

**RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN LA INFECCIÓN URINARIA POR
ESCHERICHIA COLI Y SU RELACIÓN CON LA PRODUCCIÓN DE
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE).**

**NTIMICROBIAL RESISTANCE IN *ESCHERICHIA COLI* URINARY INFECTION BY
AND ITS RELATIONSHIP WITH PRODUCTION OF EXTENDED SPECTRUM
LACTAMASE (ESBL).**

Autores: Rojas, Sandra. Spooner, Vanessa. Duarte, Carolina y Campos, Yelitza.

Centro Medico Paso Real .Charallave, Edo Miranda, Venezuela
sandramrojasr@hotmail.com

RESUMEN.

La resistencia bacteriana es un problema antiguo pero de gran actualidad, que obliga hoy en día conocer a nivel regional y local los patrones de resistencia antimicrobiana y los mecanismos asociados, tales como la producción de BLEE, a fin de establecer estrategias y políticas para su control. En este sentido, el objetivo de este trabajo es determinar el patrón de resistencia de *Escherichia coli* uropatogénica y su relación con la producción de Betalactamasas en la población atendida en la emergencia del Centro Médico Paso Real, con signos y síntomas de Infección del Tracto Urinario. Para lo cual se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes que acudieron a este centro durante el periodo 2012 y primer semestre 2013. Se analizaron 3675 muestras de orina, la identificación y la sensibilidad de las mismas se realizó con el equipo automatizado Vitek 2 Compact. Nuestros resultados muestran que *Escherichia coli* fue el patógeno aislado con mayor frecuencia (73,65%), detectándose la presencia de cepas productoras de BLEE en un total 38 (10,77%) en el periodo de estudio, observándose además, resistencia cruzada a las fluoroquinolonas y la gentamicina.

Palabras Claves: *E. coli* uropatogenica, BLEE, resistencia, antibióticos.

ABSTRACT

Bacterial resistance is an old but very topical problem, which forces today to meet regional and local patterns of antimicrobial resistance and associated mechanisms, such as ESBL production in order to develop strategies and policies to control. In this sense, the objective of this work is to determine the resistance pattern of *Escherichia coli* uropathogenic and its relation to the production of beta-lactamase in the population served in the emergence of Paso Real Medical Center with signs and symptoms of urinary infection. For which a retrospective analysis of patients attending the center during the period 2012 and first half 2013. 3675 urine samples, identification and sensitivity of the same was done with automated equipment Vitek 2 Compact analyzed was performed. Our results show that *Escherichia coli* was the pathogen most frequently isolated (73.65%), detecting the presence of ESBL-producing strains in a total of 38 (10.77%) in the study period, also observed, cross-resistance to fluoroquinolones and gentamicin.

Keywords: uropathogenic *E. coli*, ESBL resistance, antibiotics.

INTRODUCCIÓN

La infección urinaria es una patología que puede producirse a cualquier edad, con un claro predominio del sexo femenino y en teoría fácilmente tratable. La morbilidad por infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad es elevada y el agente causal más frecuente de las mismas es *Escherichia coli* (Hoban y col., 2011; Foxman y Brown, 2003). *Escherichia coli*, presenta resistencia a múltiples drogas y la prevalencia de resistencia antimicrobiana de *E. coli* aisladas de muestras clínicas, ha aumentado dramáticamente en los últimos años, principalmente de aquellas productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (Díaz y col. 2009, Coque y col, 2008). Los plásmidos que determinan las cepas BLEE contienen, con frecuencia, otros genes de resistencia para distintos antimicrobianos, como aminoglucósidos, tetraciclinas y

cotrimoxazol. Además, las cepas productoras de BLEE son con más frecuencia resistentes a quinolonas, por diferentes mecanismos, que las cepas no productoras de BLEE (Meier y col., 2011; Ríos y col. 2010). Todo ello determina que en la actualidad, el uso de antibióticos este limitado de manera considerable, complicándose el tratamiento de estas infecciones, ya que disminuyen el arsenal terapéutico y aumentan la morbilidad y los costos. Debido a lo planteado, surge la necesidad de realizar una investigación sobre la resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por *escherichia coli* y su relación con la producción de betalactamasas de espectro extendido (blee), en pacientes atendidos en el Centro Medico Paso Real, a fin de establecer estrategias y políticas para su control, entre las cuales es imprescindible el uso racional de antibióticos.

