

Alta prevalencia de resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* uropatógena comunitaria, detectada en hospitales de Hermosillo, Sonora

Navarro Navarro Moisés*
Robles Zepeda Ramón E*
Garibay Escobar Adriana*
Ruiz Bustos Eduardo*
Escobar López Román**
Velázquez Contreras Carlos A*

High prevalence of antibiotic resistance in community-acquired uropathogenic *Escherichia coli* determined in hospitals from Hermosillo, Sonora

Fecha de aceptación: noviembre 2012

Resumen

ANTECEDENTES. Varios estudios han demostrado una alta prevalencia de multirresistencia a los antibióticos para *Escherichia coli* uropatógena comunitaria. La prevalencia de aislamientos resistentes es variable en distintas regiones y es importante realizar una vigilancia para seleccionar la terapia empírica.

MATERIAL Y MÉTODO. Se estudiaron 767 aislamientos de *E. coli* uropatógena comunitaria del Centro Médico Dr. Ignacio Chávez (CMIC), el Hospital San José (HSJH), y el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), de la Ciudad de Hermosillo, durante un año (2008-2009). Las pruebas de identificación y de susceptibilidad a los antibióticos se realizaron utilizando los sistemas Vitek2 y MicroScan. La detección de la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) se realizó por el método de sinergia de doble disco con y sin ácido clavulánico.

RESULTADOS. Las mayores tasas de prevalencia de resistencia entre los aislamientos se observaron frente al sulfametoxazol-trimetoprim, la aminopenicilina-inhibidor, y la cefazolina, con acumulados de 54.4%, 37.0% y 21.5%, respectivamente. La menor prevalencia de resistencia se observó frente a la nitrofurantoína (0.0-11.3%) y la cefoxitina (9.9%); mientras que 15.5% de los aislamientos fueron productores de BLEE.

CONCLUSIONES. En los aislamientos de los tres hospitales existe una alta tasa de resistencia frente al sulfametoxazol-trimetoprim, la aminopenicilina-inhibidor y la cefazolina. En el CMIC y el HSJH existe una alta prevalencia de resistencia a las fluoroquinolonas. Estos resultados constituyen un motivo de inquietud y obligan a realizar un seguimiento estricto en los próximos años.

Palabras clave: *Escherichia coli* uropatógena, resistencia antibióticos.

Abstract

BACKGROUND. Several studies have shown a high prevalence of multidrug resistance to antibiotics in community-acquired uropathogenic *Escherichia coli*. The prevalence of resistant isolates is variable in different regions and it is important to conduct surveillance studies to select empirical treatment.

MATERIAL AND METHOD. We studied 767 isolates of community-acquired uropathogenic *Escherichia coli* from Dr. Ignacio Chavez Medical Center (ICMC), San Jose Hospital (SJH), and Children's Hospital of Sonora (CHS) of the City of Hermosillo, over a one year period (2008-2009). Identification tests and antibiotics susceptibility assays were performed using Vitek2 and MicroScan systems. The detection of extended-spectrum β -lactamases (ESBL) production was determined by means of double disk synergy with and without clavulanate.

RESULTS. The highest antibiotic resistance rates were observed to sulfamethoxazole-trimethoprim, aminopenicillin-inhibitor, and cefazolin, with accumulated 54.4%, 37.0%, and 21.5%, respectively. In contrast, the lowest resistance rates were observed against nitrofurantoin (0.0-11.3%), and cefoxitin (9.9%). Around 15% of the isolates were ESBL producers.

CONCLUSIONS. There was a high antibiotic resistance rate to sulfamethoxazole-trimethoprim, aminopenicillin-inhibitor, and cefazolin in the isolates of community-acquired uropathogenic *E. coli* tested. In the bacteria isolates from HSJH and ICMC there was a high prevalence of fluoroquinolone resistance. The results obtained from this study are cause for epidemiological concern, and require a strict follow-up in the coming years.

