

M. V. García López
M. M. Gallardo García
R. Rodríguez-Ortega
F. Ropero Pinto
E. Granados Martín
M. I. Viciano Ramos
A. Gutiérrez-Cobos
A. Pinedo Sánchez

Distribución de los patrones de sensibilidad de *Escherichia coli* intrahospitalario y extrahospitalario y los fenotipos de resistencia asociados durante el año 2005

Servicio de Microbiología
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Málaga

Introducción. El aumento de las resistencias de *Escherichia coli* en los últimos años hace imprescindible el conocimiento de los patrones de sensibilidad en un área determinada para poder orientar un tratamiento empírico adecuado.

Métodos. Estudio longitudinal prospectivo a partir de los aislamientos de *E. coli* durante el año 2005 en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria. La identificación y el estudio de sensibilidad se realizaron según protocolos normalizados de trabajo de laboratorio.

Resultados. Se aislaron 2.612 cepas de *E. coli* pertenecientes a 2.098 pacientes con una edad media de 52 años que presentaban como cuadro clínico más frecuente una infección urinaria. La sensibilidad de *E. coli* fue: ampicilina (AMP) (35,4%), trimetoprim-sulfametoxazol (SXT) (63,4%), quinolonas (QUIN) (67,3%), amoxicilina-clavulánico (89%) y fosfomicina (97,2%). El porcentaje de *E. coli* productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) fue del 8,2%. En general, los aislamientos nosocomiales presentaron una resistencia mayor, que era significativa para cefalosporinas de tercera generación, gentamicina y piperacilina-tazobactam ($p < 0,005$). La resistencia en hombres fue mayor que en mujeres, al igual que en los adultos frente a los niños, con diferencias significativas para ciprofloxacino y gentamicina ($p < 0,005$). El 27,5% de los aislamientos presentaron multiresistencia y el fenotipo más frecuente era resistente a AMP/SXT (11,9%), seguido de AMP/QUIN/SXT (10,9%).

Conclusiones. Las resistencias en *E. coli* son muy elevadas en nuestro medio, sobre todo en QUIN, y aparece incluso en niños, de tal forma que hasta la mitad de los fenotipos multiresistentes incluyen ciprofloxacino. Paralelamente en los últimos años se ha producido en nuestro medio un incremento en los aislamientos de *E. coli* productores de BLEE.

Palabras clave:

Escherichia coli. Fenotipo de resistencia. Sensibilidad antibiótica. BLEE.

Rev Esp Quimioter 2008;21(3):157-165

Distribution of patterns of sensitivity and associated phenotypes of resistance in nosocomial and community acquired *Escherichia coli* during 2005

Introduction. The increase of resistances to *Escherichia coli* over recent years has made it necessary to know the patterns of sensitivity in a certain area in order to be able to orient adequate empirical treatment with this knowledge.

Method. Prospective longitudinal study using *E. coli* isolations obtained during year 2005 in the University Hospital Virgen de la Victoria was performed. Sensitivity identification and study were made according to standardized laboratory protocols.

Results. A total of 2,612 strains of *E. coli* were isolated from 2,098 patients with an average age of 52 years who had urinary infection as the most frequent sign. *E. coli* sensitivity was: ampicillin (AMP) (35.4%), ciprofloxacin (QUIN) (67.3%), trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT) (63.4%), phosphomycin (97.2%) and amoxicillin-clavulanic acid (89%). The percentage of *E. coli* extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producers was 8.2%. In general, nosocomial isolations were more resistant, this difference being significant for third generation cephalosporins, gentamicin and piperacillin/tazobactam ($p < 0.005$). Resistance in men was greater than in women and also in adults compared to children, with significant differences to ciprofloxacin and gentamicin ($p < 0.005$). A total of 27.5% of the strains were multiresistant, the most frequent phenotype being the one to AMP/SXT (11.9%), followed by AMP/QUIN/SXT (10.9%).

Conclusions. Resistances to *E. coli* are very elevated in out setting, above all, in quinolones, that even appear in children, so that up to half of the multiresistant phe-

Correspondencia:
María Victoria García López
Servicio de Microbiología
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
Avenida Teatinos, s/n
29010 Málaga
Correo electrónico: mav.garcia@ya.com

notypes present resistance to this family. Furthermore, during the last year, an increase in the isolations of *E. coli* ESBL producers has been observed.

Key words:

Escherichia coli. Phenotype of resistance. Antibiotic sensitivity. ESBL.

INTRODUCCIÓN

Escherichia coli es una de las principales causas de infección en humanos tanto de origen nosocomial como comunitaria¹, el agente etiológico más frecuente en la infección del tracto urinario²⁻⁴ y una de las causas principales de meningitis neonatal; también puede ocasionar una amplia variedad de infecciones intestinales y extraintestinales, como neumonía nosocomial, colecistitis y colangitis, peritonitis, celulitis, osteomielitis y artritis infecciosa⁵, además de figurar como una de las causas más frecuentes de bacteriemia^{2,6-8}. Todo esto supone un importante impacto médico y económico.

El fenotipo salvaje de *E. coli* presenta una gran sensibilidad a la mayoría de los tratamientos disponibles⁹, aunque en las dos últimas décadas estamos asistiendo a un aumento de infecciones por patógenos multiresistentes, entre los que se encuentra *E. coli*¹⁰⁻¹³. Este aumento de las resistencias ya ha sido recogido en diferentes estudios^{6,7}; a nivel nacional la resistencia global en aislamientos urinarios llega en la ampicilina (AMP) al 58,7%, en el ciprofloxacino al 22,8% y al 33,9% en el trimetoprim-sulfametoxazol (SXT), entre otros antibióticos, alcanzando tasas más elevadas cuando se refieren a la comunidad andaluza (AMP, 65%; ciprofloxacino, 31,9%; y SXT)³; este aumento conlleva fracasos en los tratamientos empíricos, de manera que se hace necesario el conocimiento de la epidemiología local, así como de los fenotipos de sensibilidad más frecuentes para poder adecuar mejor los tratamientos. Por todo ello, el conocimiento de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con infecciones por *E. coli* es de suma importancia para un mejor control y tratamiento.