MATERIALES Y METODOS:

Población en estudio: Se realizó un análisis retrospectivo de 3675 muestras de orinas provenientes de pacientes con sintomatología de infección del tracto urinario (leucocituria, hematuria y bacteriuria) que fueron procesadas por el servicio de bacteriología del Centro Medico Paso Real durante el periodo de enero del 2012 hasta junio del 2013.

Criterios de inclusión y exclusión: se incluyeron en este estudio los urocultivos provenientes de pacientes masculinos y femeninos en edades comprendidas entre 18 y 70 años, con sintomatología de infección del tracto urinario adquiridas en la comunidad. Como criterios de exclusión, pacientes que ingresan por la emergencia pediátrica.

Estudios microbiológicos: Las muestras de orina se cultivaron en medios de cultivos estándar (agar sangre, Mac conkey o levine) con asa calibrada e incubada a 37°C. Se realizó el aislamiento y posteriormente la identificación y sensibilidad (Tarjetas AST086) a través del equipo Vitek 2 Compact, a todas las identificaciones de *Escherichia coli* posibles productoras de BLEE. Se realizaron pruebas confirmatorias por el método de disco combinado de cefotaxime, cefotaxime/ácido clavulánico (30/10 ug) de la casa comercial Mast Group. Para su detección se procedió a medir el diámetro del halo de inhibición producido, el cual debería ser 5mm por encima del halo de inhibición mostrado. .

Adicionalmente, se clasificaron las BLEE presentes en las cepas de *Escherichia coli*, durante el periodo de tiempo establecido para el estudio.

Recolección de datos: Se realizó un estudio de la historia clínica de los pacientes que fueron atendidos por la emergencia a través del sistema SERVINTE (Historia Clínica Digital) teniendo en consideración datos como: sexo, edad, fecha de ingreso, síntomas, enfermedades subyacentes, uso de antibióticos e infecciones urinarias previas.

RESULTADOS

Durante el periodo en estudio (Enero 2012-Junio 2013) se procesaron 3675 muestras de orina, de las cuales 1416 (38.53%) resultaron positivas para algún microorganismo, siendo *Escherichia coli* el que presento mayor frecuencia de aislamientos, con un total de 1043 aislados, durante los tres semestres del estudio, lo que representa el 73.65% de los cultivos positivos; seguido por *Klebsiella spp* 131 aislados, *Proteus spp* 119 aislados y otros 123 aislados (Figura 1).

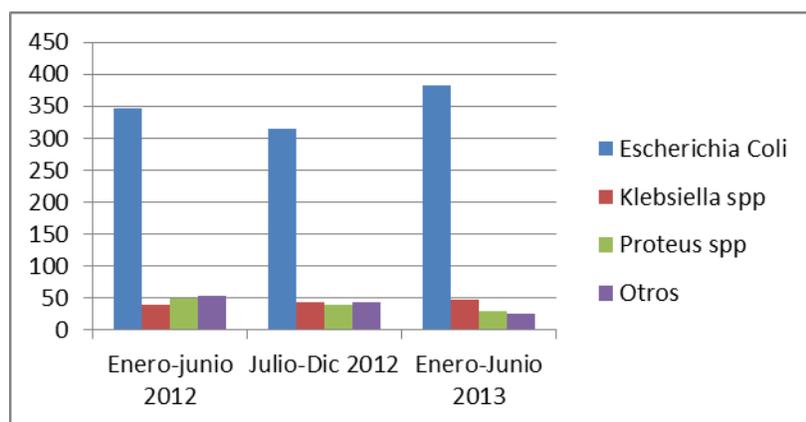


Figura 1. Infecciones del Tracto Urinario.

