

Dos años de vigilancia de la resistencia a los antibióticos de *Escherichia coli* uropatógena en una clínica de medicina familiar

Navarro Navarro, Moisés*
Evan Berrelleza, Oddry Guadalupe**
Bolado Martínez, Enrique*
Moreno Ibarra, Griselda Macrina*
Castillón Campaña, Lucía Guadalupe*
Robles Zepeda, Ramón Enrique*

Two-years surveillance of antibiotic resistance of uropathogenic *Escherichia coli* in a first-level care clinic

Fecha de aceptación: febrero 2017

Resumen

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

MATERIAL Y MÉTODO. Se realizó un estudio retrospectivo para evaluar la resistencia a los antibióticos en 120 aislamientos de *Escherichia coli* uropatógena comunitaria, recuperados en los años 2013 y 2014 en una clínica de medicina familiar de la ciudad de Hermosillo, Sonora, México. Las pruebas de identificación, susceptibilidad a los antibióticos y la detección de producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) se realizaron utilizando el sistema MicroScan (Siemens).

RESULTADOS. Durante el periodo de estudio, las tasas más altas de resistencia se observaron frente a fluoroquinolonas (FQ) (58.3%), trimetoprim-sulfametoxazol (τ/s) (44.2%) y cefalotina (41.7%). El 35% de los aislamientos fueron productores de BLEE. En contraste, la tasa de resistencia más baja se observó en el antibiótico nitrofurantoína (3.3%). Los fenotipos de corresponsencia más frecuentes fueron: FQ y cefalosporinas de tercera generación (33.3%) seguido de FQ y τ/s (28.3%).

CONCLUSIONES. Con la excepción del antibiótico nitrofurantoína, se observa una alta tasa de resistencia frente a los antibióticos utilizados en la terapia empírica de las infecciones en vías urinarias de origen comunitario. Estos resultados constituyen un motivo de inquietud y obligan a realizar un seguimiento estricto en los próximos años.

Palabras clave: resistencia a antibióticos, *Escherichia coli*, *E. coli* uropatógena comunitaria.

Abstract

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, it is important to conduct surveillance studies to select empirical treatment.

MATERIAL AND METHOD. We conducted a retrospective study to assess antibiotic resistance in a total 120 isolates of community-acquired uropathogenic *Escherichia coli* recovered through the years 2013 and 2014 in a first-level care clinic in Hermosillo, Sonora, Mexico. Identification tests, antibiotics susceptibility assays and detection of extended-spectrum β -lactamases (ESBL) production were performed using MicroScan (Siemens) system.

RESULTS. The highest antibiotic resistance rates, were detected to fluoroquinolones (58.3%), trimethoprim-sulfamethoxazole (44.2%) and cephalothin (41.7%). Thirty-five percent of the isolates were ESBL producers. In contrast, the lowest resistance rates were observed against nitrofurantoin (3.3%). The most frequent co-resistant phenotype observed was to fluoroquinolones and third-generation cephalosporins (33.3%), followed by fluoroquinolones and trimethoprim-sulfamethoxazole (28.3%).

CONCLUSIONS. A high rate of resistance was detected, except for nitrofurantoin, against antibiotics used for empirical treatment for community-acquired urinary tract infections. The results obtained from this study are cause for epidemiological concern, and a strict follow-up in the coming years is required.

Keywords: antibiotic resistance, community-acquired, *Escherichia coli*.

* Departamento de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad de Sonora.

** Unidad de Medicina Familiar, Hermosillo, Sonora, México.
Correspondencia: M.C. Moisés Navarro-Navarro

Universidad de Sonora. Departamento de Ciencias Químico-Biológicas. Rosales y Luis Encinas sin número, Col. Centro. C.P. 83000, Hermosillo, Sonora, México.
Dirección electrónica: moises.navarro@unison.mx

