

Resistencia antimicrobiana en pacientes con infección de vías urinarias hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Nuevo Sanatorio Durango, de enero a diciembre de 2013

Frida Páramo-Rivas¹
Alejandro Tovar-Serrano²
Mario Enrique Rendón-Macías³

¹ Residente de cuarto año de Medicina Interna. División de Posgrado, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

² Jefe del Departamento de Medicina Interna. Profesor titular de Medicina Interna de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Nuevo Sanatorio Durango

³ División de posgrado, Facultad Mexicana de Medicina Universidad La Salle, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

RESUMEN

Antecedentes: la infección de vías urinarias es la tercera causa de morbilidad por infecciones; su diagnóstico y tratamiento apropiados implican la determinación del patógeno y la sensibilidad o resistencia antimicrobiana. El tratamiento empírico en pacientes con infección de vías urinarias por bacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) no estudiada conlleva a la progresión de la enfermedad por un tratamiento inefectivo.

Objetivo: identificar la frecuencia de patógenos y los patrones de resistencia a antimicrobianos de microorganismos aislados en pacientes con infección de vías urinarias adquirida en la comunidad y hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Nuevo Sanatorio Durango, en la Ciudad de México.

Material y método: estudio unicéntrico, transversal, prospectivo, observacional y descriptivo, en el que se seleccionaron pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias en el servicio de Medicina Interna del Nuevo Sanatorio Durango, Ciudad de México. Se aislaron microorganismos de la orina de los pacientes mediante cultivo, se tipificaron las cepas mediante pruebas bioquímicas y se realizaron pruebas de sensibilidad y resistencia.

Resultados: a los pacientes con síntomas urinarios (n=78) se les realizó urocultivo y en 46 se obtuvieron aislamientos bacterianos. Se identificó *Escherichia coli* en 91.5% y en este grupo, 38.3% mostró características BLEE positivas. La mayor resistencia fue contra ampicilina-sulbactam, ciprofloxacino, ceftriaxona y trimetoprim-sulfametoxazol.

Conclusiones: en este estudio demostramos la alta incidencia de microorganismos productores de beta lactamasas en pacientes con infección de vías urinarias hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Nuevo Sanatorio Durango en México. Este estudio permitirá mejorar las guías de tratamiento clínico empírico en pacientes con infección de vías urinarias.

Palabras clave: infección de vías urinarias, urocultivo, resistencia antimicrobiana.

Recibido: 12 de agosto 2014

Aceptado: 19 de noviembre 2014

Correspondencia: Dra. Frida Páramo Rivas
Nuevo Sanatorio Durango
Durango 290, interior 601
06700 México, DF
fparamorivas@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Páramo-Rivas F, Tovar-Serrano A, Rendón-Macías ME. Resistencia antimicrobiana en pacientes con infección de vías urinarias hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Nuevo Sanatorio Durango, de enero a diciembre de 2013. Med Int Méx 2015;31:34-40.

Antimicrobial resistance in patients with urinary tract infection hospitalized at Internal Medicine Service of Nuevo Sanatorio Durango, from January to December 2013

ABSTRACT

Background: Urinary tract infection (UTI) is the third leading cause of morbidity from infections, diagnosis and appropriate treatment involves the determination of the pathogen and antimicrobial sensitivity or resistance. The empirical treatment of patients with extended spectrum beta lactamase (ESBL) bacteria lead the progression of the disease by an ineffective treatment.

Objective: To identify the frequency of pathogens and antimicrobial resistance patterns of microorganisms isolated from patients with community-acquired urinary tract infection, hospitalized at Internal Medicine Service of Nuevo Sanatorio Durango, Mexico City.

Material and method: A prospective, observational, single-center cross-sectional descriptive study was conducted. They were selected hospitalized patients with UTI in the internal medicine service of Nuevo Sanatorio Durango, Mexico City. Microorganisms were isolated from the urine of patients by culture, strains were typed by biochemical tests and susceptibility testing and resistance were performed.

Results: In patients with urinary symptoms (n=78) urine culture was performed and in 46, bacterial isolates were obtained. *Escherichia coli* was identified in 91.5% and within this group 38.3% showed positive ESBL features. The greatest resistance was against ampicillin-sulbactam, ciprofloxacin, ceftriaxone and TMP/SMZ.