Keywords: Drug resistance, uropathogenic *Escherichia coli*.

*Cuerpo Académico de Biología y Bioquímica, Departamento de Ciencias Químico Biológicas. Universidad de Sonora.

**Laboratorio Clínico del Centro Médico Dr. Ignacio Chávez.

Correspondencia: M.C. Moisés Navarro Navarro.

Universidad de Sonora, Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Rosales y Luis Encinas s/n. Col. Centro, CP 83000, Hermosillo, Sonora, México.

Dirección electrónica: moisesn@guayacan.uson.mx

Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son de las más comunes. Se caracterizan por una notable morbilidad, y *Escherichia coli* es la causante de 75%-90% de las ITU en pacientes ambulatorios.^{1,2} Generalmente, el tratamiento para las ITU toma en cuenta la prevalencia de susceptibilidad del posible agente etiológico, sin la realización de un urocultivo.³ Los antibiogramas suelen realizarse cuando falla la terapia empírica.² Varios estudios han demostrado una elevada prevalencia de multiresistencia en *E. coli* uropatógena comunitaria y hospitalaria.⁴⁻⁷ La prevalencia de aislamientos resistentes varía en las distintas regiones geográficas y dependerá de los patrones de consumo de antibióticos.⁸ Por lo anterior, los estudios locales de vigilancia de la prevalencia de susceptibilidad son importantes para seleccionar la terapia empírica más adecuada.³ Entre los antibióticos utilizados para tratar las UTI en adultos se encuentran el trimetoprim-sulfametoxazol (T/S), el ciprofloxacino, la nitrofurantoína y la fosfomicina; y en niños, el T/S, la amoxicilina-clavulánico, el cefixime, y la cefalexina o cefpodoxima.^{1,9} La multiresistencia de los uropatógenos complica el tratamiento y puede comprometer aun más la salud del paciente.

El objetivo del presente trabajo fue realizar una vigilancia puntual de la resistencia a los antibióticos en aislamientos de *E. coli* uropatógena de pacientes ambulatorios, en tres hospitales de la ciudad de Hermosillo, Sonora.

Material y método

Se estudiaron 767 aislamientos de *Escherichia coli* de urocultivos, con cuentas iguales o superiores a 100,000 UFC/mL, realizados desde el 1 de septiembre de 2008 hasta el 31 de agosto de 2009. Estos aislamientos se obtuvieron de pacientes ambulatorios de dos hospitales públicos –el Centro Médico Dr. Ignacio Chávez (CMIC) y el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES)–, y del hospital privado San José de Hermosillo (HSJH) de la Ciudad de Hermosillo, Sonora, México. Se estudiaron 654 (85.3%) aislamientos de pacientes femeninos y 113 (14.7%) de pacientes masculinos. La edad media de ambos fue 48.3 años.

Las pruebas de identificación y de susceptibilidad a los antibióticos se realizaron utilizando los sistemas Vitek2 (bioMérieux) y MicroScan (Dade-Baxter). Fueron considerados sospechosos de producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) los aislamientos resistentes cuando menos a una cefalosporina de tercera generación, o al aztreonam.

La confirmación fenotípica de producción de BLEE se realizó por el método de sinergia de doble disco con cefotaxima y ceftazidima con y sin clavulanato de potasio.¹⁰ Después de la incubación, se consideró un aislamiento productor de BLEE aquel que presentó un incremento 5 mm al restar las lecturas del halo de inhibición de una o ambas cefalosporinas probadas con y sin ácido clavulánico. Se utilizaron las cepas control *Escherichia coli* ATCC 25922 y *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603.

Cuadro 1
Prevalencia de resistencia [n (%)] a los antibióticos en aislamientos comunitarios de *E. coli* uropatógena en hospitales de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 2008-2009.