El objetivo de nuestro trabajo es evaluar en nuestro medio el estado actual de las resistencias en *E. coli*, así como sus fenotipos, para poder orientar al clínico en el control y manejo de las infecciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo a partir de los aislamientos de *E. coli* obtenidos durante el año 2005 en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, de tercer nivel, que cuenta con 628 camas y que atiende a una población de 431.277 pacientes, con un número total de in-

gresos a lo largo de dicho año de 20.978 y un porcentaje de ocupación cercano al 85% (84,52%).

Se seleccionó una cepa por paciente y se consideraron casos diferentes los de aquellos pacientes que tenían un nuevo aislamiento con al menos 1 mes de diferencia.

Identificación y determinación de sensibilidad

De enero a diciembre de 2005 se procesaron un total de 66.475 muestras en nuestro laboratorio. La identificación y el estudio de sensibilidad de *E. coli* se realizó mediante sistema automatizado MicroScan Walkaway® (Dade Behring). Las cepas productoras de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) se confirmaron mediante método de doble difusión disco-placa¹⁴, E-test® (Izasa) y microdilución, utilizando los paneles comercializados ESβ plus (Dade Behring), siguiendo en todos los casos las normas elaboradas por la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)¹⁵. Se ha utilizado como control la cepa ATCC de *E. coli* 25922. Los aislamientos con sensibilidad intermedia se consideraron resistentes.

Definimos como multiresistencia aquellos aislamientos que presentaban resistencia a dos o más antibióticos pertenecientes a diferentes familias de antibióticos.

Se empleó la clasificación de Navarro et al.⁹ para intuir el mecanismo de resistencia asociado a betalactámicos agrupando las cepas en seis categorías según su fenotipo de resistencia.

Datos demográficos

Se elaboró una encuesta en la que se recogieron datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos, entre los que figuraban edad y sexo del paciente, tipo y origen de la muestra, Servicio de procedencia, cuadro clínico y fecha de aislamiento. Se consideraron cepas intrahospitalarias las aisladas tras 48 h o más desde el ingreso¹⁶.

Estudio estadístico

Los datos obtenidos se registraron y almacenaron en una base de datos del programa Excel (Microsoft Excel®) y el estudio estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows versión 11.5 (Statistical Program for Social Sciences [SPSS/PC+]; SPSS Inc.; Chicago). En el análisis de las variables cualitativas se utilizó la prueba de χ^2 y el test exacto de Fisher. Para todas las variables se calcularon los intervalos de confianza al 95% y las *odds ratio* (OR) correspondientes y se consideró que había diferencias estadísticamente significativas con una $p \leq 0,05$.

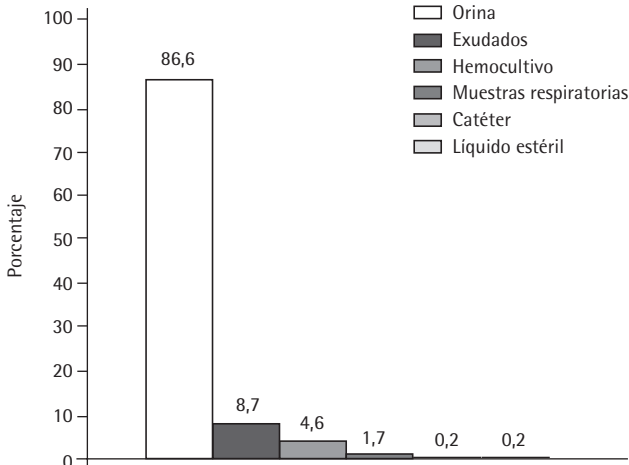


Figura 1 Distribución de los aislamientos *E. coli*. Muestras obtenidas en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

RESULTADOS

Durante el año 2005 se han aislado un total de 2.612 cepas de *E. coli* que correspondían a 2.098 pacientes, lo que supone una prevalencia de 486/100.000 habitantes/año y 124/1.000 ingresos/año de infecciones por *E. coli*.

La edad media de los pacientes fue de 52,2 años y en su mayoría eran mujeres (75,9%). La distribución de los aislamientos según el tipo de muestra está representada en la fi-

gura 1; las orinas se encuentran en primer lugar, con 86,6%, seguidas de los exudados (8,7%), hemocultivos (4,6%), muestras respiratorias (1,7%), catéter (0,2%) y líquidos estériles (0,2%).

El origen de la infección en la mayoría de los casos fue extrahospitalario (87,6%) y el cuadro clínico más frecuente la infección urinaria en el 85% de los casos, seguida de infección de la herida (6,1%), sepsis (3,5%), infección respiratoria (1,9%), patología digestiva (1,5%), absceso (1%), fiebre de origen desconocido (0,6%) y solamente en un 0,2% asociada al uso del catéter. La distribución de las infecciones según su origen se representa en la figura 2; la infección urinaria es la más frecuente, tanto a nivel intrahospitalario como extrahospitalario; le siguen por orden de frecuencia en las intrahospitalarias la infección de la herida (27%), la sepsis (11,6%) y la infección respiratoria (10,7%).