Conclusions: This study demonstrated the high incidence of beta-lactamase-producing organisms in UTI patients hospitalized in the internal medicine at New Hospital in Durango, Mexico. This study will improve clinical guide empirical therapy in patients with urinary tract infections.

Key words: urinary tract infection, urine culture, antimicrobial resistance.

ANTECEDENTES

La infección de vías urinarias es la tercera causa de morbilidad por infecciones en México, sólo precedida por las respiratorias y gastrointestina-

les. En México, cada año se diagnostican 5,589 casos nuevos de infección de vías urinarias, que representan un gasto elevado para las instituciones públicas y privadas.¹ La cistitis y uretritis son las principales manifestaciones clínicas de la

infección de vías urinarias bajas, mientras que la pielonefritis lo es de la infección de las vías urinarias altas. Uno o más de estos cuadros pueden estar presentes simultáneamente. Los datos clínicos en la infección de las vías urinarias bajas incluyen disuria, polaquiuria sin fiebre y dolor pélvico, mientras que la infección de las vías urinarias altas involucran dolor en las fosas renales, fiebre y datos de respuesta inflamatoria sistémica.²

El diagnóstico de certeza de la infección de vías urinarias es a través del urocultivo. *Escherichia coli* es el uropatógeno más frecuente en la infección de vías urinarias; se aísla, incluso, en 85% de los casos. Diversos factores presentes en *E. coli* le permiten adherirse a la mucosa, ascender y colonizar las vías urinarias causando infecciones severas. Las cepas de *E. coli* uropatógenas poseen tropismo por el riñón y se aíslan, incluso, en 91% de los casos de pielonefritis.³

El tratamiento empírico de la infección de vías urinarias se basa en la administración de antimicrobianos de primera línea, como trimetoprim-sulfametoxazol, la alternativa es nitrofurantoína en los cuadros de las vías urinarias bajas y ciprofloxacino, levofloxacino, ceftriaxona y aminoglucósidos con tratamiento subsecuente con quinolonas para el tratamiento de la infección de las vías urinarias altas.^{2,4} En años recientes, la administración indiscriminada de antimicrobianos ha resultado en la selección de cepas resistentes que producen fracaso del tratamiento empírico y complicación de los procesos infecciosos.^{5,6} Las enterobacterias gramnegativas son los principales microorganismos asociados con beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), que son enzimas capaces de hidrolizar el anillo beta-lactámico de los antimicrobianos. Las cepas BLEE son resistentes a todas las penicilinas, la mayor parte de las cefalosporinas y monobactámicos.⁶ Las cepas BLEE de los microorganismos *K. pneumoniae* y *E. coli* son los principales causantes de infecciones y

cuadros de sepsis intrahospitalaria y de adquisición comunitaria.⁷

Los patrones de resistencia de infecciones intrahospitalarias en instituciones privadas de México no se han estudiado a profundidad. En este trabajo realizamos un estudio prospectivo con el propósito de identificar la frecuencia de patógenos y los patrones de resistencia a antimicrobianos de microorganismos aislados en pacientes con infección de vías urinarias adquirida en la comunidad y hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Nuevo Sanatorio Durango, en la Ciudad de México. Además, nos enfocaremos en la identificación de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Este estudio es importante para mejorar las guías clínicas para el tratamiento empírico de los pacientes con síntomas de infección de vías urinarias y, además, permitirá mejorar las políticas de prescripción médica vigentes.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio unicéntrico, transversal, prospectivo, observacional y descriptivo en el que se seleccionaron pacientes con síntomas de infección de vías urinarias hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Nuevo Sanatorio Durango, de enero a diciembre de 2013. Las muestras de orina del chorro medio se sometieron a análisis microbiológico en el laboratorio de análisis clínicos del Nuevo Sanatorio Durango. Se realizaron cultivos bacterianos en placas de agar sangre y agar chocolate y se consideraron muestras positivas libres de contaminación las que tenían proliferación bacteriana $>10^5$ UFC/mL. Para el estudio se seleccionó un solo cultivo por paciente. Los patógenos relevantes se tipificaron mediante análisis bioquímico en medios de selección. Se descartaron del estudio los pacientes con hospitalización reciente, diagnóstico de sepsis, embarazo e infección de vías urinarias asociada con cuidados de la salud.