Hospitales					
Antibiótico	CMIC N=664	HSJH N=53	HIES N=50	P	Acumulado N=767
Trimetoprim-sulfametoxazol	345 (52.0)	33 (62.3)	39 (78.0)	<0.005	417 (54.4)
Fluoroquinolonas*	282 (42.5)	29 (54.7)	2 (4.0)	<0.005	313 (40.8)
Aminopenicilina-inhibidor**	230 (34.6)	29 (54.7)	25 (50.0)	0.002	284 (37.0)
Cefazolina	133 (20.0)	22 (41.5)	10 (20.0)	0.001	165 (21.5)
Cefuroxima	120 (18.0)	8 (15.1)	8 (16.0)	0.82	136 (17.7)
Cefalosporinas 3ª generación*** (BLEE+)	104 (15.7)	8 (15.1)	7 (14.0)	0.95	119 (15.5)
Gentamicina	98 (14.8)	11 (20.8)	3 (6.0)	0.1	112 (14.6)
Cefoxitina	66 (9.9)	NE	NE	-	66 (8.6)
Nitrofurantoína	40 (6.0)	6 (11.3)	0 (0.0)	0.05	46 (6.0)

CMIC: Centro Médico Dr. Ignacio Chávez. HIES: Hospital Infantil del Estado de Sonora. HSJH: Hospital San José de Hermosillo.
* Ciprofloxacino y Levofloxacino; ** Amoxicilina-clavulánico o Ampicilina-sulbactam; ***Al menos uno de ceftazidima, cefotaxima, ceftaxona.

BLEE+ Productores de β -lactamasas de espectro extendido. NE No evaluado.

Cuadro 2
Resistencias múltiples más frecuentes asociadas con la resistencia a las fluoroquinolonas
y/o trimetoprim-sulfametoxazol entre los aislamientos comunitarios de *E. coli* uropatógena [n (%)] en hospitales
de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 2008-2009.

Hospitales			
Resistencia múltiple	CMIC N=664	HSJH N=53	HIES N=50
FQ+T/S	180 (27.1) ^a	17 (32.1) ^a	1 (2.0) ^b
T/S+Am/Inh	125 (18.8) ^a	19 (35.8) ^b	22 (44.0) ^b
FQ+CF3	101 (15.2) ^a	11 (20.8) ^a	1 (2.0) ^b
T/S+CF3	77 (11.6) ^a	8 (15.1) ^a	3 (6.0) ^b
T/S+FQ+CF3	76 (11.4) ^a	6 (11.3) ^a	1 (2.0) ^b
T/S+FQ+CF3+Gm	37 (5.6) ^a	6 (11.3) ^a	1 (2.0) ^b
T/S+FQ+CF3+Gm+NF	11 (1.7) ^a	0 (0.0) ^a	0 (0.0) ^a

Porcentajes con diferentes superíndices entre columnas presentan diferencia significativa ($p < 0.05$).

CMIC: Centro Médico Dr. Ignacio Chávez. HIES: Hospital Infantil del Estado de Sonora. HSJH: Hospital San José de Hermosillo. FQ: fluoroquinolonas; T/S: trimetoprim-sulfametoxazol; CF3: al menos una Cefalosporina de 3ª generación; Gm: Gentamicina; NF: Nitrofurantoína.

Cuadro 3
Resistencia a los antibióticos [n (%)] en aislamientos comunitarios resistentes y sensibles a las fluoroquinolonas
en *E. coli* uropatógena en hospitales de la ciudad de Hermosillo, Sonora, 2008-2009.