Las infecciones en vías urinarias (IVU) son una de las primeras causas de solicitud de consulta médica en adultos, principalmente en mujeres con vida sexual activa.¹ *Escherichia coli* es el agente etiológico de 75 a 95% de las IVU comunitarias y la prevalencia de resistencia antimicrobiana en patógenos urinarios se está incrementando en todo el mundo.^{2,3} Para el tratamiento de las IVU, regularmente éste se administra antes de conocer el informe del urocultivo y el antibiograma; sin embargo, para optimizar el tratamiento empírico es importante que el médico conozca los patrones de susceptibilidad y resistencia de los aislamientos de *Escherichia coli* uropatógena recuperados en su localidad.⁴ La prevalencia de resistencia a los antimicrobianos en patógenos urinarios es variable entre las distintas regiones geográficas y dependerá de los patrones de consumo de antibióticos.^{3,5} En los últimos años se ha incrementado la frecuencia de aislamientos de *Escherichia coli* uropatógena resistente a los antibióticos utilizados para el tratamiento empírico de las IVU.⁶ Los aislamientos de *Escherichia coli* uropatógena resistente a fluoroquinolonas, sulfametoxazol/trimetoprim y aquellas productoras de β -lactamasas de espectro extendido son de particular preocupación, debido a las limitadas opciones terapéuticas disponibles.^{4,7} Por lo anterior, nos propusimos evaluar de forma retrospectiva la resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* causante de IVU en pacientes ambulatorios en una clínica de medicina familiar de la ciudad de Hermosillo, Sonora, en el noroeste de México.

Material y método

Los aislamientos estudiados fueron cultivados e identificados en el laboratorio de una clínica de medicina familiar que atiende a pacientes ambulatorios, trabajadores derechohabientes del gobierno federal, sus familias, pensionados y jubilados de la misma dependencia. La clínica cuenta con los servicios de Consulta Externa, Nutrición, Vacunación, Laboratorio Clínico e Imagenología. Se analizó de forma retrospectiva la resistencia a los antibióticos de 120 aislamientos de *Escherichia coli* obtenidos a partir de urocultivos con cuentas superiores a 100 000 UFC/mL, todos ellos de pacientes ambulatorios y que fueron recuperados del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2014. Ciento cuatro aislamientos (86.7%) fueron cultivados a partir de pacientes femeninos y 16 (13.3%) de pacientes masculinos. La edad media de los pacientes fue de 57.2 años. Las pruebas de identificación, susceptibilidad a los antibióticos y producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) se llevaron a cabo utilizando el sistema MicroScan (Siemens) de acuerdo con el procedimiento establecido por el fabricante.

Análisis estadístico. Se determinó chi-cuadrado para variables discretas utilizando el programa Number Cruncher Statistical Software (NCSS). Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$.

Resultados

En el acumulado del presente estudio se detectaron elevadas tasas de resistencia (>20.0%) frente a los diferentes

antibióticos ensayados, exceptuando nitrofurantoína (NF) (3.3%) (cuadro 1). Del total de 120 aislamientos se destaca la resistencia a fluoroquinolonas (FQ) y trimetoprim/sulfametoxazol (T/S) con 58.3 y 44.2%, respectivamente, mientras que 35% de los aislamientos en el acumulado produjeron β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Se observó un incremento en la prevalencia de la resistencia del año 2013 al 2014 frente a todos los antibióticos ensayados, excepto frente a gentamicina (cuadro 1), sin embargo, al comparar la prevalencia de la resistencia entre años, sólo se observó diferencia significativa para el antibiótico cefuroxima, con un aumento de 29 a 49% ($p = 0.02$) (cuadro 1). En el acumulado de resistencias múltiples destaca con mayor frecuencia la resistencia combinada a FQ y cefalosporinas de tercera generación (CF3) (33.3%), seguido de la resistencia combinada a FQ-T/S (28.3%) (cuadro 2). Se observan dos incrementos significativos ($p < 0.05$) en las prevalencias de las resistencias combinadas, específicamente con las combinaciones T/S-CF3 y T/S-FQ-CF3, en ellas las prevalencias aumentaron de menos de 10% en el año 2013, a más de 20% en 2014, sin embargo, en el acumulado la prevalencia es menor a 20% para cada una de las combinaciones (cuadro 2).