El estudio de sensibilidad pone de manifiesto que los antimicrobianos con menor actividad frente a *E. coli* han sido las penicilinas, con un porcentaje medio de sensibilidad del 41,4%, seguido del grupo de las quinolonas (QUIN) (ácido nalidixico, 55,8%, y ciprofloxacino, 67,3%) y el SXT (63,4%). La sensibilidad a las cefalosporinas va aumentando según se amplía el espectro de acción; así, la cefazolina presenta un 70,7%, cefuroxima un 85,9%, cefotaxima un 92,3% y un 96,1% la cefepima. La actividad de los inhibidores de betalactamasas es mayor para piperacilina-tazobactam (96,8%) que para amoxicilina-clavulánico (89%). Fosfomicina sigue manteniendo altos niveles de actividad, con un 97,2%, al igual que amikacina, con el 99,3%; sin embargo, la sensibilidad de gentamicina y tobramicina es menor, con el 89,7 y 90,5%, respectivamente. Los datos de sensibilidad general están reflejados en la tabla 1.

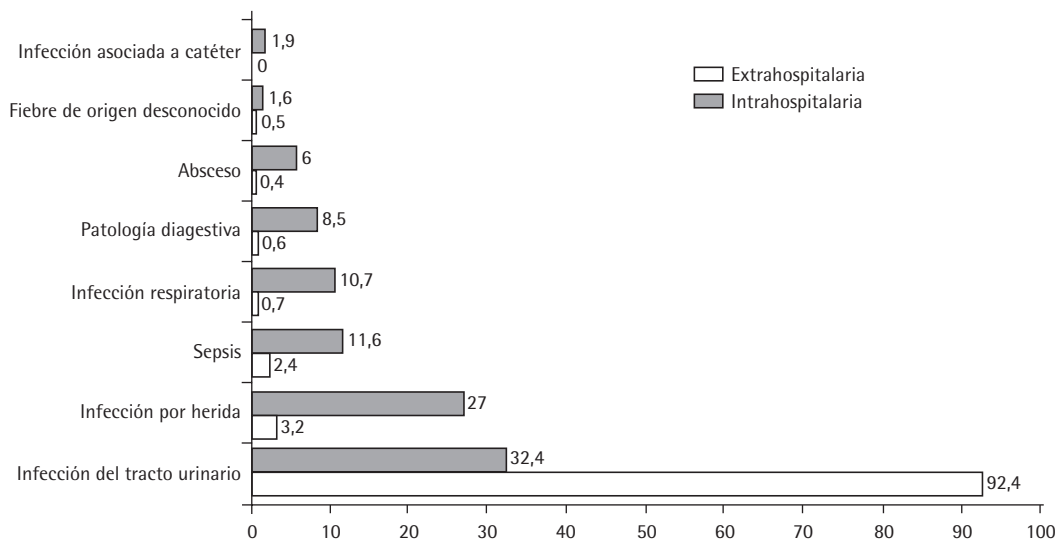


Figura 2 Distribución del cuadro clínico según su origen intrahospitalario o extrahospitalario. Datos referidos al Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, 2005.

Al analizar la sensibilidad en función del origen intrahospitalario o extrahospitalario (tabla 2) podemos observar cómo aumenta la resistencia intrahospitalaria un 16,3% a las cefalosporinas de primera generación y un 9,1% a las de segunda generación ($p < 0,005$); de igual forma ocurre en las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, que en el caso de la cefotaxima es de un 7,5% y de la cefepima un 5,7%. También aparecen diferencias significativas ($p < 0,005$) para gentamicina y tobramicina, con aumentos en torno al 5%, manteniéndose el porcentaje respecto a la amikacina en el 99,3% en ambos casos. Estas diferencias no se han encontrado en la familia de las QUIN, que tanto a nivel intrahospitalario como extrahospitalario mantienen altos niveles de resistencia.

En relación al sexo, los hombres presentaron mayores niveles de resistencia para la casi totalidad de antimicrobianos; estas diferencias resultaron significativas en muchos de ellos, destacando sobre todo el ciprofloxacino, con un porcentaje del 40,8% en hombres frente a un 30,6% en mujeres

| Tabla 1 | | Sensibilidad total de <i>Escherichia coli</i> | | |
|--------------------------------|-----------------|---|-------------------|-------------------|
| Antibiótico | Número de cepas | Sensibilidad (%) | CMI ₅₀ | CMI ₉₀ |
| Ampicilina | 925 | 35,4 | >16 | >16 |
| Piperacilina | 1.114 | 45,1 | 64 | >64 |
| Ticarclina | 859 | 34,8 | >64 | >64 |
| Cefalotina | 1.057 | 70,7 | <8 | >16 |
| Cefuroxima | 2.242 | 85,9 | <4 | >16 |
| Cefixima | 1.322 | 88,5 | <1 | 2 |
| Cefoxitina | 998 | 93,7 | <8 | <8 |
| Cefotaxima | 2.281 | 92,3 | <0,5 | <0,5 |
| Ceftazidima | 2.370 | 96 | <0,5 | <0,5 |
| Cefepima | 2.373 | 96,1 | <1 | 2 |
| Aztreonam | 1.739 | 88,7 | <1 | 2 |
| Amoxicilina/ clavulánico | 2.324 | 89 | <4/8 | 16/8 |
| Piperacilina/ tazobactam | 2.392 | 96,8 | <16/4 | <16/4 |
| Ácido pipemídico | 863 | 52,2 | <4 | >16 |
| Ácido nalidíxico | 1.238 | 55,8 | <4 | >16 |
| Ciprofloxacino | 1.758 | 67,3 | <0,12 | >2 |
| Nitrofurantoína | 1.960 | 95,1 | <32 | >64 |
| Gentamicina | 2.347 | 89,7 | <4 | 8 |
| Tobramicina | 2.236 | 90,5 | <4 | <4 |
| Amikacina | 2.454 | 99,3 | <16 | <16 |
| Trimetoprim- sulfametoxazol | 1.654 | 63,4 | <2/38 | >4/76 |
| Fosfomicina | 2.147 | 97,2 | <16 | <16 |

CMI: concentración mínima inhibitoria. Datos referidos al Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, 2005.

res ($p < 0,000$; OR: 1,598; IC₉₅: 1,328-1,924), y la cefotaxima (11,3 frente al 6,5%; $p < 0,000$; OR: 1,837; IC₉₅: 1,346-2,508), como se puede ver reflejado en la tabla 3.

