

Importancia de la bacteremia primaria por *Escherichia coli* productora de beta-lactamasas de espectro extendido en pacientes con neoplasias hematológicas que cursan con neutropenia grave

Patricia Cornejo Juárez

RESUMEN

El incremento de las resistencias bacterianas repercute directamente en la estancia hospitalaria, los costos hospitalarios y la mortalidad. En particular, *Escherichia coli* es un patógeno que se aísla frecuentemente en los hospitales, y cuando esta bacteria es resistente a cefalosporinas de tercera generación se debe a la producción de enzimas denominadas beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Los pacientes con neoplasias hematológicas que cursan con fiebre y neutropenia grave (<500 neutrófilos/mm³) tienen mayor riesgo de bacteremia. Cuando no se inicia un tratamiento antimicrobiano apropiado en las primeras 48 horas, se incrementa de manera importante la mortalidad. Uno de los principales mecanismos para la aparición de bacteremia primaria es la translocación intestinal bacteriana. En este trabajo se resume la importancia de la bacteremia por *Escherichia coli* BLEE en pacientes con neoplasias hematológicas.

Palabras clave: neutropenia, *Escherichia coli*, beta-lactamasas de espectro extendido, neoplasias hematológicas, resistencias bacterianas.

ABSTRACT

Bacterial resistance has increased in recent years; it is associated with longer duration of hospitalization, increased in hospital costs and mortality. *Escherichia coli* is a bacterium, which is frequently isolated in hospital environment. When it has third generation cephalosporins resistance is related with the production of enzymes called extended-spectrum beta-lactamases (ESBL). Patients with hemato-oncological malignancies, particularly with fever and severe neutropenia (<500 cell/mm³) have a major risk for bacteremia. If they do not receive an appropriate antimicrobial treatment within the first 48 hours of symptoms, mortality is elevated. One of the main mechanisms for bacteremia in this group of patients is intestinal bacterial translocation. This is a review of *E. coli*-ESBL bacteremia in hemato-oncological patients and the importance of this disease.

Key words: neutropenia, *Escherichia coli*, extended-spectrum beta-lactamases, hemato-oncology, antibacterial resistance.

Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología.

Correspondencia: Dra. Patricia Cornejo Juárez. Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando 22, colonia Sección XVI, CP 14080, México, DF. Correo electrónico: patcornejo@yahoo.com

Recibido: mayo 2013.
Aceptado: agosto 2013.

Este artículo debe citarse como: Cornejo Juárez P. Importancia de la bacteremia primaria por *Escherichia coli* productora de beta-lactamasas de espectro extendido en pacientes con neoplasias hematológicas que cursan con neutropenia grave. Rev Esp Méd Quir 2013;18:248-252.

Durante las últimas dos décadas ha habido un incremento progresivo en la resistencia bacteriana a los antimicrobianos.¹

Hay una relación directa entre la emergencia de resistencia antimicrobiana con el uso y abuso de antimicrobianos, tanto en humanos como en animales, y la aparición de cepas multirresistentes en la comunidad y en el hospital, lo que se ha convertido en un problema de salud pública mundial.¹

En los pacientes hospitalizados se identificaron varios factores de riesgo que incrementan las resistencias.²⁻⁴

- Estancia en unidades de terapia intensiva.
- Estancia hospitalaria por más de cinco días.

- Uso de dispositivos médicos invasivos (sondas, catéteres, drenajes, etcétera).
- Tratamiento antimicrobiano durante los 90 días previos.
- Prevalencia elevada de bacterias resistentes en la comunidad o en el hospital.
- Estados de inmunosupresión (VIH, diabetes mellitus, alcoholismo, desnutrición, inmunosupresores, quimioterapia).

Las bacterias tienen la capacidad de mutar el ADN secundario a la exposición de un agente antimicrobiano específico; capacidad que se conoce como plasticidad genética.¹

Escherichia coli forma parte de la flora fecal humana; sin embargo, fuera de este ámbito, ese microorganismo produce infecciones en diversos sitios y es el patógeno aislado con más frecuencia en las infecciones nosocomiales. Las infecciones intrahospitalarias ocasionadas por *E. coli* se relacionan con incremento de la morbilidad, la mortalidad, la estancia hospitalaria y los costos de atención.⁵⁻⁸