Discusión

La elección de un antibiótico para el tratamiento de cistitis no complicada dependerá de la efectividad del agente, del riesgo de efectos adversos, tasas de resistencia en la región o el hospital, costos, historia de alergias y la posibilidad de efectos ecológicos negativos sobre la microbiota del paciente, como consecuencia de la exposición al antibiótico.^{8,9} Los estudios de vigilancia de resistencia a los antibióticos en aislamientos clínicos de diversos patógenos deben ser valorados al momento de seleccionarse la terapia empírica más adecuada.¹⁰ Las fluoroquinolonas ofloxacino, ciprofloxacino y levofloxacino se consideran los antibióticos alternativos para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada, sin embargo, en algunos lugares éstos son los mayormente prescritos para el tratamiento de las IVU.^{11,12} En nuestro estudio, tanto en los años analizados como en el acumulado, la tasa de resistencia a FQ fue igual o mayor a 58% (cuadro 1). En diversas partes del mundo, las tasas de resistencia a FQ en *Escherichia coli* uropatógena de origen comunitario son mayores de 20%.¹³ En 2010, Chávez-Valencia y colaboradores¹ informaron una frecuencia de 50% en *Escherichia coli* uropatógena comunitaria resistente a FQ en un hospital de la Ciudad de México, muy cercana a la encontrada en el presente estudio. Navarro-Navarro y colaboradores¹⁰ informaron una prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas en *Escherichia coli* uropatógena comunitaria entre el 4 y 54.7%, con un acumulado de 40.8%, en tres hospitales de Hermosillo, Sonora. El uso extendido de FQ es una causa importante del incremento de la prevalencia de *Escherichia coli* resistente.¹⁴ Las guías para el tratamiento de cistitis no complicadas no recomiendan el uso de un antimicrobiano si la tasa de resistencia es mayor de 20%.^{9,13} Actualmente se reconoce una clona emergente de *Escherichia coli* causante de IVU, llamada ST131, que se ha diseminado a nivel mundial y que presenta resistencia a fluoroquinolonas y corresponsabilidad a otras familias de antibióticos.^{15,16}

Cuadro 1
Prevalencia de resistencia a los antibióticos en aislamientos comunitarios de *Escherichia coli* uropatógena en una clínica de medicina familiar de Hermosillo, Sonora, México, 2013-2014

Antibiótico	Año 2013 n = 69	Año 2014 n = 51	<i>p</i>	Acumulado N = 120
Fluoroquinolonas* [n(%)]	40 (58.0)	30 (58.8)	0.920	70 (58.3)
Trimetoprim-sulfametoxazol	28 (40.1)	25 (49.0)	0.357	53 (44.2)
Cefalotina	29 (42.0)	21 (41.2)	0.925	50 (41.7)
Cefuroxima	20 (29.0)	25 (49.0)	0.020	45 (37.5)
Cefalosporina de tercera generación (Producción de BLEE**)	20 (29.0)	22 (43.1)	0.108	42 (35.0)
Cefepima	20 (29.0)	22 (43.1)	0.108	42 (35.0)
Ampicilina-sulbactam	21 (30.4)	17 (33.3)	0.735	38 (31.7)
Gentamicina	24 (34.8)	11 (21.6)	0.115	35 (29.2)
Nitrofurantoína	2 (2.9)	2 (3.9)	0.757	4 (3.3)

*Resistencia al menos uno de ciprofloxacino y/o levofloxacino.

** BLEE: beta-lactamasa de espectro extendido.

Cuadro 2
Resistencias múltiples más frecuentes asociadas con la resistencia a fluoroquinolonas y/o trimetoprim/sulfametoxazol entre los aislamientos comunitarios de *Escherichia coli* uropatógena en una clínica de medicina familiar de Hermosillo, Sonora, México, 2013-2014

Resistencia múltiple	Año 2013 n = 69	Año 2014 n = 51	<i>p</i>	Acumulado N = 120
FQ+CF3 [N(%)]	19 (27.5)	21 (41.2)	0.329	40 (33.3)
FQ+T/s	20 (29.0)	14 (27.4)	0.853	34 (28.3)
T/s+A/s	14 (20.3)	8 (15.7)	0.519	22 (18.3)
T/s+CF3	5 (7.2)	11 (21.6)	0.022	16 (13.3)
T/s+FQ+CF3	4 (5.8)	11 (21.6)	0.009	15 (12.5)
T/s+FQ+CF3+GM	3 (4.3)	6 (11.8)	0.127	9 (7.5)
/s+FQ+CF3+GM+NF	0 (0.0)	1 (2.0)	0.242	1 (0.83)

FQ fluoroquinolonas; CF3 cefalosporinas de tercera generación; T/s trimetoprim/sulfametoxazol; A/s ampicilina/sulbactam; GM gentamicina; NF nitrofurantoína.