La diferencia de sensibilidad entre adultos (>14 años) y niños (≤ 14 años) presenta diferencias significativas ($p \leq 0,050$) solamente en las resistencias a QUIN, aminoglucósidos (AG) y aztreonam (tabla 4).

Al agrupar los aislados de *E. coli* por fenotipos, el más frecuente (27,7%) fue el que presentaba sensibilidad a todos los antimicrobianos, seguido del resistente a AMP (20,3%), AMP/SXT (11,9%), AMP/QUIN/SXT (10,9%), AMP/QUIN (6,1%) y AMP/QUIN/AG/SXT, con un porcentaje del 5% (tabla 5). Al comparar los fenotipos de resistencia en adultos y niños no hemos encontrado diferencias significativas.

La clasificación de los fenotipos de resistencia a betalactámicos se presenta en la tabla 6, que muestra cómo sigue siendo el fenotipo más frecuente el producido por un aumento de la penicilinasas (47,1%), seguido del fenotipo natural o salvaje, con el 33,3%, y en tercer lugar las cepas productoras de BLEE, con el 8,2%.

DISCUSIÓN

Actualmente el tratamiento empírico de las infecciones urinarias con SXT, QUIN o amoxicilina no es recomendado debido a los altos porcentajes de resistencia. Los programas de vigilancia informan de tasas de resistencia a AMP de un 26-84%, a SXT de un 11-60% y a ciprofloxacino de un 0-39%^{17,19-21}. En nuestro medio la resistencia es más elevada que en los países del norte de Europa, como Suecia, con el 26% de resistencia a AMP²¹; Norteamérica, con porcentajes de resistencia al ciprofloxacino del 2-10%, o Japón, en donde no tienen resistencia a SXT¹⁸. Sin embargo, son inferiores a las obtenidas en otras zonas, como Latinoamérica o Turquía. Estas situaciones no son más que el reflejo de las diferentes políticas antibióticas a las que se somete cada zona geográfica.

En España también existe una gran variabilidad. Por un lado, en el estudio nacional multicéntrico realizado por Andreu et al.³ encuentran en general resistencias más bajas que en nuestro estudio (AMP, 68,7%; ciprofloxacino, 32,8%, y cotrimoxazol, 43,9%), probablemente debido a que su población es más joven. En cambio, las obtenidas por Junquera¹⁷ en la Comunidad de Madrid (AMP, 60,2%; norfloxacino, 44,4%, y cotrimoxazol, 44,8%) son similares a los nuestros. Sin embargo, al igual que ellos, fosfomicina presenta muy buena actividad frente a *E. coli* (>98%), por lo que podría ser una alternativa de primera elección en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario no complicadas^{17,23}.

En los últimos años está aumentando la resistencia a AG en *E. coli*^{17,21}; a pesar de ello todavía tienen buena actividad, con valores en la mayoría de los casos que sobrepasan el 90%^{17,17,21}, al igual que en nuestro estudio, salvo con amika-

| Tabla 2 | | Sensibilidad antibiótica de <i>Escherichia coli</i> según su origen intrahospitalario-extrahospitalario | | | | |
|----------------------------|-------|---|------------------------|-------|-------|------------------|
| Antibiótico | n | Intrahospitalarias (%) | Extrahospitalarias (%) | p | OR | IC ₉₅ |
| Ampicilina | 2.612 | 325 (34,2) | 2.287 (35,6) | | | |
| Piperacilina | 2.469 | 325 (39,1) | 2.144 (46,0) | 0,019 | 1,330 | 1,048-1,688 |
| Cefalotina | 1.493 | 148 (56,1) | 1.345 (72,4) | 0,000 | 2,056 | 1,455-2,906 |
| Cefuroxima | 2.609 | 324 (78,1) | 2.285 (87,1) | 0,000 | 1,893 | 1,416-2,531 |
| Cefoxitina | 1.065 | 244 (94,7) | 821 (93,4) | | | |
| Cefotaxima | 2.471 | 325 (85,8) | 2.146 (93,3) | 0,000 | 2,292 | 1,608-3,268 |
| Ceftazidima | 2.470 | 324 (91,4) | 2.146 (96,6) | 0,000 | 2,725 | 1,732-4,287 |
| Cefepima | 2.469 | 325 (91,1) | 2.144 (96,8) | 0,000 | 2,946 | 1,878-4,623 |
| Aztreonam | 1.961 | 314 (83,4) | 1.647 (89,7) | 0,001 | 1,724 | 1,231-2,416 |
| Amoxicilina/clavulánico | 2.610 | 286 (85,7) | 2.324 (87,8) | | | |
| Piperacilina/tazobactam | 2.470 | 325 (94,2) | 2.145 (97,2) | 0,003 | 2,195 | 1,291-3,732 |
| Ácido nalidíxico | 2.217 | 195 (56,4) | 2.022 (52,9) | | | |
| Ciprofloxacino | 2.612 | 325 (65,2) | 2.287 (67,6) | | | |
| Nitrofurantoína | 2.061 | 105 (96,2) | 1.956 (95) | | | |
| Gentamicina | 2.612 | 325 (84,6) | 2.287 (90,4) | 0,001 | 1,717 | 1,232-2,393 |
| Amikacina | 2.471 | 325 (99,4) | 2.146 (99,3) | | | |
| Trimetoprim-sulfametoxazol | 2.607 | 325 (65,2) | 2.282 (63,2) | | | |
| Fosfomicina | 2.208 | 105 (98,1) | 2.103 (97,2) | | | |

n: número total de cepas testadas; OR: odds ratio; IC₉₅: intervalo de confianza. Datos referidos al Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, 2005.

