilidad antibiótica. *Arch. Pediatr. Urug*. 2001; 72: 268-273.

18. Carranza, M. A., D. Rodríguez y J. Díaz, "Etiología y resistencia bacteriana de las infecciones urinarias en pacientes hospitalizados en el Centro Médico Naval entre enero y diciembre de 2003", *Rev. Soc. Per. Med. Inter*. 2003; 16: 5-13.

19. Hernández P M., Salmerón A G y Medina S. R. Microbial resistance to antibiotics used to treat urinary tract infections in Mexican children. *West Pharmacol. Soc*. 2004; 47: 120-121.

20. Rodríguez López F C, Franco Álvarez de Luna F, Gordillo Urbano R M. y Ibarra González A. Microorganismos aislados de muestras de orina procedentes de la comunidad y patrón de sensibilidad en un periodo de 12 años. *Rev. Esp Quimioterap*. 2005; 18:159-167.

21. Blasco Loureiro L, Souto Moure C y Marchena Fernández M A. Infecciones del tracto urinario. Pautas de tratamiento empírico de la infección no complicada según los datos de sensibilidad antimicrobiana de un área de salud. *Farmacía de Atención Primaria*. 2006; 4: 19-23.