

Variaciones de *E. coli* a *E. coli* BLEE en los cultivos de orina y sus resistencias

Variations of *E. coli* to *E. coli* BLEE in urine cultures and their resistances.

Ricardo Rojas Barco,¹ Ricardo Vega Paz,¹ Nancy Gerónimo Guevara,² Federico L Rodríguez Weber³

Resumen

OBJETIVO: Analizar, en el laboratorio clínico, el comportamiento de los cultivos de orina de pacientes de la consulta externa y hospitalizados para obtener la incidencia y prevalencia de *E. coli* betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y su resistencia antimicrobiana.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo efectuado con base en la recopilación de urocultivos positivos para la cepa *E. coli* del laboratorio clínico de muestras procesadas entre agosto de 2022 y enero de 2023. Variables de estudio: edad, situación hospitalaria (internos o externos) y prevalencia de fenotipo de betalactamasa extendida.

RESULTADOS: Se analizaron 372 urocultivos positivos para *E. coli* de pacientes con media de edad de 60.3 años; 274 tuvieron un resultado positivo para el fenotipo betalactamasa de espectro extendido que correspondió al 73.6% de los urocultivos en los que se identificó la cepa. El 68.13% de los pacientes se atendieron en la consulta externa (ninguno tuvo ingreso hospitalario), por lo que la muestra solo fue procesada por el laboratorio clínico, sin intervención en la recolección de la muestra.

CONCLUSIONES: *E. coli* con fenotipo betalactamasa de espectro extendido fue la predominante, lo que hace suponer que su incidencia va en aumento, sobre todo en pacientes ambulatorios. La solicitud de un urocultivo, junto con el antibiograma, debe ser parte del proceso inicial orientado a la identificación específica del microorganismo, la sensibilidad y resistencia antimicrobiana de los fármacos disponibles.

PALABRAS CLAVE: Agentes antibacterianos; *Escherichia coli*; pacientes ambulatorios; laboratorio clínico; resistencia bacteriana; antibiograma; urocultivo.

Abstract

OBJECTIVE: To analyze the behavior of urine cultures from outpatients and hospitalized patients in the clinical laboratory to obtain the incidence and prevalence of extended-spectrum beta-lactamase *E. coli* and its antimicrobial resistance.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective study based on the collection of urine cultures positive for *E. coli* strain from the clinical laboratory of samples processed between August 2022 and January 2023. Study variables were: age, hospital status (inpatient or outpatient) and prevalence of extended beta-lactamase phenotype.

RESULTS: Three hundred seventy-two *E. coli*-positive urine cultures from patients with a mean age of 60.3 years were analyzed; 274 had a positive result for the extended spectrum beta-lactamase phenotype (*E. coli* BLEE), corresponding to 73.6% of the urine cultures in which the strain was identified; 68.13% of patients were seen in the outpatient clinic (none were admitted to the hospital), so the sample was processed only by the clinical laboratory, without intervention in the sample collection.

CONCLUSIONS: *E. coli* with extended-spectrum beta-lactamase phenotype was predominant, suggesting that its incidence is increasing, especially in outpatients. The request of a urine culture, together with the antibiogram, should be part of the initial process aimed at the specific identification of the microorganism, the sensitivity and antimicrobial resistance of the available drugs.

KEYWORDS: Anti-bacterial agents; *Escherichia coli*; Outpatients; Clinical laboratory; Bacterial resistance; Antibiogram; Urine culture.

¹ Pasante en servicio social, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

² Patóloga clínica, jefa del Laboratorio Clínico.

³ Internista, profesor de pregrado y posgrado, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: mayo 2023

Aceptado: diciembre 2023

Correspondencia

Federico L Rodríguez Weber
federicorodriguez@saludangeles.mx

Este artículo debe citarse como: Rojas-Barco R, Vega-Paz R, Gerónimo-Guevara N, Rodríguez-Weber FL. Variaciones de *E. coli* a *E. coli* BLEE en los cultivos de orina y sus resistencias. Med Int Méx 2024; 40 (2): 121-126.