Prueba de sensibilidad a antimicrobianos

Las pruebas de sensibilidad se realizaron mediante el panel HNID MicroScan (Siemens Healthcare Global, Munich, Alemania) y la prueba de susceptibilidad a antimicrobianos en Agar Test Haemophilus (Becton Dickinson, Heidelberg, Alemania). Los datos se reportaron como diámetro de inhibición y las cepas se clasificaron en resistentes o sensibles al antimicrobiano de estudio.

Método de detección de cepas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido

Se realizaron pruebas para la detección de cepas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido mediante el sistema Micro-Scan ESBL plus (Dade Behring, Ca, Estados Unidos).

RESULTADOS

Los pacientes incluidos en el estudio tenían 17 a 97 años de edad (n=78). La mayor parte de los cuadros sintomáticos de infección de vías urinarias se encontraron en mujeres (75.6%) y en adultos mayores con edad de 61 a 80 años (50%). La presentación clínica más frecuente fue la cistitis (84.6%), seguida por la pielonefritis (16.7%) y, en menor número, la uretritis (1.3%). El 57% de los pacientes con infección de vías urinarias tenía sobrepeso u obesidad. El padecimiento crónico más frecuente en los pacientes fue la diabetes mellitus (48.7%) seguida por la insuficiencia renal (34.6%). Cuadro 1

Se aislaron patógenos en urocultivos de 47 de los 78 pacientes (60.2%). La mayor parte de los microorganismos se aislaron en mujeres (75.6%). Los microorganismos aislados se enumeran en el Cuadro 2. En los aislamientos predominaron *E. coli* (91.5%), *K. pneumoniae* (2.1%), *P. aeruginosa* (2.1%), *E. aerogenes* (2.1%) y *C. albicans* (2.1%).

Cuadro 1. Distribución de las características de la población estudiada (n=78)

Variable	Núm. (%)
Género	
Femenino	59 (75.6)
Masculino	19 (24.4)
Edad en años	
<1	0
1-20	1 (1.3)
21-40	4 (5.1)
41-60	18 (23.1)
61-80	39 (50)
>80	16 (20.5)
Media $\pm$ desviación estándar	66 $\pm$ 16.4
Índice de masa corporal	
Normal (IMC 18-24.9)	33 (42.3)
Sobrepeso (IMC 25-29.9)	27 (34.6)
Obesidad I (IMC 30-34.9)	15 (19.2)
Obesidad II (IMC 35-39.9)	2 (2.6)
Obesidad III (IMC >40)	1 (1.3)
Antecedentes patológicos	
Diabetes mellitus	38 (48.7)
Insuficiencia renal	27 (34.6)
Uropatía obstructiva	3 (3.8)
Cistocele	1 (1.3)
Inmunosupresión	2 (2.6)
Manifestación clínica de la infección de vías urinarias	
Cistitis	66 (84.6)
Pielonefritis	13 (16.7)
Uretritis	1 (1.3)

Cuadro 2. Distribución de patógenos aislados mediante urocultivo (n=47)

Patógeno	Núm. (%)
<i>Escherichia coli</i>	25 (53.2)
<i>Escherichia coli</i> BLEE	18 (38.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (2.1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (2.1)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (2.1)
<i>Candida albicans</i>	1 (2.1)

La sensibilidad y resistencia de los cinco microorganismos bacterianos se probó contra ocho agentes antimicrobianos de prescripción común en el tratamiento de la infección de vías

urinarias (Cuadro 3). En todos los aislamientos de *E. coli* se identificaron cepas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE, 38.3%) y no BLEE (53.2%). Todas las cepas de *E. coli* fueron sensibles a la nitrofurantoína y al aminoglucósido amikacina. Las cepas *E. coli* no BLEE fueron, además, sensibles a las cefalosporinas de tercera generación, ceftriaxona y cefotaxima y al beta-lactámico imipenem. El espectro de resistencia de las cepas no BLEE incluyeron: trimetoprim-sulfametoxazol (52%), el betalactámico ampicilina-sulbactam (48%) y ciprofloxacino (40%). El espectro de resistencia de las cepas *E. coli* BLEE se extendió a ampicilina-sulbactam (94.4%), ciprofloxacino (94.4%), ceftriaxona (88.9%) y cefotaxima (88.9%), trimetoprim-sulfametoxazol (66.7%) e imipenem (5.56%).