Hospitales						
Antibiótico	CMIC			HSJH		
	RFQ N=282	SFQ N=382	p	RFQ N=29	SFQ N=24	p
Trimetoprim/ sulfametoxazol	181 (64.2)	164 (42.9)	0.00	17 (58.6)	16 (66.7)	0.55
Aminopenicilina/ inhibidor*	152 (53.9)	78 (20.4)	0.00	16 (55.2)	13 (54.2)	0.94
Cefazolina	119 (42.2)	14 (3.7)	0.00	11 (37.9)	11 (45.8)	0.56
Cefuroxima	114 (40.4)	6 (1.6)	0.00	7 (24.1)	1 (4.2)	0.04
Cefalosporinas 3ª generación**	103 (36.5)	1 (0.3)	0.00	8 (27.6)	0 (0.0)	0.01
Gentamicina	89 (31.6)	9 (2.4)	0.00	11 (37.9)	0 (0.0)	0.00
Cefoxitina	60 (21.3)	6 (1.6)	0.00	NE	NE	-
Nitrofurantoína	30 (10.6)	9 (2.4)	0.00	5 (17.2)	1 (4.2)	0.13

RFQ: resistentes a fluoroquinolonas; SFQ: sensibles a fluoroquinolonas.

CMIC: Centro Médico Dr. Ignacio Chávez. HIES: Hospital Infantil del Estado de Sonora. HSJH: Hospital San José de Hermosillo.

*Amoxicilina/clavulánico o Ampicilina/sulbactam; **Al menos uno de ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, cefpodoxima.

NE: no evaluado.

Análisis estadístico

Se determinó χ^2 para variables discretas con el programa Number Cruncher Statistical Software (NCSS) 2000. Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$.

Resultados

En los aislamientos de los tres hospitales, las mayores tasas de prevalencia de resistencia se observaron frente al sulfametoxazol-trimetoprim, la aminopenicilina-inhibidor y la cefazolina, con acumulados de 54.4%, 37.0% y 21.5%, respectivamente (véase cuadro 1). Se detectó una alta prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas ($>40.0\%$) en el CMIC y el HSIH. La menor prevalencia de resistencia se observó frente a la nitrofurantoína (0.0-11.3%) y la cefoxitina (9.9%), esta última probada solamente en el CMIC (cuadro 1). La resistencia frente a las cefalosporinas de 3ª generación debido a producción de BLEE fue de 14.0%-15.7%, con un acumulado de 15.5 %. No se observó diferencia significativa entre la prevalencia de los hospitales estudiados (cuadro 1). Los tipos de multiresistencia más frecuentes fueron las fluoroquinolonas + T/S, T/S + aminopenicilina-inhibidor, y fluoroquinolonas + cefalosporinas de tercera generación (véase cuadro 2). Los aislamientos resistentes a las fluoroquinolonas en el CMIC presentaron una mayor prevalencia de resistencia frente a otros antibióticos, en comparación con los aislamientos sensibles (cuadro 3). En el Hospital San José sólo se observó diferencia significativa para la cefuroxima, las cefalosporinas de 3ª generación y la gentamicina, entre los aislamientos resistentes y sensibles a las fluoroquinolonas (cuadro 3).

Discusión

Los estudios para conocer los patrones de resistencia en los aislamientos de *E. coli*, causante de ITU, son importantes al momento de elegir la terapia empírica más adecuada.² En el presente estudio se detectaron elevadas tasas de resistencia a T/S en cada uno de los hospitales. La Sociedad Americana para las Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomiendan no utilizar T/S en las ITU cuando los estudios de vigilancia demuestren una prevalencia de resistencia $>20.0\%$.¹¹ La resistencia a T/S observada en nuestro estudio es semejante a la que halló Guajardo Lara y cols.,⁴ (59.2%) en dos hospitales de la ciudad de Monterrey, Nuevo León. En España, Alós y cols.,² encontraron una prevalencia de resistencia a T/S de 41.0% en aislamientos comunitarios de *E. coli* uropatógena.