ANTECEDENTES

Escherichia coli es una bacteria gramnegativa perteneciente a la familia de las enterobacteriáceas que puede colonizar, inofensivamente, el intestino humano o causar infecciones intestinales o extraintestinales, incluidas enfermedades invasivas graves, como la bacteriemia y la sepsis. *E. coli* es la causa más común de bacteriemia en los países industrializados: supera a otros patógenos causantes de bacteriemia, como *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, y es una de las principales causas de meningitis en neonatos. Cuando las cepas de *E. coli* son multirresistentes se tornan en un reto mayor para los clínicos pues con más frecuencia tienden a transformarse en invasivas y generar mayor enfermedad, incluso la muerte.¹

La bacteriemia es más frecuente en individuos entre 55 y 60 años, grupo de edad en aumento en todo el mundo. Los pacientes con bacteriemia la adquieren en la comunidad (75%) y el restante 25% es de origen hospitalario, lo que obliga a poner en práctica medidas preventivas, sobre todo en la comunidad y en los pacientes hospitalizados con riesgo.¹

Debido a la información obtenida de las infecciones de vías urinarias la bacteriemia causada por esos microorganismos y por la letalidad de las infecciones por bacterias multirresistentes, se llevó a cabo el estudio para analizar en nuestro medio el comportamiento de los cultivos de orina de pacientes de la consulta externa y hospitalizados con la finalidad de obtener la incidencia y prevalencia del microorganismo *E. coli* betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y su resistencia antimicrobiana en el laboratorio clínico.

Escherichia coli es una bacteria gramnegativa con forma de bastón en la familia enterobacteriácea. La bacteria habita, principalmente, en la vía intestinal inferior de los animales de sangre

caliente, incluidos los humanos. *Escherichia coli* incluye no solo cepas comensales sino también patógenas que causan una variedad de enfermedades humanas, lo que resulta en más de 2 millones de muertes cada año. Hay seis tipos patológicos intestinales bien estudiados de *E. coli*: productora de toxina shiga (STEC), *E. coli* enteropatógena (EPEC), *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* adherente y *E. coli* enteroinvasiva. Estas cepas se clasifican por propiedades de virulencia y mecanismo de patogenicidad que causan enfermedades gastrointestinales.²

La incidencia de enterobacterias con BLEE identificada en los cultivos bacterianos en Estados Unidos aumentó en un 53% de 2012 a 2017, en gran parte debido al aumento de las infecciones adquiridas en la comunidad. Las betalactamasas de espectro extendido son enzimas que inactivan gran parte de las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam. Las enterobacterias BLEE generalmente siguen siendo susceptibles a los carbapenémicos. No inactivan los agentes no betalactámicos (por ejemplo, ciprofloxacina, trimetoprima-sulfametoxazol, gentamicina). Sin embargo, los organismos portadores de los genes BLEE a menudo albergan genes adicionales o mutaciones en genes que median la resistencia a una amplia gama de antibióticos.³ Las cepas productoras de *E. coli* BLEE son prevalentes en nuestro ambiente, con una alta resistencia a ciprofloxacina.⁴

Cualquier organismo gramnegativo tiene el potencial de albergar genes BLEE; sin embargo, son más prevalentes en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Proteus mirabilis*.

La nitrofurantoína y la trimetoprima-sulfametoxazol son opciones de tratamiento preferidas para la cistitis no complicada causada por enterobacterias BLEE. Aunque los carbapenémicos y las fluoroquinolonas como ciprofloxacina o

levofloxacina son agentes efectivos contra la cistitis por enterobacterias BLEE, se desaconseja su administración para tratar la cistitis no complicada cuando hay otras opciones seguras y eficaces disponibles. La fosfomicina oral es un agente alternativo exclusivamente para el tratamiento de la cistitis no complicada por *E. coli* productora de betalactamasa de espectro extendido, ya que el gen FosA es intrínseco a *K. pneumoniae* y varios otros organismos gramnegativos que pueden hidrolizar la fosfomicina y provocar un fracaso clínico.³