| Tabla 3 | | Distribución de las resistencias antibióticas de <i>Escherichia coli</i> en función del sexo de los pacientes | | | | |
|----------------------------|-------|---|-------------|-------|-------|------------------|
| Antibiótico | n | Hombres (%) | Mujeres (%) | p | OR | IC ₉₅ |
| Ampicilina | 2.612 | 69,4 | 63,1 | 0,004 | 1,326 | 1,094-1,607 |
| Piperacilina | 2.469 | 62,1 | 52,5 | 0,000 | 1,479 | 1,227-1,783 |
| Cefalotina | 1.493 | 39,3 | 26,3 | 0,000 | 1,816 | 1,407-2,343 |
| Cefuroxima | 2.609 | 18,5 | 12,6 | 0,000 | 1,569 | 1,232-1,997 |
| Cefoxitina | 1.065 | 4,7 | 7,1 | | | |
| Cefotaxima | 2.471 | 11,3 | 6,5 | 0,000 | 1,837 | 1,346-2,508 |
| Ceftazidima | 2.470 | 6,2 | 3,3 | 0,002 | 1,913 | 1,264-2,896 |
| Cefepima | 2.469 | 7,2 | 2,9 | 0,000 | 2,575 | 1,710-3,876 |
| Aztreonam | 1.961 | 14,5 | 10,1 | 0,007 | 1,503 | 1,118-2,022 |
| Amoxicilina/clavulánico | 2.610 | 15,6 | 9,5 | 0,000 | 1,764 | 1,357-2,295 |
| Piperacilina/tazobactam | 2.470 | 4,2 | 2,8 | | | |
| Ácido nalidíxico | 2.217 | 58,1 | 43,6 | 0,000 | 1,793 | 1,463-2,199 |
| Ciprofloxacino | 2.612 | 40,8 | 30,1 | 0,000 | 1,598 | 1,328-1,924 |
| Nitrofurantoína | 2.061 | 3,8 | 5,2 | | | |
| Gentamicina | 2.612 | 12,7 | 9,5 | 0,023 | 1,380 | 1,045-1,823 |
| Amikacina | 2.471 | 1,3 | 0,4 | 0,020 | 3,051 | 1,140-8,164 |
| Trimetoprim-sulfametoxazol | 2.607 | 41,0 | 35,2 | 0,008 | 1,279 | 1,065-1,537 |
| Fosfomicina | 2.208 | 2,7 | 2,8 | | | |

n: número total de cepas testadas; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. Datos referidos al Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, 2005.

Tabla 4

Diferencias en la sensibilidad de *Escherichia coli* entre niños y adultos

| Antibiótico | n | < 14 años | n | > 14 años | p | OR | IC ₉₅ |
|----------------------------|-----|-----------|-------|-----------|-------|-------|------------------|
| Ampicilina | 159 | 40,9 | 2.453 | 35,1 | | | |
| Piperacilina | 142 | 48,6 | 2.327 | 44,9 | | | |
| Cefalotina | 111 | 83,8 | 1.383 | 69,7 | 0,002 | 2,246 | 1,338-3,768 |
| Cefuroxima | 159 | 89,3 | 2.450 | 85,7 | | | |
| Cefoxitina | 44 | 97,7 | 1.021 | 93,9 | | | |
| Cefotaxima | 142 | 95,8 | 2.329 | 92,1 | | | |
| Ceftazidima | 142 | 97,2 | 2.328 | 95,9 | | | |
| Cefepima | 142 | 97,2 | 2.327 | 96 | | | |
| Aztreonam | 104 | 94,2 | 1.857 | 88,4 | 0,066 | 2,150 | 0,931-4,962 |
| Amoxicilina/clavulánico | 159 | 87,4 | 2.451 | 89,1 | | | |
| Piperacilina/tazobactam | 142 | 95,8 | 2.328 | 96,9 | | | |
| Ácido nalidíxico | 142 | 80,3 | 2.075 | 54,2 | 0,003 | 3,445 | 2,258-5,255 |
| Ciprofloxacino | 159 | 93,7 | 2.453 | 65,6 | 0,000 | 7,816 | 4,098-14,907 |
| Nitrofurantoína | 142 | 98,6 | 1.919 | 94,8 | 0,046 | 3,808 | 0,929-15,602 |
| Gentamicina | 159 | 95,6 | 2.453 | 89,3 | 0,012 | 2,597 | 1,204-5,599 |
| Amikacina | 142 | 100 | 2.329 | 99,3 | | | |
| Trimetoprim-sulfametoxazol | 159 | 67,9 | 2.448 | 63,2 | | | |
| Fosfomicina | 159 | 97,5 | 2.049 | 97,2 | | | |

n: número total de cepas testadas; OR: odds ratio; IC₉₅: intervalo de confianza. Datos referidos al Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, 2005.

cina, que mantiene su actividad (99,3%), probablemente debido a su uso restringido en el ámbito intrahospitalario.

La resistencia en muestras invasivas ha experimentado un ascenso, hecho especialmente acentuado en fluorquinolonas²¹. En este sentido hemos podido constatar cómo el ciprofloxacino en los 10 últimos años (1996-2005) ha multiplicado por cinco su resistencia en muestras invasivas (5,7% totales-26,5% invasivas)²². Este hecho ratifica cómo el aumento de resistencias, ya observado en nuestro medio hace 10 años en muestras no invasivas (26,1%), se ha trasladado a las invasivas, fenómeno que puede ser debido, al igual que muestra Oteo et al.¹, al elevado consumo de fluorquinolonas utilizadas en la comunidad como tratamiento de primera línea en las infecciones de orina.