En 1940 se identificó la primera β -lactamasa en *E. coli*, una enzima capaz de degradar el anillo beta-lactámico; sin embargo, no fue sino hasta 1965 cuando se identificó el primer aislamiento clínico en un paciente en Grecia con bacteremia, y la enzima se denominó TEM-1 (Temoniera). Después se encontró una segunda β -lactamasa y se llamó SHV-1.⁹ La particularidad de estas enzimas es que inactivan a los beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas).⁹ La actividad de algunas de ellas se limitan a compuestos como las cefalosporinas de primera y segunda generación; sin embargo, con la administración extendida de compuestos como las cefalosporinas de tercera generación, que empezaron a utilizarse a mediados del decenio de 1980, se describieron cepas de *E. coli* que producen las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y que se encontraron en bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis*), y algunas bacterias no entéricas, como *Acinetobacter* sp.⁹

En la actualidad se han descrito más de 200 tipos diferentes de beta-lactamasas,¹⁰ más de 130 enzimas del grupo TEM y más de 50 del grupo SHV.¹⁰ *E. coli* productora de BLEE, particularmente con CTX-M, es un patógeno emergente en todo el mundo.¹¹

La prevalencia varía según la zona geográfica. En México, de acuerdo con la información del estudio SENTRY, realizado entre 2008 y 2010, la prevalencia de *E. coli* BLEE fue de 48.4%.¹²

Estudios previos demostraron que las infecciones graves por *E. coli* BLEE (comparadas con no BLEE) provocan incremento en el tiempo de estancia hospitalaria, en los costos hospitalarios y en la mortalidad.^{13,14} Estudios previos encontraron que en pacientes oncológicos en quienes se aísla *Escherichia coli* BLEE en sangre tienen cuatro veces más riesgo de mortalidad, comparados con aquellos en quienes se aísla *E. coli* no BLEE.^{15,16} La mortalidad cruda en pacientes neutropénicos con bacteremia varía entre 12 y 42%, con los intervalos más altos en los sujetos con bacterias gramnegativas, y alcanza hasta 83% en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos.¹⁷ En un estudio de supervivencia a ocho años, la mortalidad en pacientes con bacteremia por *E. coli* con enfermedades hematológicas malignas se reportó en 21%.¹⁷ En otro estudio, también en población con neoplasias hematológicas, se encontró que la mortalidad fue de 24% en pacientes con bacteremia por *Escherichia coli* BLEE vs 19% en pacientes con *E. coli* no BLEE.¹⁴

Reportes previos indicaron que la enzima relacionada con la mayor parte de las infecciones en México era SHV-5.¹⁷⁻¹⁹ Sin embargo, en fecha posterior, otro estudio tipificó a CTX-M-15 como la enzima que se aisló con más frecuencia. Se observó que CTX-M sustituye a otras enzimas BLEE en diferentes regiones del mundo.²⁰⁻²² La característica particular de esta enzima es la resistencia a las cefalosporinas, pero mantiene la sensibilidad a los carbapenémicos.²²

Los pacientes con cáncer, en especial aquéllos con neoplasias hematológicas, quienes reciben esquemas mielosupresores muy agresivos, cursan con periodos prolongados de neutropenia. Los pacientes inmunosuprimidos, particularmente los que cursan con neutropenia grave (<500 cel/mm³), requieren el inicio de antibióticos sistémicos en las primeras 48 horas del comienzo de la fiebre. Mientras más se retrase la administración de los antibióticos se incrementa de manera exponencial la mortalidad.²³ Las guías internacionales de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, *Infectious*

Diseases Society of America) señalan que debe iniciarse con antibióticos intravenosos de amplio espectro que incluyan un beta-lactámico con actividad antipseudomonas (ceftazidima, cefepima, meropenem, imipenem o piperacilina-tazobactam) como monoterapia o combinada con un aminoglucósido.²³ Particularmente en el caso de bacterias resistentes, como *E. coli* BLEE, iniciar un tratamiento empírico específico (carbapenémico con o sin aminoglucósido) en las primeras 48 horas de inicio de los síntomas reduce de manera significativa la mortalidad y la estancia hospitalaria.^{3,14,24-26}

En los pacientes con neutropenia grave que cursan con bacteremia por *E. coli* BLEE se incrementa la morbilidad y mortalidad, y es indispensable iniciar un tratamiento antimicrobiano apropiado en las primeras 48 horas de los síntomas y antes de que transcurran las primeras 24 horas de que el hemocultivo se reporte positivo.¹⁴

¿Por qué los pacientes con neutropenia cursan con bacteremia? Uno de los mecanismos más importantes para la aparición de bacteremia primaria es la translocación intestinal bacteriana.

