

Tendencia de la resistencia a la ciprofloxacina en bacteremias por *Escherichia coli*

Juan Jacobo Ayala Gaytán,* Gabriel Chávez Mancilla,* Hugo Alfonso Ríos Meza,* Patty Azeneth Velarde Padilla,* Cinthya Yannet Arzola González,* Claudia Elena Guajardo Lara**

RESUMEN

Antecedentes: los aislamientos de cepas de *Escherichia coli* resistentes a las quinolonas que causan bacteremia son cada vez más frecuentes.

Objetivos: describir la tendencia de la resistencia a la ciprofloxacina en aislamientos de *E. coli* durante un periodo de 15 años. Estudiar las características epidemiológicas, clínicas, factores de riesgo y la respuesta al tratamiento de los pacientes con bacteremias por *E. coli* resistente a quinolonas detectadas en los últimos siete años.

Material y métodos: se analizaron las cepas de *E. coli* aisladas de los hemocultivos que reportó el laboratorio de microbiología del 1 de enero de 1990 al 31 diciembre del 2004. El estudio fue retrospectivo de todos los pacientes con bacteremia por *E. coli* de los últimos siete años. Se analizaron sus características demográficas, foco de origen, enfermedades subyacentes, tratamiento antimicrobiano y evolución. Se compararon los casos que causó *E. coli* resistente a quinolonas con los de *E. coli* susceptible a éstas.

Resultados: la resistencia a la ciprofloxacina aumentó de forma progresiva hasta llegar al 53%. En los 50 casos estudiados predominó el sexo femenino, los mayores de 65 años de edad y sin enfermedad subyacente; la mayoría de los pacientes eran ambulatorios. En 26 (52%) casos *E. coli* fue resistente a la ciprofloxacina y no se encontraron diferencias significativas al compararlos con pacientes con *E. coli* susceptible a la quinolona.

Conclusiones: la resistencia a la ciprofloxacina aumentó en forma importante. En general, no existen diferencias entre los pacientes con *E. coli* resistente a la quinolona y con *E. coli* susceptible a ésta. Es necesario establecer medidas para el uso racional de los antibióticos, principalmente quinolonas.

Palabras clave: bacteremia, *Escherichia coli*, ciprofloxacina, quinolonas, antimicrobianos.

ABSTRACT

Background: Quinolone-resistant *Escherichia coli* strains are being isolated from blood with increasing frequency.

Objectives: To describe the trend in ciprofloxacin resistant *E. coli* bacteremia over a 15 years period, and to compare the epidemiological, clinical, risk factors and outcome of quinolone-resistant *E. coli* bacteremic patients with those due to quinolone-susceptible *E. coli* that occurred in the last seven years.

Material and methods: All *E. coli*-positive blood cultures collected by the laboratory of microbiology from January 1st of 1990 to December 31st of 2004 were analyzed. Retrospectively we studied all *E. coli* bacteremic patients from the last seven years; data collected included demographic characteristics, underlying diseases, source, antimicrobial therapy and outcome, and we compare quinolone-resistant *E. coli* bacteremic patients with those with quinolone-susceptible *E. coli*.

Results: Ciprofloxacin resistance reached 53%. We studied 50 *E. coli* bacteremic patients; isolates were more frequent from women, older than 65 years, without underlying diseases, the majority were considered non nosocomial. In 26 patients (52%) quinolone-resistant *E. coli* was isolated; no significantly factors associated with the development of quinolone-resistant *E. coli* bacteremia were found.

Conclusion: The number of *E. coli* isolates in blood resistant to ciprofloxacin is growing quickly. The epidemiological characteristics of quinolone-resistant *E. coli* bacteremia and quinolone-susceptible *E. coli* are the same. A rational use of antibiotics, principally quinolones, is necessary.

Key words: bacteremia, *Escherichia coli*, ciprofloxacin, quinolones, antimicrobials.

* Servicio de Infectología y Unidad de Vigilancia Epidemiológica.

** Laboratorio clínico.

Hospital San José-Tec de Monterrey, Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

Correspondencia: Dr. Juan Jacobo Ayala Gaytán. Unidad de Vigilancia Epidemiológica, Hospital San José-Tec de Monterrey.

Av. Morones Prieto 3000, CP 64710, Monterrey, NL, México. Tel.: (5281) 8347-1010 ext. 2383 y 2378.