En general, las cepas de *E. coli* nosocomiales muestran una mayor resistencia que las adquiridas en la comunidad^{1,17}. En nuestro estudio hemos observado cómo estas diferencias son menos evidentes en los fármacos de uso ambulatorio como AMP, amoxicilina/clavulánico o ciprofloxacino; incluso el SXT fue más resistente en las cepas comunitarias. Estos resultados difieren de los obtenidos en el multicéntrico de Oteo et al.¹, donde los aislamientos nosocomiales eran más resistentes, probablemente debido a que las cepas procedían de muestras invasivas. Si hemos encontrado diferencias significativas ($p < 0,000$) entre las cepas intrahospitalarias y comunitarias para cefalosporinas de tercera generación, pro-

blemente debido, por un lado, al elevado número de cepas productoras de BLEE y, por otro, a la hiperproducción de AmpC en nuestro entorno.

A pesar de que el porcentaje de hombres en nuestra población es menor, éstos tienen cepas más resistentes, sobre todo a cefalosporinas de tercera generación, ciprofloxacino o SXT, resultados comparables a los encontrados por otros autores^{1,3,10,12,28}. Este hecho puede deberse a que los hombres suelen presentar con mayor frecuencia infecciones del tracto urinario complicadas, lo que favorece su diseminación, que requiere tratamientos antibióticos de mayor espectro y más prolongados.

La resistencia en la población adulta es mayor que en los niños; a pesar de ello, en nuestro estudio solamente hemos encontrado diferencias significativas en QUIN y AG, antibióticos de uso poco común en niños. En el trabajo de Upton et al.³⁰ sobre una serie de 1.636 aislamientos de *E. coli* procedentes de niños con infección urinaria encontraron porcentajes similares de resistencia a los de nuestro estudio para AMP, SXT y gentamicina, aunque la resistencia a QUIN es muy baja (0,7%), mientras que en nuestro trabajo los niveles de resistencia a QUIN son altos (6,3%), teniendo en cuenta que no son fármacos usados en esta población, resultado coincidente con lo publicado por Oteo et al.¹. Esta elevada resistencia probablemente se debe, por un lado, a la adquisición de cepas procedentes de adultos en la propia familia o en las guarderías

Tabla 5

Distribución de los fenotipos de resistencia de *Escherichia coli* en niños y adultos

| Fenotipo | Totales (%) | < 14 años | | > 14 años | |
|--|-------------|-----------|------------|-----------|------------|
| | | n | Porcentaje | n | Porcentaje |
| Sensible | 27,7 | 59 | 37,1 | 609 | 26,9 |
| Ampicilina | 20,3 | 39 | 24,5 | 457 | 20,2 |
| Trimetoprim-sulfametoxazol | 2,4 | 5 | 3,1 | 54 | 2,4 |
| Quinolona | 1,8 | 1 | 0,6 | 46 | 2,0 |
| Aminoglucósidos | 0,5 | — | — | 12 | 0,5 |
| Ampicilina-trimetoprim-sulfametoxazol | 11,9 | 36 | 22,6 | 251 | 11,1 |
| Ampicilina-quinolona | 6,1 | 3 | 1,9 | 150 | 6,6 |
| Ampicilina-aminoglucósidos | 0,9 | — | — | 21 | 0,9 |
| Aminoglucósidos-quinolona | 0,1 | — | — | 2 | 0,1 |
| Quinolona-trimetoprim-sulfametoxazol | 0,8 | — | — | 18 | 0,8 |
| Ampicilina-cefalosporina de tercera y cuarta generación | 1,9 | 6 | 3,8 | 40 | 1,8 |
| Ampicilina-quinolona-trimetoprim-sulfametoxazol | 10,9 | — | — | 263 | 11,6 |
| Ampicilina-aminoglucósidos-trimetoprim-sulfametoxazol | 1,0 | 4 | 2,5 | 19 | 0,8 |
| Quinolona-aminoglucósidos-trimetoprim-sulfametoxazol | 0,2 | — | — | 3 | 0,1 |
| Ampicilina-quinolona-aminoglucósidos | 1,7 | — | — | 39 | 1,7 |
| Ampicilina-cefalosporina de tercera y cuarta generación-trimetoprim-sulfametoxazol | 0,7 | 1 | 0,6 | 18 | 0,8 |
| Ampicilina-cefalosporina de tercera y cuarta generación-quinolona | 2,1 | — | — | 48 | 2,1 |
| Ampicilina-cefalosporina de tercera y cuarta generación-aminoglucósidos | 0,1 | — | — | 3 | 0,1 |
| Ampicilina-quinolona-aminoglucósidos-trimetoprim-sulfametoxazol | 5,0 | 4 | 2,5 | 117 | 5,2 |
| Ampicilina-cefalosporina de tercera y cuarta generación-quinolona-trimetoprim-sulfametoxazol | 1,9 | 1 | 0,6 | 46 | 2,0 |
| Ampicilina-cefalosporina de tercera y cuarta generación-trimetoprim-sulfametoxazol-aminoglucósidos | 0,2 | — | — | 4 | 0,2 |
| Ampicilina-cefalosporina de tercera y cuarta generación-quinolona-aminoglucósidos | 0,3 | — | — | 7 | 0,3 |
| Ampicilina-cefalosporina de tercera y cuarta generación-quinolona-trimetoprim-sulfametoxazol-aminoglucósidos | 1,5 | — | — | 38 | 1,7 |

Datos referidos al Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, 2005.

y, por otro, al uso de antibióticos, como QUIN, en el engorde de animales, como las aves o los cerdos¹¹.