En el tratamiento de la pielonefritis e infecciones urinarias complicadas causadas por enterobacterias BLEE, ertapenem, meropenem, imipenem-cilastatina, ciprofloxacina, levofloxacina o trimetoprima-sulfametoxazol son las opciones de tratamiento preferidas.³

En 2017 la Organización Mundial de la Salud publicó la lista de prioridades para el desarrollo de tratamientos antibióticos nuevos y efectivos. La lista tenía la intención de informar, investigar y desarrollar prioridades relacionadas con nuevos antibióticos y puso mayor hincapié en patógenos resistentes a múltiples fármacos, que pueden causar infecciones severas y, a menudo, mortales en el cuidado de la salud y en cuidados en casa por parte de enfermería. Aunque la intención de la lista era establecer nuevas prioridades de investigación y desarrollo de nuevos antibióticos en lugar de buscar combinaciones, su utilidad todavía es limitada por la ausencia de una evaluación global del conteo de resistencia bacteriana.

En 2019 tres síndromes infecciosos dominaron el conteo global y asociado con la resistencia antimicrobiana (AMR). En primer lugar las infecciones de vías respiratorias inferiores e infecciones del tórax, infecciones del sistema circulatorio e infecciones intraabdominales que representan el 78.8% de las muertes atribuibles a la resistencia antimicrobiana,⁵ seguidas de

infecciones de las vías urinarias y pielonefritis como la cuarta causa de muertes atribuibles a la resistencia antimicrobiana.

La bibliografía de nuestro país (Diagnóstico y tratamiento de la infección aguda, no complicada del tracto urinario de la mujer. México: Secretaría de Salud; 2009) recomienda que al manifestar dos o más síntomas urinarios clásicos, como disuria, polaquiuria y urgencia miccional, la probabilidad de padecer bacteriuria es del 90% y está indicado el inicio de tratamiento antibiótico empírico.⁶

La ACOG, la Universidad de Michigan y la GPC IMSS recomiendan como tratamiento de primera línea trimetoprima-sulfametoxazol (160-800 mg) cada 12 horas durante 3 días. En caso de resistencia o de no prescribir trimetoprima-sulfametoxazol se recomienda como tratamiento de segunda línea la nitrofurantoína 100 mg una vez al día durante 7 días. En 2 a 3 días los síntomas urinarios comienzan a desaparecer, si persisten y no hay datos de pielonefritis se recomienda el cultivo con antibiograma e iniciar tratamiento antibiótico de segunda línea (nitrofurantoína 100 mg una vez al día durante 7 días o ciprofloxacina 250 mg cada 12 horas durante 3 días).^{6,7}

En México debido a la alta tasa de resistencia antimicrobiana a trimetoprim-sulfametoxazol se recomienda la administración de fosfomicina 3 g dosis única; al no haber respuesta terapéutica a los antibióticos mencionados se recomienda hacer un cultivo de orina como guía para el cambio de antibiótico.^{6,7}

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo efectuado con base en la recopilación de urocultivos positivos para la cepa *E. coli* del laboratorio clínico de muestras procesadas entre agosto de 2022 y enero de 2023. Las variables de estudio fueron edad, situación

hospitalaria (internos o externos) y prevalencia de fenotipo de betalactamasa extendida. El análisis estadístico se procesó en Microsoft Excel.

El protocolo de siembra se efectuó según los criterios del laboratorio clínico de microbiología con una asa calibrada de 0.001 mL cuantitativa, en los medios de cultivo agar sangre, agar MacConkey y CHROMagar™ Candida a una temperatura de incubación de $35 \pm 2^\circ\text{C}$. En caso de identificación el laboratorio cuenta con el equipo MicroScan WalkAway 96 plus de la marca Beckman Coulter con el que se realizan las pruebas de antibiograma que reporta el microorganismo específico y la resistencia antimicrobiana. El laboratorio clínico utiliza las recomendaciones del *Clinical and laboratory standards institute CLSI* de 2020, el cual recomienda hacer antibiograma de algunos antibióticos y su sensibilidad.^{6,8,9} **Cuadro 1**

RESULTADOS

Se incluyeron 372 urocultivos positivos para *E. coli* con media de edad de 60.3 años, de los cuales 274 (73.6%) mostraron un resultado positivo para el fenotipo betalactamasa de espectro extendido (*E. coli* BLEE); el 68.13% de los pacientes fueron externos, es decir, no contaban con ingreso hospitalario, por lo que la muestra únicamente fue procesada por el laboratorio clínico sin intervención en la recolección de la muestra.