E-mail: jjag@hsj.com.mx

Recibido: marzo, 2006. Aceptado: mayo, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Para disminuir la morbilidad y la mortalidad del paciente con infección grave por bacilos gramnegativos es necesario que el tratamiento antimicrobiano sea efectivo.^{1,2} Por ello, en la búsqueda de tratamientos cada vez más eficaces se introdujo al mercado, en 1984, la norfloxacina que dio inicio a la era de las fluoroquinolonas, antibióticos con buena actividad contra bacilos gramnegativos del tipo enterobacteriano, principalmente *Escherichia coli*. En un inicio se indicó para las infecciones en las vías urinarias,³ pero su cómoda administración, la bioequivalencia por vía intravenosa y oral y su espectro favorecieron su indicación en tratamientos empíricos y profilácticos.^{4,5} Con el paso del tiempo se han aislado cada vez con más frecuencia cepas de *E. coli* resistentes a las quinolonas en infecciones intrahospitalarias y comunitarias.^{6,7}

El Hospital San José-Tec de Monterrey es un nosocomio privado, de enseñanza, de tercer nivel de atención; con más de 200 camas y un promedio de egresos al año de 11,300 pacientes. En este lugar, desde inicios de la década de 1990, se indican las fluoroquinolonas, principalmente la ciprofloxacina. Sus características favorecen su frecuente prescripción, pero también la aparición de cepas de *E. coli* resistentes a la quinolona. El incremento en los reportes de esta cepa en el laboratorio de microbiología hizo necesario, por un lado, analizar la tendencia (en los últimos 15 años) a la resistencia en los aislamientos de hemocultivos y, por otro, estudiar las características epidemiológicas y clínicas y los factores de riesgo y de respuesta al tratamiento en pacientes con bacteremia por *E. coli* reportados entre los años 1998 y el 2004.

MATERIAL Y MÉTODO

De los archivos del laboratorio de microbiología se seleccionó, del 1 de enero de 1990

al 31 de diciembre del 2004, a todos los pacientes con resultado de hemocultivo positivo, con fiebre o con sospecha de un episodio infeccioso, de acuerdo con el médico tratante. Se incluyó sólo un germe por episodio de bacteremia. Se determinó la incidencia de los microorganismos aislados y se analizó la tendencia de la resistencia a diversos antimicrobianos. Los cambios en la incidencia de la resistencia se calcularon

al comparar la frecuencia de resistencia al inicio y al final del periodo de estudio.

La identificación y las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en los aislamientos de *E. coli* se efectuaron con equipos comerciales MicroScan (Dade International Inc, Wst Sacramento, CA). Los valores de corte para la ciprofloxacina fueron: $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ = susceptible; $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ = resistente.⁸ La tendencia de la resistencia a la ciprofloxacina y a otros antibióticos se determinó por quinquenios. Después, se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes cuya bacteremia por *E. coli* ocurrió en los últimos siete años. Una vez recuperados todos los expedientes de ese periodo se recolectaron los datos demográficos y se consideró que si se detectaba 48 horas después de la admisión sin existencia previa al momento del ingreso, o si era precedida de un procedimiento invasor, la bacteremia se consideró adquirida en el hospital; en caso contrario, se consideró adquirida en la comunidad. Además, se buscó el foco probable de infección en los siguientes sitios: vías respiratorias inferiores, vías urinarias, herida quirúrgica, herida intraabdominal, catéter intravenoso o, en caso contrario, desconocido. Se consideró tratamiento previo con antibióticos a la administración de un antimicrobiano durante más de 48 horas en los tres meses previos; mortalidad cuando la defunción ocurría durante la hospitalización. Los factores de riesgo de bacteremia por *E. coli* se compararon con las bacteremias por *E. coli* susceptible a quinolonas. Se analizó, además, la posible relación con la resistencia a otros antibióticos.

Para analizar las categorías de las variables de interés del estudio estadístico se utilizaron tablas de contingencia. De acuerdo con los datos evaluados, se realizó la prueba exacta de Fisher con corrección de Yates y la prueba de la ji al cuadrado; se determinaron los riesgos relativos y se calcularon los coeficientes de correlación (Pearson o Spearman); para ello se utilizó el programa estadístico SPSS 13 en combinación con Instat 3.