Durante el periodo comprendido entre Enero 2012 y Junio 2013 se evaluaron 3675 muestras de orina. Se muestra la frecuencia de patógenos encontrados durante el tiempo evaluado.

Debido a que *E. coli*, fue el principal patógeno aislado de las muestras de pacientes con sospecha de infección del tracto urinario, evaluamos la frecuencia de cepas resistentes a los diferentes antibióticos que contiene la tarjeta AST086 del Vitek 2 Compact en cada semestre de estudio. Nuestros resultados muestran, que la mayoría de las cepas aisladas son resistentes a las penicilinas y cefalosporinas, seguidos de las quinolonas y SXT, encontrándose en menor cantidad resistencia para gentamicina y nitrofurantoina (Figura 2). Llama la atención el aumento observado en el número de aislados resistentes a las cefalosporinas, de 84 cepas en el primer semestre del 2012 a 100 cepas en el primer semestre del 2013, lo que representa un 19% de aumento en la resistencia a las cefalosporinas (1da, 3era y 4ta generación), durante el periodo de estudio (Figura 2).

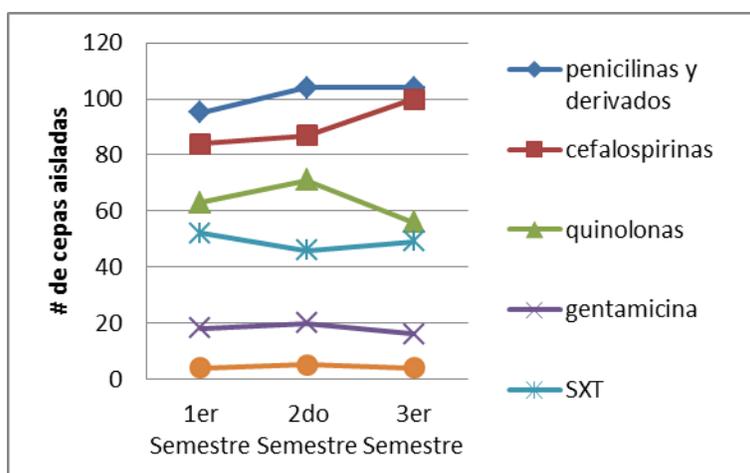


Figura 2. Frecuencia de aislados de *E. coli* uropatogénica resistentes a antibióticos.

Para conocer los mecanismos involucrados en la resistencia, se evaluó la producción de BLEE en los aislados de *E. coli* uropatogénicos. Nuestros resultados muestran que el 2.88% de los aislados registrados en el periodo Enero-Junio 2012 eran BLEE positivos, mientras que en el siguiente semestre Julio-Diciembre 2012, los aislados BLEE positivos representaban 3.18 % de la población de *E. coli* uropatogénica. Durante el periodo de Enero-Julio 2013, observamos un aumento en la frecuencia de aislados productores de BLEE (18 aislados), lo cual representa el 4.71% de la población de *E. coli* aisladas. Este aumento en la frecuencia de cepas productoras de BLEE constituye un incremento de 63,54% con respecto al periodo Enero-Junio 2012 (Tabla I).

TABLA I. Aislados de *E. coli* productoras de BLEE.

Periodo	No. de cultivos positivos	Frecuencia de <i>Escherichia coli</i> aisladas y porcentaje que representa		Frecuencia de aislados de <i>E. coli</i> BLEE positivos y porcentaje que representa	
Enero-Junio 2012	490	347	70,81%	10	2,88%
Julio-Diciembre 2012	442	314	71,04%	10	3,18%
Enero-Junio 2013	484	382	78,92%	18	4,71%

En cuanto a la relación del sexo y edad con el aislamiento de *E. coli* productoras de BLEE, como podemos observar en el Grafico 3, el 73.68% (n=28) de los aislados se obtuvo de pacientes femeninas el 44.73% (n= 17) pertenece a pacientes mayores de 60 años.