El intestino posee uno de los mecanismos de defensa más extensos, eficaces y complejos, constituido por las placas de Peyer en la pared intestinal, con linfocitos, macrófagos y producción local de inmunoglobulina A (IgA) que, combinada con IgA de la bilis, provee un efectivo mecanismo de defensa.¹⁷

Cuando hay alteración en la mucosa intestinal, este mecanismo de defensa se altera y las bacterias que normalmente habitan en el lumen intestinal atraviesan la lámina propia hacia los ganglios mesentéricos, y de ahí migran hacia el torrente intravascular.^{18,19} Este mecanismo se denomina traslocación bacteriana.^{20,21}

Se proponen tres mecanismos relacionados con la traslocación intestinal bacteriana:

- 1) Cambios en la permeabilidad de la mucosa intestinal debido a afecciones, como choque hipovolémico, sepsis y liberación de endotoxinas. El paso de bacterias ocurre cuando se pierde la integridad de las uniones celulares y hay paso de bacterias por pinocitosis a través de las células epiteliales.¹⁸ En los pacientes oncológicos se relaciona con la inflamación de la mucosa, condicionada por la administración

de agentes utilizados en quimioterapia; fenómeno conocido como mucositis. Éste se caracteriza por dolor, edema, eritema, formación de pseudomembranas, producción excesiva de moco, disminución en la salivación y sangrado, por lo que los pacientes cursan con disfagia a líquidos y sólidos.²⁷

- 2) Disminución en los mecanismos de defensa: prescripción de glucocorticoides, inmunosupresión o hipoproteinemia. Normalmente las bacterias que traslocan son fagocitadas en los ganglios mesentéricos, por lo que al haber deficiencias en la inmunidad por células T, inmunidad humoral y neutropenia, se incrementa la traslocación.¹⁸
- 3) Aumento en el número de bacterias intestinales por sobrecrecimiento, estasis intestinal o adquisición de bacterias exógenas.¹⁷ Los anaerobios obligados son los principales inhibidores del sobrecrecimiento bacteriano y de la traslocación de *E. coli* y otros patógenos potenciales. Se observó que cuando aumentan las bacterias aerobias se incrementa la traslocación bacteriana.¹⁸

Estos mecanismos no son excluyentes uno de otro, y más de uno puede jugar un papel importante en determinados pacientes.¹⁸

La microflora del intestino está compuesta por un complejo ecosistema de bacterias aerobias y anaerobias que mantienen una relación simbiótica con el hospedero.²⁷ La microflora intestinal depende de bacterias probióticas, como bifidobacterias, lactobacillus y *Clostridium* sp. Hay especies que generan compuestos antibacterianos y compiten por los nutrientes, e impiden el sobrecrecimiento de bacterias patógenas.²⁷ Algunos antimicrobianos, particularmente los que afectan la síntesis de la pared celular, tienen mayor repercusión en este ecosistema, ya que destruyen la flora anaerobia protectora, particularmente las bacterias probióticas.²⁷ La flora fecal es un potencial reservorio como fuente de resistencia antimicrobiana, además de que los genes de resistencia de estas bacterias pueden transmitirse de la flora comensal hacia microorganismos virulentos.²⁸ Algunos esfuerzos para intentar clarificar la resistencia antimicrobiana se enfocaron en el papel de la colonización intestinal por bacterias resistentes.²⁹

E. coli es una bacteria que normalmente habita en el lumen intestinal; la prevalencia de portadores sanos

de *E. coli* se reporta entre 10 y 30%.^{30,31} Un individuo puede estar colonizado por cepas diferentes de *E. coli* en un determinado tiempo. En estudios previos se relacionó directamente la administración de antibióticos con la colonización intestinal por cepas bacterianas resistentes.³⁰ Reportes acerca de la prevalencia de *E. coli* BLEE en pacientes con enfermedades hematológicas encontraron 10% de cepas procedentes de la comunidad, y este porcentaje aumenta hasta 30% en pacientes hospitalizados; el principal factor de riesgo es la administración de antibióticos sistémicos durante los 30 días previos a la neutropenia.^{30,31} No se aclaró si son más invasivas las cepas BLEE, comparadas con las no-BLEE. Un estudio que evaluó la tasa de bacteremia en pacientes neutropénicos encontró que las cepas de *E. coli* no BLEE representaron 12%, y de *Escherichia coli* BLEE menos de 2%.³⁰ En México no hay datos acerca de la prevalencia de colonización fecal por *E. coli* BLEE. Es indispensable conocerla, ya que de ahí se deriva el riesgo de traslocación fecal en pacientes con riesgo alto.

La colonización intestinal por una determinada bacteria puede ser continua, intermitente, recurrente o esporádica. Mientras mayor sea el periodo de excreción, mayor es la posibilidad de transmisión interpersonal.²⁸

CONCLUSIONES

La administración indiscriminada de antibióticos ha condicionado la aparición de bacterias multirresistentes. *Escherichia coli* es un patógeno frecuentemente aislado en cultivos humanos que produce beta-lactamasas de espectro extendido, que en pacientes inmunosuprimidos condiciona bacteremia, lo que incrementa de manera importante la morbilidad y la mortalidad.