RESULTADOS

Durante los 15 años del estudio se reportaron 1,206 episodios de bacteremia, con una tasa promedio de 7.1 por cada 1,000 egresos hospitalarios. Predominaron,

en orden decreciente, los aislamientos de: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. Durante los últimos cinco años los aislamientos de *E. coli* aumentaron en forma importante y superaron a los de *P. aeruginosa*.

Aunque la mayor parte de los gérmenes aislados aumentaron su resistencia a los diversos antimicrobianos probados, destaca que *E. coli* mostró un rápido aumento de la resistencia a la ciprofloxacina, de 0 al 53%, en contraste con la susceptibilidad que mantuvo con otros antibióticos.

Al analizar los expedientes de los 50 pacientes que tuvieron un episodio de bacteremia por *E. coli* en los últimos siete años, se observó que el número de casos aumentó progresivamente y para el 2004 ocurrieron casi cinco veces más aislamientos que al inicio (figura 1); predominó el sexo femenino (62%). El promedio de

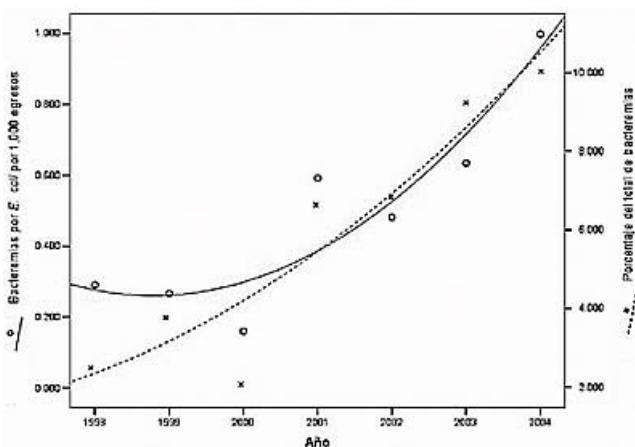


Figura 1. Tendencia de la bacteremia por *Escherichia coli*, 1998-2004.

edad (0-92 años) fue de 54.36 años; 38% de los episodios ocurrieron en personas mayores de 65 años. La mayoría de los pacientes (82%) estaban siendo atendidos en los servicios de medicina interna y cuidados intensivos; la tercera parte no tenía enfermedad subyacente, en el resto predominaron padecimientos hematooncológicos, cardiopatías, diabetes mellitus, etc. (cuadro 1). En 26 pacientes (52%) la cepa de *E. coli* aislada se reportó resistente a la ciprofloxacina. No existieron diferencias significativas cuando se compararon estos aspectos entre los pacientes con *E. coli* resistente a la quinolonas y aquellos con *E. coli* susceptible a las mismas.

El aislamiento de *Escherichia coli* ocurrió durante las primeras 48 horas del ingreso de 27 pacientes (54%).

Cuadro 1. Características de los pacientes con bacteremia por *Escherichia coli*

Variable	Categoría	ECQS 24	ECQR 26	Total 50	Significancia
Sexo	Femenino	16	15	31 (62%)	NS (p = 0.57)
	Masculino	8	11	19 (38%)	
Grupo de edad	> 65	9	10	19 (38%)	NS (p = 0.84)
	45 a 64	8	8	16 (32%)	
	15 a 44	5	6	11 (22%)	
	1 a 14	2	1	3 (6%)	
	< 1	0	1	1 (2%)	
Enfermedad subyacente	Ninguna	10	6	16 (32%)	NS (p = 0.33)
	Hematología	5	6	11 (22%)	
	Cardiopatía	3	7	10 (20%)	
	DM	4	2	6 (12%)	
	Otros	2	5	7 (14%)	
Hemocultivo positivo	≤48 horas	15	12	27 (54%)	NS (p = 0.27)
	>48 horas	9	14	23 (46%)	
Uso previo de antibióticos	Sí	1	8	9 (18%)	NS (p = 0.84)
	Fluoroquinolonas	1	6	7 (14%)	
Antibioticos combinados	Sí	5	15	20 (40%)	p = 0.008
	No	19	11	30 (60%)	
Evolución	Mejoría	21	22	43 (86%)	NS (p = 0.76)
	Defunción	3	4	7 (14%)	

ECQS: *Escherichia coli* susceptible a quinolonas; ECQR: *Escherichia coli* resistente a quinolonas; DM: diabetes mellitus.