El problema de las resistencias es mayor cuando implica a más de una familia de antibióticos; así, en nuestro trabajo se observa cómo la multiresistencia se presenta en el 27,5% de los aislamientos, valor superior al encontrado por Oteo et al.²⁹ en un estudio multicéntrico realizado en 2001 en muestras invasivas, en donde la prevalencia en España ha sido del 13,8%, a pesar de que su definición de multiresistencia es menos restringida que la nuestra, lo cual apoya que nuestros niveles de resistencia son muy superiores a los nacionales, fundamentado principalmente en el aumento de resistencia que hemos sufrido a nivel extrahospitalario.

El fenotipo multiresistente más frecuente es el de AMP-SXT, con un 11,9%, resultado que se encuentra a caballo entre los estudios de Oteo²⁹ (16,9%) y de Alonso³³ (9,7%). Cuando al fenotipo anterior se asocia ciprofloxacino nuestros resultados son superiores a un 10,9% respecto los estudios de Oteo²⁹ y Alonso³³ (8,2% y 4,5%, respectivamente). En el fenotipo que presenta resistencia a AMP-CIPRO podemos observar que el 6,1% de nuestro estudio está muy por encima del resultado de Oteo (2,44%), probablemente debido a que en nuestra serie el origen de las cepas era tanto de muestras invasivas como no invasivas. De igual forma, y teniendo en cuenta que en el Sistema Europeo para la Vigilancia de las Resistencias Antimicrobianas (EARSS) no se reportan datos acerca de la sensibilidad al SXT, la combinación de

Tabla 6 Fenotipos de resistencia a betalactámicos en *Escherichia coli*⁹

| Fenotipo | AMP | AMC | TIC | PIP | C1G | FOX | CXM | C3G | C4G | CARB | Incidencia número de cepas (%) | Observaciones |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|--------------------------------|--|
| Natural | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | 870 (33,3) | AmpC niveles basales |
| Natural ↑ | R | R | R | R | R | R | R | r/R | S | S | 145 (5,6) | AmpC hiperproducida |
| Penicilinasas | R | S | R | R | S/r | S | S | S | S | S | 1.229 (47,1) | Más frecuente TEM-1, TEM-2 y SHV-1 |
| Aumento penicilinasas | R | r | R | R | R | S | S | S | S | S | 64 (2,5) | En caso de afectar a CAZ puede tratarse de SHV-1 |
| BLEE | R | S/r | R | R | R | S | R | S/R | S/R | S | 215 (8,2) | |
| IRT | R | R | R | R | S | S | S | S | S | S | 89 (3,4) | |

AMP: ampicilina; AMC: amoxicilina-clavulánico; TIC: ticarcilina; PIP: piperacilina; C1G: cefalosporinas de primera generación; FOX: cefoxitina; CXM: cefuroxima; C3G: cefalosporinas de tercera generación; C4G: cefalosporinas de cuarta generación; CARB: carbapenemes; S: sensible; R: resistente; r: sensibilidad disminuida; BLEE: betalactamasa de espectro extendido; IRT: inhibidor resistente TEM mutant; CAZ: ceftazidima. Tabla versionada de Navarro et al⁹.

resistencia AMP/QUIN fue la más frecuente, con un 7,9%. Todos estos datos apoyan el no uso de estos agentes antimicrobianos como tratamiento empírico de la infección por *E. coli*, sobre todo en las infecciones urinarias.

El análisis de los fenotipos de resistencias a betalactámicos en función del posible mecanismo de resistencia involucrado muestra cómo la implicación del mecanismo mediado por penicilinasas alcanza el 49,6%, resultado superior al 31,4% que encuentra Alonso³³, siendo en todos los casos el fenotipo de resistencia más habitual. Este fenotipo está predominantemente mediado por plásmidos y se debe fundamentalmente a la producción de betalactamasa TEM-1, TEM-2 y SHV-1, y permanece sensible a los inhibidores de las betalactamasas (amoxicilina-clavulánico). Otro mecanismo de resistencia a esta familia de antibióticos es el mediado por betalactamasas cromosómicas AmpC, que en nuestro medio alcanza el 5,6%, muy por encima del 0,35 de Alonso et al.³³. Como grupo minoritario, con un 3,4%, están las cepas que presentan el denominado fenotipo IRT (*Inhibitor Resistance TEM mutant*), que se caracteriza por conferir resistencia a penicilinas e inhibidores y que tiene actividad sobre el resto de los betalactámicos. Este mecanismo es debido a una enzima que deriva de las penicilinasas (TEM-1, TEM-2 y SHV) y que suele presentarse en bajo porcentajes⁹.

La irrupción de betalactamasas plasmídicas de espectro ampliado en todo el mundo se pone de manifiesto en numerosos trabajos. El estudio SENTRY declara un 3,9% de *E. coli* portadores de BLEE en EE.UU. y un 7,7% para el resto del mundo (Europa, América y Asia)²⁴. En concreto, en Europa los datos recogidos por el EARSS³¹ informan de una gran variabilidad geográfica con un claro predominio de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación

en Turquía y los países de la Europa del Este del 25-50%, mientras que en los países del norte europeo sólo se presentan en el 1-5%; España se encuentra en un lugar intermedio, con un 5-10%. En nuestro estudio la tasa de BLEE es del 8,2%, porcentaje en continuo ascenso desde 2003, donde sólo teníamos un 2,7%. Este ascenso también se pone de manifiesto en el estudio de Ena et al.²⁵, donde pasa del 0,2 al 5,52% en el período 1999-2004. El último proyecto presentado por el grupo GEIH-BLEE 2006³² detecta una frecuencia del 5,9% y además expone que la frecuencia de sus aislamientos desde el año 2000 se ha multiplicado por 12, principalmente debido a las cepas aisladas en pacientes no hospitalizados, como en nuestro caso.