Cuadro 1. Valores de referencia CLSI

Antibiótico	Sensible (mm)	Intermedio (mm)	Resistente (mm)
Ampicilina	≥ 17	14-16	≤ 13
Ceftriaxona	≥ 23	20-22	≤ 19
Ceftazidima	≥ 21	18-20	≤ 17
Ciprofloxacina	≥ 21	16-20	≤ 15
Nitrofurantoína	≥ 17	15-16	< 14
Fosfomicina	≥ 16	13-15	≤ 12
Imipenem	≥ 23	20-22	≤ 19

Las demás pruebas fueron tomadas de pacientes hospitalizados dentro del Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México. El 27.4% (n = 168) de los pacientes no mostraron expresión del fenotipo *E. coli* BLEE durante el periodo de estudio. Hubo 130 (77.3%) pacientes externos y 38 (22.6%) pacientes internos.

Cuadro 2 y Figura 1

DISCUSIÓN

La causa principal de las infecciones urinarias es *Escherichia coli*. Las guías de práctica clínica mexicanas al respecto recomiendan el inicio empírico de antibiótico si se trata de un proceso no complicado.⁷

Luego de analizar los desenlaces se encontró que la mayoría de pacientes eran externos, circunstancia que no permitió una vigilancia estrecha de la evolución de la enfermedad. Por ende, es importante complementar el cuadro clínico con los reportes de laboratorio, ya que, al tener certeza del diagnóstico, puede tratarse a cada paciente de manera individualizada y conforme a un protocolo basado en las recomendaciones de metanálisis y guías de práctica clínica.

De igual manera, es importante reconocer que la prevalencia de *E. coli* de fenotipo betalactamasa espectro extendido es mayor comparada con la de la cepa *E. coli* no BLEE, lo que puede indicar un mal procedimiento médico, que conlleva a mala respuesta terapéutica al momento de la selección antibiótica.

CONCLUSIONES

La falla terapéutica no solo es atribuible al criterio médico, sino también a otros factores: mal apego al esquema prescrito, disponibilidad o escasez de medicamentos, falta de recursos, automedicación o, incluso, el abandono farmacológico, etc. *E. coli* con fenotipo betalactamasa

Cuadro 2. Total de pacientes dividido por antibiótico en sensible, intermedio y resistente

BLEE	Ampicilina	Ceftriaxona	Ceftazidima	Ciprofloxacina	Nitrofurantoína	Fosfomicina	Imipenem
Resistente	204	204	203	150	14	12	0
Intermedio	0	0	0	1	19	0	0
Sensible	0	0	1	53	171	159	204
No disponible						33	
No BLEE							
Resistente	103	8	2	34	12	5	0
Intermedio	2	3	1	5	13	0	0
Sensible	63	157	165	129	143	138	168
No disponible						25	