El T/s sigue siendo el pilar del tratamiento de la cistitis no complicada desde su introducción en 1980 y se recomienda como fármaco de primera elección.^{7,11} En nuestro estudio, tanto en el acumulado como en cada uno de los años de vigilancia, las tasas de resistencia al T/s fue de más de 40% con tendencia a incrementarse con el tiempo (cuadro 2). La prevalencia de resistencia a T/s en *E. coli* uropatógena de origen comunitario se está incrementando en todo el mundo.⁷ En Canadá, McIsaac y colaboradores² informan una tasa de resistencia de 16%,

y en Dublín, Cullen y su equipo³ reportan una frecuencia de 33.8% de *Escherichia coli* uropatógena resistente al T/s. En un estudio realizado en el año 2009 en hospitales de la ciudad de Hermosillo, Sonora, se encontró una tasa de resistencia al T/s de *Escherichia coli* uropatógena comunitaria entre 52 y 78% con un acumulado de 54.4%.¹⁰ Las guías para el tratamiento de las IU no recomiendan la administración de T/s para el tratamiento de las IU en regiones donde la tasa de resistencia de *Escherichia coli* uropatógena supera el 20 por ciento.²

La resistencia a T/S o FQ complica las opciones de tratamiento de las IVU, mientras que la resistencia a cefalosporinas de tercera generación (CF3) limita las opciones de tratamiento de las IVU hospitalarias, esto conlleva a retraso en la terapia apropiada, incremento de costos y del uso de antimicrobianos de último recurso como los carbapenémicos.¹⁷ La resistencia a FQ es preocupante puesto que se relaciona con multirresistencia.¹⁸

Las guías internacionales para el tratamiento de la cistitis aguda y pielonefritis en la mujer recomiendan la administración de antibióticos β -lactámicos, como amoxicilina/clavulanato, cefaclor, cefalexina o cefpodoxima, únicamente cuando los de primera elección no puedan ser utilizados.⁹ No se recomienda el uso de amoxicilina y ampicilina para el tratamiento empírico de la cistitis no complicada debido a su poca eficacia y muy alta prevalencia de resistencia frente a estos agentes en todo el mundo.¹¹

En el presente estudio, las resistencias múltiples acumuladas más frecuentes asociadas a la resistencia a FQ y T/S fueron las siguientes: FQ+CF3 (33.3%) y FQ+T/S (28.3%); las otras combinaciones presentaron una prevalencia menor a 20% (cuadro 2). En 2013, Navarro-Navarro y colaboradores¹⁰ informaron una prevalencia acumulada para las resistencias múltiples en aislamientos causantes de IVU muy semejante

a la observada en la presente investigación, excepto para la combinación FQ+CF3. En este último caso, Navarro-Navarro y su equipo¹⁰ informan una prevalencia acumulada de 14.7%, mientras que en el presente estudio se encontró una prevalencia acumulada de 33.3%. La resistencia dual a FQ y T/S es más problemática que la resistencia sencilla, eliminando la cimentación de la terapia empírica de las IVU comunitarias, mientras que la multirresistencia a cefalosporinas de tercera generación, aminopenicilina/inhibidor y aminoglucósidos como gentamicina, amenazan el tratamiento en pacientes hospitalizados.¹⁷

Con excepción del antibiótico nitrofurantoína, se revela una alta prevalencia de resistencia frente a los antimicrobianos utilizados para el tratamiento empírico de las IVU comunitarias. De peculiar importancia es que se observa una alta prevalencia de resistencia a FQ y T/S tanto de forma particular como combinada. Los aislamientos de *Escherichia coli* uropatógena comunitaria muestran una alta prevalencia de sensibilidad a nitrofurantoína en los dos años de vigilancia. El estudio pretende aportar elementos que auxilien en la toma de decisiones por parte del médico familiar en el tratamiento empírico de las IVU. Estos resultados constituyen un motivo de preocupación y obligan a realizar un seguimiento estricto en los próximos años.