Nueve recibieron previamente antibióticos (18%), siete fluoroquinolonas y a seis se les aisló *E. coli* resistente a quinolonas (tendencia no significativa [p=0.014]). Los antibióticos más prescritos para tratar el cuadro de bacteremia fueron aminoglucósidos; en 20 pacientes (40%) se indicó una asociación de antibióticos, principalmente en los aislados con *E. coli* resistente a la quinolona (p=0.008); en dos terceras partes la estancia hospitalaria fue de siete días o menos; 7 pacientes (14%) fallecieron durante su internamiento.

Al comparar los patrones de resistencia a otros antibióticos se encontró una relación significativa entre la resistencia a ciprofloxacina y tobramicina (p=0.001), gentamicina (p=0.004) y trimetoprima sulfametoazol (p=0.007).

DISCUSIÓN

Los reportes de bacterias resistentes a quinolonas van en aumento; destaca la aparición cada vez más frecuente de cepas de *Escherichia coli* resistente a quinolonas que se aíslan de cultivos de sangre de pacientes con

neutropenia o infección de las vías urinarias.^{9,10} El aumento en el hospital de cepas de *E. coli* susceptibles a quinolonas aisladas durante los últimos 15 años fue rápido y progresivo y de reportarse susceptibles en los primeros cinco años, 34% de las cepas de *E. coli* se tornaron resistentes en el siguiente quinquenio para finalizar cinco años después en 52%. Esta resistencia es de las más altas reportadas en la literatura inglesa,^{11,12} en comparación con la reportada en Estados Unidos, que varía de 3.7 al 4.3%, aunque en el año 2002 se reportaron 13.3%.¹³ Otros países, como España, reportan 17%,¹⁴ mientras que en la India es mayor del 50%.¹⁵ Kato-Maeda y colaboradores¹⁶ señalan un incremento semejante al reportado por nosotros (de 18 a 45%) de *E. coli* resistente a quinolonas aislada de sangre, en un hospital de la Ciudad de México, durante el periodo comprendido de 1995 al 2000.

Los estudios con gran número de pacientes con bacteremia por *E. coli*¹⁷⁻²⁰ analizan las características epidemiológicas e incluyen la susceptibilidad a los antibióticos y su evolución; al igual que en este estudio encuentran que el origen más frecuente son las vías urinarias y que su adquisición, por lo general, es en la comunidad. La bacteremia se contrae, sobre todo, en etapas avanzadas de la vida en pacientes con o sin enfermedades de fondo y con una tasa de mortalidad de alrededor del 20%, semejante al 14% que este estudio encontró. Lautenbach y colaboradores²¹ demostraron la asociación de *E. coli* resistente a quinolonas con mayor mortalidad, ya que estos pacientes tienen menos posibilidades de recibir un tratamiento empírico adecuado. En la mayoría de nuestros casos el tratamiento con antibióticos consistió en un betalactámico junto con un aminoglucósido; ello, aunado a lo pequeño de la serie, confirma el que no se haya confirmado dicha asociación. Carratala y sus colaboradores,²² así como Cheong y su grupo,²³ en sus reportes comparativos con series de 35 y 40 pacientes con bacteremias por *Escherichia coli* resistente quinolonas, encontraron que el tratamiento previo con fluoroquinolonas es un factor predisponente significativo; en los casos aquí reportados existe la tendencia, pero la diferencia no fue significativa.

Se considera que existen dos aspectos importantes en la resistencia de *E. coli* a las fluoroquinolonas: el primero es que en el hospital las cefalosporinas (principalmente de tercera generación) son los antibióticos

que más se prescriben; sin embargo, las cepas de *E. coli* no muestran resistencias importantes. El segundo es que la mayor parte de las bacteremias que se reportaron fueron extrahospitalarias, lo que sugiere que el abuso en el uso de las fluoroquinolonas ocurre fuera del hospital. Oteo y su grupo²⁴ reportaron un aumento significativo en la resistencia a la ciprofloxacina en infecciones adquiridas en la comunidad: 8.8% de *E. coli* resistente a quinolonas en niños sin tratamiento previo con éstas. Esto hace pensar en diversas posibilidades de transmisión. Garau y colaboradores¹⁴ consideran que los índices de resistencia muy elevados pueden reflejar contaminación en la cadena alimentaria, al encontrar *E. coli* resistente a quinolonas en las heces de aves e, incluso, de niños y adultos sanos, probablemente por el uso de quinolonas en la población animal; sin embargo, no logran establecer porqué estas cepas también muestran resistencia a la gentamicina y a tres o más antimicrobianos, como ocurrió en los casos de este estudio.