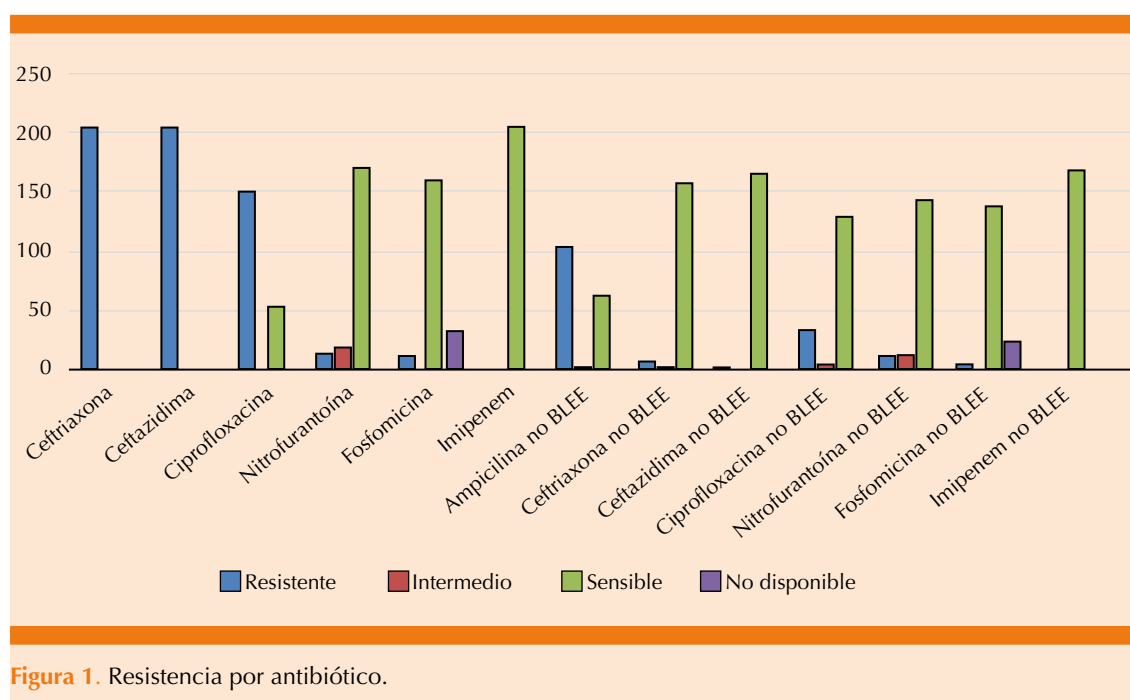


Figura 1. Resistencia por antibiótico.

de espectro extendido fue la predominante. La solicitud de un urocultivo, junto con el antibiograma, debe ser parte del proceso inicial orientado a la identificación específica del microorganismo, así como de la sensibilidad y resistencia antimicrobiana de los fármacos disponibles.

Agradecimientos

Al equipo de microbiología del laboratorio de microbiología clínica conformado por María de Lourdes Sánchez Aguado, María Guadalupe Gutiérrez Torres, Dra. Melissa Macías Espitia, Judith Moctezuma Aguilar y Mónica Juárez Romero.

REFERENCIAS

1. Bonten M, Johnson JR, van den Biggelaar A, Geogalis L, et al. Epidemiology of *Escherichia coli* bacteremia: A systematic literature review. *Clin Infect Dis* 2021; 72 (7): 1211-19. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa210>.
2. Jang J, Hur HG, Sadowsky MJ, Byappanahalli MN, Yan T, Ishii S. *Escherichia coli* ambiental: ecología e implicaciones para la salud pública: una revisión. *Rev Microbiología Aplicada* 2017; 123 (3): 570-581. doi:10.1111/jam.13468.
3. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious diseases society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis* 2022; 75 (2): 187-212. doi: 10.1093/cid/ciac268.
4. Jiménez-Guerra G, Heras-Cañas V, Béjar-Molina LC, Solórzano-Puerto A, et al. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productores de betalactamasa de espectro extendido en infecciones de vías urinarias: evolución de la resistencia antibiótica y opciones terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.07.023>.
5. Sojo-Dorado J, López-Hernández I, Rosso-Fernandez C, Morales IM, et al. Effectiveness of fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant *Escherichia coli* bacteremic urinary tract infections. A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2022; 5 (1): e2137277. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.37277.
6. Diagnóstico y tratamiento de la infección aguda, no complicada del tracto urinario de la mujer. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009.
7. Murray CJ, Ikuta KS, Sharara F, Swetschinski L. Antimicrobial resistance global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *Lancet* 2022; 399 (10325): 629-655. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)02724-0.
8. CLSI M100-ED33:2023 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 33rd edition.
9. Pormohammad A, Nasiri MJ, Azimi T. Prevalence of antibiotic resistance in *Escherichia coli* strains simultaneously isolated from humans, animals, food, and the environment: a systematic review and meta-analysis. *Infect Drug Resist* 2019; 12: 1181-1197. doi:10.2147/idr.s201324.