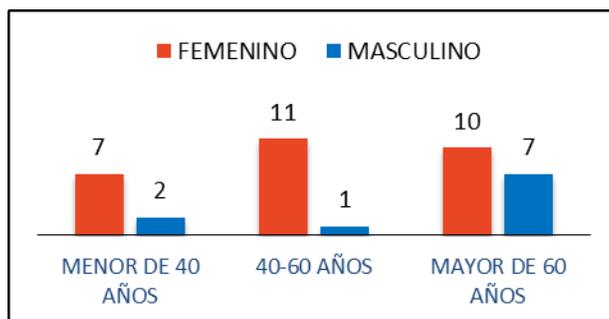


Grafico 3. Distribución por edad y sexo de los aislados de *E coli* productores de BLEE.

El estudio de los pacientes con infecciones del tracto urinario en los cuales se aisló *E. coli* productora de BLEE, indica que el 28.93% presentaban alguna patología relacionada con el tracto urinario (Cólico nefrítico, pielonefritis o calculo renal), mientras que el 18,42% padecían de diabetes tipo II, 2.63% cáncer y 10,52 otras patologías. La característica de infección urinaria

previa estaba presente en el 39.47 % de los pacientes con *E. coli* productora de BLEE, siendo este el factor de riesgo predominante.

TABLA II. Factores de riesgo asociados a *E. coli* productoras de BLEE.

FACTORES DE RIESGO	N°	%
DIABETES TIPO II	7	18,42
COLICO NEFRITICO	6	15,78
PIELONEFRITIS	3	7,89
CALCULO RENAL	1	5,26
INFECCION URINARIA PREVIA	15	39,47
CANCER	2	2,63
OTROS	4	10,52

Tras la revisión de la historia clínica de los pacientes con resultados de urocultivos para *E. coli* BLEE positivos se pudo observar que los antibióticos indicados de manera empírica con mayor frecuencia por los médicos de la emergencia, fueron Ciprofloxacina en un 34,21%, Cefepime 28,95%, seguido en orden de frecuencia Amikacina 15,79%, Ampicilina/Sulbactam 13,16% y Ceftriaxone en una 7,89% tal como se puede observar en la Grafico 4

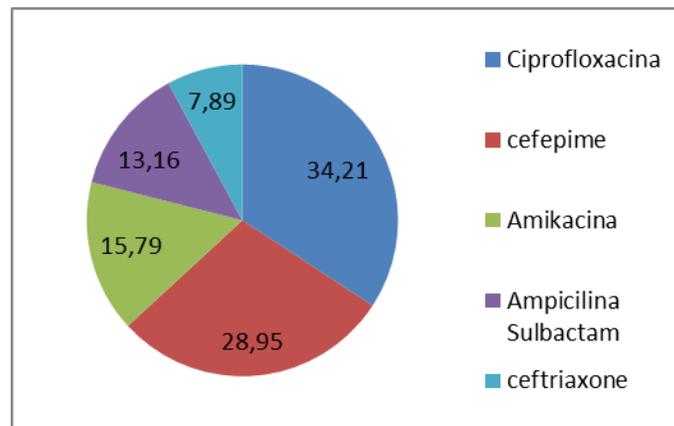


Grafico 4. Tratamiento administrado de forma empírica a los pacientes de la emergencia con Urocultivos *E.coli* BLEE positivos.

Al analizar el perfil de resistencia de las *Escherichia coli* aisladas productoras de BLEE se encontró un alto porcentaje de resistencia a la mayoría de los antibióticos evaluados, observándose un 100% de resistencia a las cefalosporinas de 1era, 3era y 4 generación en los tres periodos de estudio, al mismo tiempo las quinolonas sufren un aumento en la resistencia, viéndose también afectada la gentamicina y el trimetropim/ sulfametoxazole.(Figura 3), por otra parte amoxicilina clavulanico sufre un incremento por encima del 40% en el tercer semestre de estudio, mientras que la nitrofurantoina y la amikacina no se ven afectadas por este mecanismo de resistencia.