CONCLUSIONES

El número de aislamientos de *Escherichia coli* en hemocultivos ha aumentando durante los últimos años en el hospital; predominan las cepas de *E. coli* resistentes a quinolonas y la mayor parte muestra resistencia a otros antimicrobianos, sobre todo a la gentamicina. La vigilancia continua de los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana es indispensable para proporcionar información certera y efectiva acerca de los mejores esquemas de tratamiento empírico. Es importante implantar acciones que detengan el aumento de la resistencia a los antimicrobianos.

REFERENCIAS

1. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, 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.
2. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000;118:146-55.
3. Schaeffer AJ. The expanding role of fluoroquinolones. Dis Mon 2003; 49:129-47.

4. D'Antonio D, Piccolomini R, Iacone A, Fioritoni G, et al. Comparison of ciprofloxacin, ofloxacin and pefloxacin for the prevention of the bacterial infection in neutropenic patients with hematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:837-44.
5. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. The GIMENA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche de l'Adulto. *Ann Intern Med* 1991;115:7-12.
6. Pena C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, et al. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:520-4.
7. Ena J, Lopez-Perezagua MM, Martínez-Peinado C, Cia-Barrio MA, Ruiz-López I. Emergence of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* isolates after widespread use of fluoroquinolones. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:103-7.
8. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. National Committee for Clinical Laboratory Standards 2004; 124:1-159.
9. Aquiar JM, Chacon J, Canton R, Baquero F. The emergence of highly fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:349-50.
10. Perez-Trallero E, Urbieta M, Jimenez D, García-Arenzana JM, Cilla G. Ten-year survey of quinolone resistance in *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:349-51.
11. Livermore DM, Nichols T, Lamagni TL, Potz N, Reynolds R, Duckworth G. Ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* from bacteraemias in England; increasingly prevalent and mostly from men. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:1040-2.
12. Livermore DM, James D, Reacher M, Graham C, et al. Trends in fluoroquinolone (ciprofloxacin) resistance in enterobacteriaceae from bacteraemias, England and Wales, 1990-1999. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:473-8.
13. Karlowsky JA, Jones ME, Draghi DC, Thornsberry C, et al. Prevalence of antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3:7.
14. Garau J, Xercavins M, Rodríguez-Carballera M, Gómez-Vera JR, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2736-41.
15. Nema S, Premchandani P, Asolkar MV, Chitnis DS. Emerging bacterial drug resistance in hospital practice. *Indian J Med Sci* 1997; 51:275-80.
16. Kato-Maeda M, Bautista-Alvarez A, Ramos-Hinojosa A, Ponce-de-Leon A, et al. Tendencia en el incremento de la resistencia antimicrobiana en organismos causantes de bacteremia en un hospital de tercer nivel: 1995-2000. *Rev Invest Clin* 2003; 55:600-5.
17. Javaloyas M, Garcia-Somoza D, Guidol F. Bacteremia due to *Escherichia coli*: epidemiological analysis and sensitivity to antibiotics in a county hospital. *Med Clin (Barc)* 2003;120:125-7.
18. Olesen B, Kolmos HJ, Orskov F, Orskov I, Gottschau A. Bacteremia due to *Escherichia coli* in a Danish university hospital, 1986-1990. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:253-7.
19. Vazquez F, Mendoza MC, Viejo G, Mendez FJ. Survey of *Escherichia coli* septicemia over a six-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:110-7.
20. Gransden WR, Ekyk SJ, Phillips I, Rowe B. Bacteremia due to *Escherichia coli*: a study of 861 episodes. *Rev Infect Dis* 1990; 12:1008-18.
21. Lautenbach E, Metlay JP, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: The role of inadequate empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2005;41:923-9.
22. Carratala J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F, Callis M, Guidol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20:557-60.
23. Cheong HJ, Yoo CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, Park SC. Bacteremia due to quinolone-resistant *Escherichia coli* in a teaching hospital in South Korea. *Clin Infect Dis* 2001;33:48-53.
24. Oteo J, Lazaro E, de Abajo FJ, Baquero F, Campos J; Spanish members of EARSS. Antimicrobial-resistant invasive *Escherichia coli*, Spain. *Emerg Infect Dis* 2005;11:546-53.