Las cepas de *E. coli* no BLEE mostraron un patrón de resistencia de uno a tres antimicrobianos (Cuadro 4). Las cepas de *E. coli* BLEE mostraron un patrón de resistencia de tres a seis antimicrobianos. El porcentaje de resistencia más alto en el patrón fue hacia los betalactámicos, las fluoroquinolonas y las cefalosporinas de tercera generación. Se aisló una cepa resistente al carbapenémico imipenem.

Los microorganismos aislados con menor frecuencia fueron: *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*

y *E. aerogenes*, encontrados en una muestra cada uno. El hongo *C. albicans* se aisló en una muestra de orina.

DISCUSIÓN

En este estudio se muestra la distribución y el patrón de resistencia a antimicrobianos de cepas aisladas de pacientes con infección de vías urinarias adquiridas en la comunidad, hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Nuevo Sanatorio Durango en la Ciudad de México. La mayor parte de los patógenos se aisló en mujeres de 61 a 80 años. Los reportes previos demostraron que las mujeres adultas son más susceptibles a adquirir infección de vías urinarias que los hombres de la misma edad, debido principalmente a factores físicos y anatómicos.⁸

La administración indiscriminada de antimicrobianos ha llevado a la generación de cepas resistentes que representa un problema creciente en países en vías de desarrollo. El espectro de microorganismos y la resistencia a los antimicrobianos es variable en cada zona geográfica. En nuestro estudio el principal microorganismo aislado de los pacientes fue la bacteria gramnegativa *E. coli*. Estos datos son consistentes con estudios previos mexicanos en los que los principales microorganismos aislados en infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad

Cuadro 3. Análisis de la resistencia a antimicrobianos de los microorganismos aislados en urocultivo

Antimicrobiano	<i>Escherichia coli</i> no BLEE	<i>Escherichia coli</i> BLEE	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
Nitrofurantoína	0/25 (0%)	0/18 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Trimetoprim-sulfametoxazol	13/25 (52%)	12/18 (66.7%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Ceftriaxona	0/25 (0%)	16/18 (88.9%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)
Ampicilina-sulbactam	12/25 (48%)	17/18 (94.4%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Amikacina	0/25 (0%)	0/18 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Cefotaxima	0/25 (0%)	16/18 (88.9%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)
Imipenem	0/25 (0%)	1/18 (5.56%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)
Ciprofloxacino	10/25 (40%)	17/18 (94.4%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)

BLEE: productora de beta-lactamasas de espectro extendido.

Cuadro 4. Patrón de resistencia de las cepas *E. coli* BLEE y no BLEE aisladas

Microorganismo	Patrón de resistencia	Aislamientos
<i>E. coli</i> BLEE (18)	Ceftriaxona, cefotaxima, ampicilina-sulbactam, ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol	8
	Ceftriaxona, cefotaxima, ampicilina-sulbactam, ciprofloxacino	5
	Ampicilina-sulbactam, cefotaxima, trimetoprim-sulfametoxazol	2
	Ceftriaxona, cefotaxima, ampicilina-sulbactam, ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol, imipenem	1
	Ceftriaxona, cefotaxima, ampicilina-sulbactam, trimetoprim-sulfametoxazol	1
	Ceftriaxona, cefotaxima, ciprofloxacino	1
<i>E. coli</i> no BLEE (19)	Ampicilina-sulbactam, trimetoprim-sulfametoxazol	6
	Ampicilina-sulbactam ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol	3
	Ciprofloxacino	3
	Ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol	2
	Ampicilina-sulbactam, ciprofloxacino	2
	Trimetoprim-sulfametoxazol	2
	Ampicilina-sulbactam	1

BLEE: productoras de beta-lactamasas de espectro extendido.

son las enterobacterias gramnegativas (*E. coli* y *K. pneumoniae*).^{1,6} Además, se observa la tendencia al incremento de cepas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) multirresistentes a antimicrobianos.⁹⁻¹¹ Las cepas de *E. coli* BLEE fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación, como ceftriaxona y cefotaxima; quinolonas como ciprofloxacino, betalactámicos como ampicilina-sulbactam y antimicrobianos de espectro amplio como trimetoprim-sulfametoxazol. Se aisló, además, una cepa resistente al carbapenémico imipenem, antimicrobiano prescrito en el tratamiento de sepsis. Las cepas resistentes a imipenem y carbapenem son de identificación reciente y creciente en países en vías de desarrollo y representan un reto para el tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes.¹²

Los medicamentos de administración empírica en las infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad incluyen a los betalactámicos, las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas, lo que significa que alrededor de 40% de los pacientes pueden adquirir microor-

ganismos resistentes al tratamiento empírico administrado. La falla del tratamiento provoca cuadros complicados de infección de vías urinarias con pielonefritis y sepsis, que ponen en riesgo la vida del paciente.