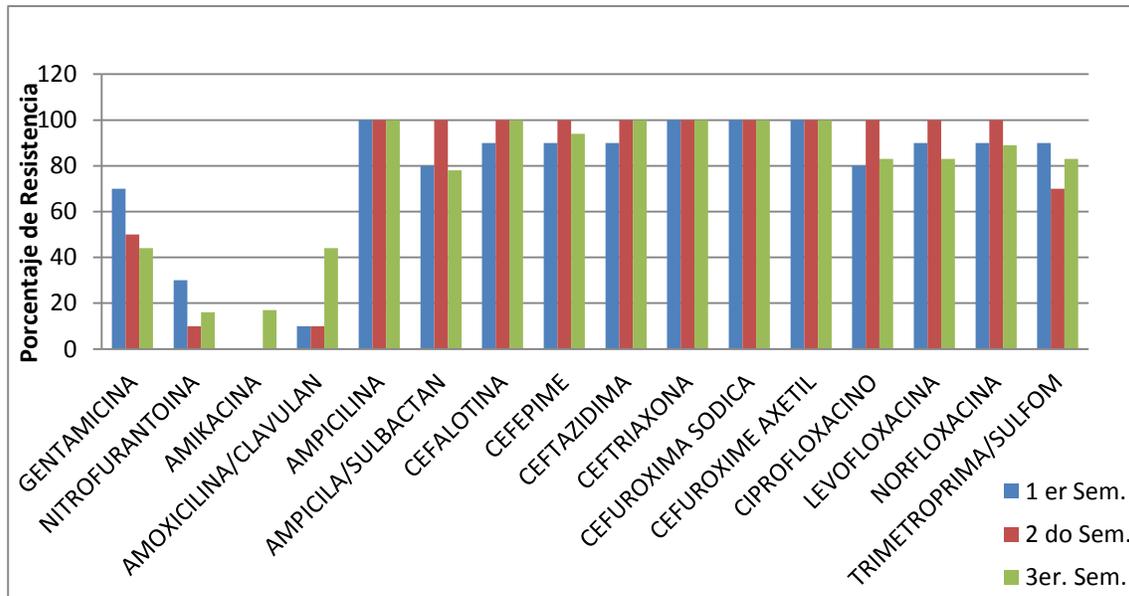


Grafico 5. Porcentaje de Resistencia de *Escherichia coli* productoras de BLEE aisladas de pacientes con Infecciones del Tracto Urinario.

DISCUSION

Tal como se ha demostrado a nivel mundial, nuestros resultados indican que *Escherichia coli* es el principal agente causal de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad, y representa el 73.75% de los aislamientos positivos obtenidos en la Unidad de Bacteriología del Centro Medico Paso Real.

Los patrones de resistencia bacteriana son variables entre regiones geográficas, inclusive entre instituciones de una misma ciudad. Mantener la vigilancia de los mismos permite conocer los mecanismos de resistencia predominantes, lo cual facilitaría la toma de decisiones terapéuticas. El presente estudio permitió conocer el comportamiento de la población bacteriana, específicamente *E. coli* uropatogénica aislada en el Centro Medico Paso Real, Charallave, Estado Miranda, y demuestra que en nuestra institución existe un aumento considerable de la resistencia a quinolonas, trimetropim/sulfametoxazole, gentamicina, ampicilina/Sulbactam ,

amoxicilina/clavulanico y por último a las cefalosporinas sobre todo en la presencia de Betalactamasas, que debe ser tomado en cuenta para determinar las guías de manejo propias que garanticen el uso racional de antimicrobianos en la institución, y que permitan la optimización del tratamiento para evitar fallas y complicaciones en los pacientes tal como lo plantea la Organización Mundial para la Salud (OMS, 2001).