REFERENCIAS

- Peña C, Gudíol C, Calatayud L, Tubau F, et al. Infections due to *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamase among hospitalized patients: factors influencing mortality. *J Hosp Infect* 2008;68:116-122.
- Ramphal R, Ambrose PG. Extended-spectrum β -lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis* 2006;42:164-172.
- Rodríguez Baño J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, et al. Risk-factors for emerging bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:180-183.
- Wu UI, Wang JL, Chen WC, Chang SC, et al. Risk factors and outcomes of *Escherichia coli* bacteremia caused by strains that produce CTX-M or non-CTX-M extended-spectrum-beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:33-39.
- Hu B, Ye H, Xu Y, Ni Y, et al. Clinical and economic outcomes associated with community-acquired intra-abdominal infections caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing bacteria in China. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1443-1449.
- Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamkin I, et al. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Arch Intern Med* 2005;27:1375-1380.
- Peña C, Gudíol C, Tubau F, Sabalis M, Pujol M, et al. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:279-284.
- Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;32:1162-1171.
- Gudíol C, Calatayud L, García-Vidal C, Císnal M, et al. Bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) in cancer patients: clinical features, risk factors, molecular epidemiology and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:333-341.
- Garza-González GE, Mendoza Ibarra SI, Llaca-Díaz JM, González GM. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* isolates at a tertiary-care centre in Monterrey, Mexico. *J Med Microbiol* 2011;60:84-90.
- Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caira M, et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect* 2009;58:299-307.
- Gales AC, Castanheira M, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73:354-60.
- Mezel M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect* 2007;55:254-259.
- Cornejo Juárez P, Pérez Jiménez C, Silva Sánchez J, Velázquez Acosta C, et al. Molecular analysis and risk factors for *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamase bloodstream infection in hematological malignancies. *PLoS One* 2012;7: e35780.
- Chen CY, Tsay W, Tang JL, Tien HF, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with haematological malignancies with and without neutropenia. *Epidemiol Infect* 2009;27:1-8.

16. Wang FD, Lin ML, Liu CY. Bacteremia in patients with hematological malignancies. *Chemotherapy* 2005;51:147-153.
17. Van Leeuwen PAM, Boermeester MA, Houdijk APJ, Ferwerda ChC, et al. Clinical significance of translocation. *Gut* 1994;1:28-34.
18. O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, Johnstone D, et al. Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 1998;42:29-35.
19. Donnelly JP, Blijlevens NMA, De Pauw BE. Infections in the immunocompromised host: General principles. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2009;3781-3792.
20. Ramiro Puig E, Pérez Cano FJ, Castellote C, Franch A, et al. The bowel: A key component of the immune system. *Madrid: Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:29-34.
21. Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, Hallek M, et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* (ESBL) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection* 2012;40:613-619..
22. Kalambokis G, Tsianos EV. Endotoxaemia in the pathogenesis of cytopenias in liver cirrhosis. Could oral antibiotics raise blood counts? *Med Hypotheses* 2011;76:105-109.
23. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:56-93.
24. Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, Liñares L, et al. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Dis* 2011;30:355-360.
25. Yu WL, Chuang YCH, Rasmussen JW. Extended-spectrum beta-lactamases in Taiwan: epidemiology, detection, treatment and infection control. *J Microbiol Immunol Infect* 2006;39:264-277.
26. Andreumont A, Sancho-Garnier H, Tancrede C. Epidemiology of intestinal colonization by members of the family *Enterobacteriaceae* highly resistant to erythromycin in a hematology-oncology unit. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:1104-1107.
27. Blijlevens NMA, Donnelly JP, De Pauw BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transp* 2000;25:1269-1278.
28. Calva JJ, Sifuentes-Osornio J, Cerón C. Antimicrobial resistance in fecal flora: longitudinal community-based surveillance of children from urban Mexico. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1699-1702.
29. Lautenbach E, Bilker WB, Tolomeo P, Maslow JN. Impact of diversity of colonizing strains on strategies for sampling *Escherichia coli* from fecal specimens. *J Clin Microbiol* 2008;46:3094-3096.
30. Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Rollán A, et al. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during nonoutbreak situations in Spain. *J Clin Microbiol* 2004;42:4769-4775.
31. Lautenbach E, Tolomeo P, Mao X, Fishman NO, et al. Duration of outpatient fecal colonization due to *Escherichia coli* isolates with decreased susceptibility to fluoroquinolones: longitudinal study of patients recently discharged from hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3939-3943.