El consumo necesario e innecesario en algunos casos es uno de los principales motivos relacionados con el aumento de las resistencias. Los patrones de resistencia están evolucionando continuamente y la multiresistencia en *E. coli* de gran influencia en la patología humana sigue aumentando, de manera que todos estos datos apoyan cada vez más la creación de programas de vigilancia para conocer la epidemiología local de resistencia en nuestro entorno para así poder instaurar medidas adecuadas de uso y consumo antibiótico.

BIBLIOGRAFÍA

- Oteo J, Lázaro E, De Abajo FJ, Baquero F, Campos J. Spanish Member of EARSS. Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain. *Emerg Infect Dis* 2005;11:546-53.
- Asensio A CR, Vaqué J, Rosselló J, Arribas JL, grupo de trabajo EPINE. Etiología de las infecciones hospitalarias en España (EPINE, 1990-1999). *Med Clin (Barc)* 2002;118:725-30.
- Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García-Rodríguez JA y Grupo cooperativo español para el estudio de la

- sensibilidad antimicrobiana en patógenos urinarios. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:4-9.
4. Daza R, Gutiérrez J, Piédrola G. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:211-5.
 5. Donnenberg M. Enterobacteriaceae. En: Mandell G, Bennett JE, Dolin R, editores. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2005; p. 2567-86.
 6. Diekema D, Pfaller MA, Jones RN, Doer GV, Winokur PL, Gales AC, et al. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. *Clin Infect Dis* 1999;29:595-607.
 7. Fluit C, Jones ME, Schmitz FJ, Acar J, Gupta R, Verhoef J and the SENTRY participants group. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from SENTRY antimicrobial surveillance program 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000;30:454-60.
 8. Reacher M, Shah A, Livermore DM, Wale MC, Graham C, Johnson AP, et al. Bacteraemia and antibiotic resistance of its pathogens reported in England and Wales between 1990 and 1998: trend analysis. *BMJ* 2000;320:213-6.
 9. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:225-34.
 10. Sahn D, Thornsberry C, Mayfield DC, Jones ME, Karlosky JA. Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli*: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1402-6.
 11. Garau J, Xercavins M, Rodríguez-Caballeira M, Gómez-Vera JR, Coll I, Vidal D, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2736-41.
 12. Goettsch W, Van Pelt W, Nagelkerke N, Hendrix MGR, Buiting AGM, Petit PL, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:223-8.
 13. Picazo J, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López E, et al. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:617-28.
 14. Bauer AW, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966;45:493-6.
 15. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: fourteenth informational supplement. Document M100-S14 2005;24:1.
 16. Garner JS, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definition for nosocomial infections. En: Olmsted R, editor. APIC infection control and applied epidemiology: principles and practices. St. Louis: Mosby; 1996:A1-20.
 17. Junquera S, Loza E, Baquero F. Evolución del patrón de sensibilidad de aislados de *Escherichia coli* en urocultivos procedentes del medio hospitalario y extrahospitalario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:197-201.
 18. Stelling J, Travers K, Jones RN, Turner PJ, O'Brien TF, Levy SB. Integrating *Escherichia coli* antimicrobial susceptibility data from multiple surveillance programs. *Emerg Infect Dis* 2005;11:873-82.
 19. Biedenbach D, Moel GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;50:59-69.
 20. Hooton T, Besser R, Foxman B, Fritsche TR, Nicolle LE. Acute uncomplicated cystitis in an era of increasing antibiotic resistance: a proposed approach to empirical therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:75-80.
 21. EARSS annual report 2005. Netherlands, 2006.
 22. Gallardo M, García MV, Rodríguez R, Granados E, Martín E, Viciano I, et al. Evolución de las resistencias de *E. coli* a lo largo de 8 años (1996-2003). En: Pascual A M-MM, Almirante B, Miró JM, editores. XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), 2004. May 16-19. Bilbao: Doyma, 2004; p. 6-7.
 23. Garau M, Latorre A, Alonso-Sanz M. Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *Escherichia coli*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:462-6.
 24. Sader H, Hsiung A, Fritsche TR, Jones RN. Comparative activities of cefepime and piperacillin/tazobactam tested against a global collection of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with an ESBL phenotype. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;57:341-4.
 25. Ena J, Arjona F, Martínez-Peinado C, López-Perezagua MM, Amador C. Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Urology* 2006;68:1169-74.
 26. Romero L, López L, Rodríguez-Baño J, Ramón-Hernández J, Martínez-Martínez L, Pascual A. Long-term study of the frequency of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:625-31.
 27. Gallardo MM, García MV, Rodríguez R, Ropero F, Granados E, Gutiérrez A, et al. Epidemiology of infections caused by extended-spectrum β -lactamases producing *Escherichia coli* for a three-year period. En: 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2007; March 31-April 3, Munich, 2007.
 28. Gesu G, Marchetti F. Increasing resistance according to patient's age and sex in *Escherichia coli* isolated from urine in Italy. *J Chemother* 2007;19:161-5.
 29. Oteo J, Campos J, Baquero F, Spanish Member of EARSS. Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001). *J Antimicrob Chemother* 2002;50:945-52.
 30. Upton DA, Noni M, Louise F, Frank C, Derek S. Risk factors for resistance to «first-line» antimicrobial among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children. *CMAJ* 1999;160:1436-40. En: www.rivm.nl/earss.com.
 31. Díaz MA, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Cantón R, Rodríguez-Baño J, Pascual A y Grupo de Estudio de Infección Nosocomial (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en hospitales españoles: II estudio multicéntrico (Proyecto GEIH-BLEE 2006). En: XII Reunión de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Mayo 9-11. La Coruña, 2007.
 32. Alonso Sanz M, Abad Bécquer MI. Fenotipos de resistencia de aislamientos urinarios de *Escherichia coli* en la comunidad: implicaciones terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 2003;120:361-4.