Referencias

- Chávez-Valencia, V., Gallegos-Nava, S. y Arce-Salinas, A., "Patrones de resistencia antimicrobiana y etiología en infecciones urinarias no complicadas", *Gac Méd Méx*, 2010, 146: 269-273.
- McIsaac, W.J., Moineddin, R., Meany, C. y Mazzulli, T., "Antibiotic-resistant *Escherichia coli* in women with acute cystitis in Canada", *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2013, 24: 143-149.
- Cullen, I.V., Manecksha, R.P., McCullagh, E., Ahmad, S., O'Kelly, F., Flynn, R.J., McDermott, T., Murphy, P., Grainger, R., Fennell, J.P. y Thornhill, J.A., "The changing pattern of antimicrobial resistance within 42 033 *Escherichia coli* isolates from nosocomial, community and urology patient-specific urinary tract infections, Dublin, 1999-2009", *BJU*, 2011, 109: 1198-1206.
- Molina-López, J., Aparicio-Ozores, G., Ribas-Aparicio, R.M., Gavilanes-Parra, S., Chávez-Berocal, E., Hernández-Castro, R. y Manjarrez-Hernández, H.A., "Drug resistance, serotypes, and phylogenetic groups among uropathogenic *Escherichia coli* including O25-ST131 in Mexico City", *J Infect Dev Ctries*, 2011, 5: 840-849.
- Lerma, M., Cebrián, L., Giménez, M.J., Coronel, P., Gimeno, M., Aguilar, L. y 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.
- Kudinha, T., Johnson, J.R., Andrew, S.D., Kong, F., Anderson, P. y Gilvert, G.L., "*Escherichia coli* sequence type 131 as a prominent cause of antibiotic resistance among urinary *Escherichia coli* isolates from reproductive age women", *J Clin Microbiol*, 2013, 51: 3270-3276.
- Nicolle, L.E., "Antimicrobial resistance in community-acquired *Escherichia coli* isolated from urinary infection: good news or bad?", *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2013, 24: 123-124.
- Colgan, R. y Williams, M., "Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis", *American Fam Phys*, 2011, 84: 771-776.
- Kalpana, G., Hooton, T.M., Naber, K.G. 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 Infect Dis*, 2011, 52: e103-e120.
- Navarro-Navarro, M., Robles-Zepeda, R.E., Garibay-Escobar, A., Ruiz-Bustos, E., Escobar-López, R. y Velázquez-Contreras, C.A., "Alta prevalencia de resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* uropatógena comunitaria, detectada en hospitales de Hermosillo, Sonora", *Enf Inf Microb*, 2013, 33: 66-70.
- Gupta, K., Hooton, T.M., Naber, K.G., Björn, W. 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 Infect Dis*, 2011, 52: e103-e120.
- Marchisio, M., Porto, A., Joris, R., Rico, M., Abroi, M.R. y Di Conza, J., "Susceptibility to beta-lactams and quinolones of *Enterobacteriaceae* isolated from urinary tract infections in outpatients", *Braz J Microbiol*, 2015, 46: 1155-1159.
- Talan, D.A., Takhar, S.S., Krishnadasan, A. et al., "Fluoroquinolone-resistant and extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* infections in patients with pyelonephritis, United States", *Emerg Inf Dis*, 2016, 22: 1594-1603.
- Betitra, Y., Vinuesa, T., Viñas, M. y Abdelaziz, T., "Determinants of quinolone resistance in *Escherichia coli* causing

- community-acquired urinary tract infection in Bejaia, Algeria", *Asian Pacific J Trop Med*, 2014, 7: 462-467.
15. Ben Zakour, N.L., Alsheikh-Hussain, A.S., Ashcroft, M.M., Khanh Nhu, N.T., Roberts, L.W., Stanton-Cook, M., Schembri, M.A. y Beatson, S.A., "Sequential acquisition of virulence and fluoroquinolone resistance has shaped the evolution of *Escherichia coli* ST131", *MBio*, 2016, 26 (7): e00347-16.
16. Petty, N.K., Ben Zakour, N.L., Stanton-Cook, M. *et al.*, "Global dissemination of a multidrug resistant *Escherichia coli* clone", *PNAS*, 2014, 111: 5694-5699.
17. Johnson, J.R., Johnston, B., Clabots, C., Kuskowski, M.A. y Castanheira, M., "*Escherichia coli* sequence type ST13 as the major cause of serious multidrug-resistant *E. coli* infections in the United States", *Clin Infect Dis*, 2010, 51: 286-294.
18. Manikandan, S., Ganesapandian, S., Singh, M. y Kumaraguru, A.K., "Emerging of multidrug resistance human pathogens from urinary tract infections", *Curr Res Bacteriol*, 2011, 4: 9-15.