Debido a las elevadas tasas de resistencia a T/S, en algunas regiones se ha incrementado el uso de las fluoroquinolonas y cefalosporinas para tratar las ITU.¹² La amoxicilina ha sido utilizada como antibiótico de primera línea para la infección del tracto urinario en niños. Sin embargo, el incremento en la prevalencia de resistencia en *E. coli* uropatógena la ha convertido en una opción menos aceptable.¹³ Otras opciones incluyen amoxicilina-ácido clavulánico

o cefalosporinas, tales como cefalexina, cefixima o cefpodoxima.¹³ No obstante, en el presente trabajo se encontró una tasa alta de resistencia en los aislamientos pediátricos frente a la amoxicilina-ácido clavulánico, como puede observarse en el cuadro 1. Los antibióticos β -lactámicos regularmente son menos eficaces comparados con otras clases de antibióticos utilizados en el tratamiento de las ITU.¹¹ Las fluoroquinolonas suelen ser efectivas para el tratamiento de las ITU causadas por *E. coli* en pacientes adultos.¹⁴ Las fluoroquinolonas son los antibióticos de primera elección para el tratamiento de las pielonefritis, y se recomienda utilizarlos como medicamento alternativo en los casos de cistitis.¹¹ La resistencia a las fluoroquinolonas en bacilos Gram negativos es preocupante, ya que se la relaciona con multiresistencia.¹⁴ En algunas regiones, las fluoroquinolonas están dejando de ser los fármacos de elección en el tratamiento empírico de ciertas formas clínicas de infección urinaria. Lo anterior se debe a que las tasas de resistencia de los uropatógenos van en aumento, tanto en el ambiente hospitalario como en la comunidad.¹⁵ Guajardo-Lara y cols.,⁴ encontraron tasas de resistencia a la ciprofloxacina en *E. coli* uropatógena de 24.7%, menor a la observada en dos de los hospitales del presente estudio; mientras que Alós y cols.,² en hospitales de Madrid, España, detectaron una tasa de 14.0%. En nuestro estudio se halló una baja tasa de prevalencia de resistencia frente a las fluoroquinolonas en aislamientos de origen pediátrico; mientras que Aguirre Alvarado y cols.,¹⁶ informaron una prevalencia de resistencia al ciprofloxacino de 27.0% en aislamientos de *E. coli* uropatógena de pacientes pediátricos.

Las fluoroquinolonas se utilizan ampliamente en pacientes adultos para el tratamiento de diversas infecciones. Sin embargo, su uso es limitado en niños menores de 18 años, debido al potencial efecto adverso sobre el cartílago.¹⁷ En los últimos años, en diversos países se ha detectado un aumento en la prevalencia de *E. coli* uropatógena productora de BLEE.¹⁸ Guajardo Lara y cols.,⁴ encontraron un 3.3% de aislamientos de *E. coli* uropatógena resistente a ceftriaxona, una tasa menor a la que se halló en el presente estudio. Coque y cols.,¹⁹ en Turquía, detectaron una prevalencia de 21.0% en aislamientos de *E. coli* uropatógena comunitaria productores de BLEE. Karlowsky y cols.,²⁰ en un estudio multicéntrico, encontraron que los aislamientos de *E. coli* uropatógena resistentes a las fluoroquinolonas presentan multiresistencia con mayor frecuencia que los aislamientos sensibles. Estos resultados coinciden con lo que se encontró en el presente estudio en el CMIC.

Conclusiones

En los aislamientos de los tres hospitales existe una elevada tasa de resistencia frente al sulfametoxazol-trimetoprim, a la aminopenicilina-inhibidor, y a la cefazolina. En el CMIC y el HSIH existe una alta prevalencia de aislamientos resistentes a las fluoroquinolonas. Los aislamientos son sensibles a la nitrofurantoína y la cefoxitina. Los aislamientos resistentes a las fluoroquinolonas son frecuentemente resistentes a otros antibióticos en comparación con los sensibles. En los tres hospitales, la resistencia múltiple

más común se observó frente a las fluoroquinolonas/trimetoprim-sulfametoxazol y trimetoprim-sulfametoxazol/aminopenicilina-inhibidor. Estos resultados constituyen un

motivo de preocupación y obligan a realizar un seguimiento estricto en los próximos años.