En cuanto al aumento en el porcentaje de *E.coli* productoras de BLEE (de 2.88% a 4.71%), nuestros resultados coinciden con la creciente prevalencia de *Escherichia coli* productoras de BLEE provenientes de la comunidad reportados por el grupo (GEIH-BLEE Project 2006). Este aumento en el número de cepas productoras de BLEE coincide con el aumento en la resistencia a cefalosporinas, y se determinó que estas cepas tienen la capacidad de ser multiresistentes, todo esto está asociado a que los plásmidos que codifican las BLEE contienen otros genes que confieren resistencias a los aminoglucosidos (gentamicina) y quinolonas (Ciprofloxacina). Tal como lo observado en nuestros resultados, la mayoría de los reportes indica resistencia cruzada frente a las quinolonas (Briales y col, 2012; Rios y col., 2010).

Por el porcentaje de resistencia observado, el clínico debe tomar en cuenta diversos factores para indicar una terapia antimicrobiana de manera empírica a los pacientes que acuden a la emergencia y que provienen con infecciones urinarias adquiridas en la comunidad, en primer lugar considerar el cuadro clínico del paciente es decir si es una infección urinaria no complicada o de larga data, además tomar en cuenta enfermedades de base, el sexo y la edad del paciente ya que en el estudio realizado se pudo observar que existe una mayor frecuencia en el sexo femenino y en edades mayores de 60 años, tomar en cuenta que contamos con la presencia de BLEE en pacientes de la comunidad y evaluar la epidemiología de nuestro centro de salud.

En el análisis realizado se pudo confirmar que la nitrofurantoina sigue siendo un antibiótico ideal para el tratamiento empírico de las Infecciones Urinarias comunitaria no complicadas independientemente de la presencia de mecanismos de resistencia, alcanza buenas concentraciones y se administra fácilmente, actualmente algunos estudios (Arreguin y col, 2007) reportan a la fosfomicina como una alternativa de antibiótico para aquellas infecciones no complicadas y con presencia de betalactamasas. Es por ello que actualmente se incorpora este antibiótico dentro del antibiograma como opción terapéutica.

CONCLUSIONES

- Se demuestra que *Escherichia coli* sigue siendo el principal agente causal de las infecciones urinarias.
- Aumento de la producción de BLEE en *Escherichia coli* provenientes de la comunidad con infecciones del tracto urinario para el tercer semestre (junio 2013).
- Se demuestra una multiresistencia de *Escherichia coli* a fluoroquinolonas y gentamicina asociadas a la presencia de Betalactamasas.
- Prevalencia de pacientes con infecciones urinarias asociadas al sexo femenino, edad y enfermedades de base.
- Tomar en cuenta el patrón de resistencia de la población que acude a nuestro centro de salud para indicar una terapia antimicrobiana de manera empírica.

BIBLIOGRAFIA

1. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence and cost. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:227-241.
2. Hoban DJ, Nicolle LE, Hawser S, Bouchillon S, Badal R. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009-2010. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70:507-11.
3. Coque TM, Baquero F, Canton R. Increasing prevalence of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* in Europe. *Euro Surveill* 2008;13(47).
4. Díaz MA, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A; Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE project, 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:503-10.

5. Schultsz C, Geerlings S. Plasmid-mediated resistance in *Enterobacteriaceae*: changing landscape and implications for therapy. *Drugs* 2012; 72:1-16.
6. Ríos E, Rodríguez-Avial I, Rodríguez-Avial C, Hernandez E, Picazo JJ. High percentage of resistance to ciprofloxacin and qnrB19 gene identified in urinary isolates of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in Madrid, Spain. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 67:380-3
7. Briales A, Rodríguez-Martínez JM, Velasco C, de Alba PD, Rodríguez- Baño J, Martínez-Martínez L et al. Prevalence of plasmid mediated quinolone resistance determinants qnr and aac(6')-Ib-cr in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39:431-4.
8. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum β -lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection* 2011; 39:333-40.
9. Livermore DM. Current Epidemiology and Growing Resistance of Gram-Negative Pathogens. *Korean J Intern Med.* 2012; 27:128-42.
10. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2001. p. 99.