Asimismo, en este estudio no se identificaron cepas resistentes a nitrofurantoína ni amikacina. La nitrofurantoína se prescribe como bacteriostático en la infección de vías urinarias desde hace muchos años en México y otros países, en los que se ha observado una escasa o nula selección de cepas resistentes. Los demás patrones de resistencia pueden atribuirse a la administración indiscriminada de antimicrobianos.

CONCLUSIONES

La detección de un alto porcentaje de cepas productoras de beta-lactamasas de espectro extendido en aislamientos es un problema de salud creciente en todo el mundo que genera elevados costos en tratamientos hospitalarios y ambulatorios. El incremento en la esperanza de vida aumenta la población con enfermedades

crónicas que favorecen la aparición de procesos infecciosos. Los cuadros de infección de vías urinarias son más frecuentes en adultos mayores y la prescripción de tratamiento empírico sin determinación de la cepa y los patrones de resistencia produce falla del tratamiento y posibles complicaciones del cuadro clínico. Las cepas aisladas en este estudio tuvieron un patrón de resistencia, al menos, a tres antimicrobianos, todos incluidos en las guías estadounidenses para el tratamiento empírico de la infección de vías urinarias, por lo que es necesario estudiar ampliamente los patrones de resistencia de los patógenos locales para poder modificar los esquemas de prescripción recomendados actualmente en México. Este estudio concluye que todas las cepas de *E. coli* aisladas son sensibles al tratamiento con nitrofurantoína, por lo que es recomendable retomar este antibiótico como parte del tratamiento inicial de las infecciones de vías urinarias, en contraste con el orden sugerido por las guías de práctica clínica vigentes en México. Concluimos, además, que el tratamiento más adecuado de los cuadros no complicados de infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad debe complementarse con mejoras en el manejo higiénico y terapéutico de los pacientes, junto al urocultivo con pruebas de sensibilidad y resistencia antimicrobiana.

REFERENCIAS

1. Principales casos nuevos de enfermedades. Inegi 2010. www.inegi.org.
2. Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de la infección aguda, no complicada del tracto urinario en la mujer. México: Secretaría de Salud, 2009.
3. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Dis Mon* 2003;49:71-82.
4. 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, European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:103-120.
5. Arredondo-García JL, Soriano-Becerril D, Solorzano-Santos F, Arbo-Sosa A, et al. Resistance of uropathogenic bacteria to first-line antibiotics in Mexico City: A multicenter susceptibility analysis. *Curr Ther Res Clin Exp* 2007;68:120-126.
6. Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:597-608.
7. Chaudhary U, Aggarwal R. Extended spectrum-lactamases (ESBL) -an emerging threat to clinical therapeutics *Indian J Med Microbiol* 2004;22:75-80.
8. Valdivieso S JP. Infección urinaria recurrente en la mujer. *Rev Chilena Infectol* 2008;25:268-276.
9. Valdivieso RF, Trucco AO, Prado JV, Díaz J MC, Ojeda SA. Resistencia a los antimicrobianos en agentes causantes de infección del tracto urinario en 11 hospitales chilenos. Proyecto PRONARES. *Rev Med Chile* 1999;127:1033-1040.
10. Villafañe Ferrer LM. Etiología y perfil de resistencia a antimicrobianos de uropatógenos aislados en dos hospitales de Cartagena. *Ciencia Salud Virtual* 2013;5:18-25.
11. Caicedo SP, Martínez T, Meneses E, et al. Etiología y resistencia bacteriana en infección de vías urinarias en el Hospital Universitario San José de Popayán, Colombia, entre enero y diciembre de 2008. *Rev Urol Col* 2009;18:13.
12. Oteo J, Delgado-Iribarren A, Vega D, et al. Emergence of imipenem resistance in clinical *Escherichia coli* during therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:534-537.