Referencias

1. Sümer Z, Coskunkan F, Vahaboglu H, Bakir M. "The resistance of *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infections". *Adv Therapy* 2005; 22: 419-423.
2. Alós JI, Serrano MG, Gómez-Garcés JL, Perianes J. "Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data". *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 199-203.
3. Gobernado M, Valdés L, Alós JI, García Rey C, Dal Ré R, García de Lomas J. "Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain". *Rev Esp Quimioter* 2007; 20: 68-76.
4. Guajardo Lara CE, González Martínez PM, Ayala Gaytán JJ. "Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar?". *Sal Púb Méx* 2009; 51: 157-161.
5. Santo E, Salvador MM, Marín JM. "Multidrug-resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli* from Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil". *Brazilian J Infect Diseases* 2007; 11: 575-578.
6. Cornejo Juárez P, Velásquez -Acosta C, Sandoval S, Gordillo P, Volkow Fernández P. "Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos en un hospital oncológico". *Sal Púb Méx* 2007; 49: 330-336.
7. Gaspari RJ, Dickson E, Karlowsky J, Doern G. "Multi-drug resistance in pediatric urinary tract infections". *Microbial Drug Resistance* 2006; 12: 126-129.
8. Lerma M, Cebrián L, Giménez MJ, Coronel P, Gimeno M, Aguilar L, García de Lomas J. "β-lactam susceptibility of *Escherichia coli* isolates from urinary tract infections exhibiting different resistance phenotypes". *Rev Esp Quimioter* 2008; 21: 149-152.
9. Zorc J, Kiddoo DA, Shaw KN. "Diagnosis and management of pediatric urinary tract infection". *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 417-422.
10. CLSI. 2008. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S18. Wayne, PA.
11. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. "International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases". *Clin Inf Dis* 2011; 52: e103-e120.
12. Farshad S, Ranjbar R, Anvarinejad M, Shahidi MA, Hosseini M. "Emergence of multi drug resistant strains of *Escherichia coli* isolated from urinary tract infection". *Open Conference Proceeding Journal* 2010; 1: 192-196.
13. White B. "Diagnosis and treatment of urinary tract infections in children". *Am Fam Physician* 2011; 83: 409-415.
14. Manikandan S, Ganesapandian S, Singh M, Kumara-guru AK. "Emerging of multidrug resistance human pathogens from urinary tract infections". *Curr Res Bacteriol* 2011; 4: 9-15.
15. Horcajada JP, Fariñas MC. "Implicaciones de las resistencias bacterianas en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad". *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 1-3.
16. Aguirre Alvarado H, Plascencia Hernández A, Rivera Mendoza CC, Guerrero Becerra M. "Resistencia de *Escherichia coli* en infecciones de vías urinarias en pacientes pediátricos del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"". *Enf Inf Microbiol* 2007; 27: 83-87.
17. Alghasham AA, Nahata MC. "Clinical use of fluoroquinolones in children". *Ann Pharmacother* 2000; 34: 247-259.
18. Tena D, González-Praetorius A, González JC, Heredero E, Illescas S, Sáinz de Baranda C, Seseña G. "Evolución del patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario diagnosticadas en la comunidad durante el periodo 2003-2007. Estudio multicéntrico en Castilla la Mancha". *Rev Esp Quimioter* 2010; 23: 36-42.
19. Coque TM, Baquero F, Canton R. "Increasing prevalence of ESBL producing enterobacteriaceae in Europe". *Eurosurveillance* 2008; 13: 1-11.
20. Karlowsky JA, Hoban DJ, DeCorby MR, Laing NM, Zhanel GG. "Fluoroquinolone-resistant urinary isolates of *Escherichia coli* from outpatients are frequently multidrug resistant: Results from the North American urinary tract infection collaborative alliance-quinolone resistance study". *Antimicrobial Agents Chemother* 2006; 50: 2254-2254.