

Administración previa de antibiótico como factor asociado con infección urinaria por *E. coli* productora de BLEE de origen comunitario en pacientes diabéticos

Jaimes-Vélez AM¹, Solís-Ayala E²

Resumen

ANTECEDENTES: las infecciones urinarias causadas por bacilos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) constituyen un problema mundial de salud pública.

OBJETIVO: determinar si existe relación entre el tratamiento antibiótico previo y el desarrollo de *E. coli* BLEE al ingreso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio piloto de tipo transversal, analítico, en el que se revisaron los casos de infección de vías urinarias en pacientes diabéticos atendidos en el Nuevo Sanatorio Durango. Se compararon dos grupos según el resultado del urocultivo de ingreso. Se recolectaron datos tomando en cuenta el antecedente de tratamiento antibiótico, cifra de hemoglobina glucosilada (Hb1Ac), antecedente de hospitalización, si había antecedente de catéter urinario (sonda Foley) y diagnóstico de enfermedad renal crónica.

RESULTADOS: se incluyeron 103 pacientes: 49 con *E. coli* y 54 con *E. coli* BLEE. Se encontró mayor asociación con infecciones urinarias productoras de BLEE en individuos de 68 ± 14.04 años en comparación con la edad de 49 ± 12 años en los sujetos con infecciones urinarias no productoras de BLEE. Se calculó razón de momios para cada uno de los rubros, se encontró asociación estadísticamente significativa por medio de χ^2 ($p < 0.05$) calculando una razón de momios de 10.2 para el antecedente de administración de antibiótico y de 2.97 para el diagnóstico de enfermedad renal crónica y para el aislamiento de *E. coli* productora de BLEE.

CONCLUSIÓN: existe asociación de la administración previa de tratamiento antibiótico y la existencia de enfermedad renal crónica con el aislamiento *E. coli* BLEE en infecciones adquiridas en la comunidad en pacientes diabéticos.

PALABRAS CLAVE: *E. coli* productora de BLEE, antibióticos, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus.

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

² Internista.

Nuevo Sanatorio Durango, Ciudad de México.

Recibido: 3 de febrero 2017

Aceptado: junio 2017

Correspondencia

Dr. Emmanuel Solís Ayala
e.solisayala@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Jaimes-Vélez AM, Solís-Ayala E. Administración previa de antibiótico como factor asociado con infección urinaria por *E. coli* productora de BLEE de origen comunitario en pacientes diabéticos. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):605-611.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1556>

Med Int Méx. 2017 September;33(5):605-611.

Previous administration of antibiotic as factor related to urinary infection due to *E. coli* producers of ESBL of community origin in diabetic patients.

Jaimes-Vélez AM¹, Solís-Ayala E²

Abstract

BACKGROUND: Urinary tract infections caused by gram-negative bacilli producers of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) are a global public health problem.

MATERIAL AND METHOD: An analytical, cross-sectional, pilot study was carried out in Nuevo Sanatorio Durango, Mexico City, in which the cases of urinary tract infection in diabetic patients were reviewed. Two groups were compared depending on the result of the urinary culture. Data were collected taking into account the antecedent of antibiotic treatment, glycosylated hemoglobin (Hb1Ac), history of hospitalization, history of urinary catheter (Foley catheter) and diagnosis of chronic kidney disease.

RESULTS: There were included 103 patients, divided according to the result of the urinary culture: *E. coli* (n = 49) and *E. coli* ESBL (n = 54). We found a greater association with ESBL-producing urinary tract infections in individuals aged 68 ± 14.04 years. We calculated odds ratios for each of the items, finding a statistically significant association by means of χ^2 test ($p < 0.05$), calculating an OR of 10.2 with the antecedent of antibiotic use and a OR of 2.97 with the diagnosis of chronic kidney disease, when there was isolation of *E. coli* producing ESBL.

CONCLUSION: There is an association between the use of antibiotic treatment and the presence of chronic kidney disease with *E. coli* ESBL isolation in community-acquired infections in diabetic patients.

KEYWORDS: *E. coli* producer of extended-spectrum beta-lactamases; antibiotics; chronic kidney disease; diabetes mellitus

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

² Internista.

Nuevo Sanatorio Durango, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Emmanuel Solís Ayala
e.solisayala@gmail.com

ANTECEDENTES

La infección de las vías urinarias es una de las causas más frecuentes de búsqueda de atención médica en nuestro medio, el espectro clínico

consta de infecciones bajas (uretritis, cistitis, prostatitis) y altas (pielonefritis). La incidencia anual de infección de las vías urinarias no complicada en mayores de 18 años se estima en 12.6% en mujeres y en 3% en hombres.¹

En el medio comunitario la bacteriología de las infecciones de las vías urinarias es hasta cierto grado predecible, y aunque diversas especies pueden ser la causa, la mayor parte de las infecciones en todas las poblaciones son producidas por bacterias gramnegativas y anaerobias facultativas; hasta en 80% de las infecciones no complicadas se aísla *E. coli*.²

Los mecanismos por los que las bacterias crean resistencia a los betalactámicos están mediados típicamente por cambios en las proteínas de anclaje de penicilinas o por medio de la producción de enzimas que hidrolizan los antibióticos (betalactamasas), este último es el encontrado con más frecuencia en las bacterias gramnegativas.³

Las betalactamasas de amplio espectro (BLEE) son enzimas que generan resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, cefotaxima y ceftriaxona), así como a los monobactámicos (aztreonam) sin afectar a las cefamicinas (cefoxitina y cefotetan) o a los carbapenémicos (meropenem, imipenem).⁴

La identificación de betalactamasas de espectro extendido se reportó en Latinoamérica por primera vez en 1989, en Argentina, y desde entonces se han identificado varias enzimas de este grupo. Las infecciones por *E. coli* con BLEE han experimentado importantes cambios epidemiológicos en los últimos tiempos, con aumento en la prevalencia de más de 30% en Latinoamérica, asimismo, cobra importancia el número de pacientes colonizados procedentes de la comunidad.⁵

El estado de portador fecal asintomático de patógenos resistentes a antibióticos en humanos y animales predispone a mayor contaminación de los alimentos y suministro de agua para completar un ciclo de transmisión. Entre los factores de riesgo con mayor peso para la colonización

fecal de individuos sanos está la administración de antimicrobianos, que afectan la biota intestinal habitual.⁶

Las bacterias gramnegativas resistentes se transmiten fácilmente entre las personas en diversos ámbitos de la comunidad a través del agua, saneamiento, higiene y alimentos. En el medio urbano y rural la diseminación de microorganismos resistentes puede ocurrir por migración humana, hacinamiento, contaminación de aguas residuales y aguas subterráneas sin tratar.⁶

En Latinoamérica se reúnen circunstancias que permiten la colonización de estos microorganismos, por lo que se ha sustentado una epidemiología dinámica de las infecciones por gramnegativos en el ámbito ambulatorio durante los últimos 15 años. En particular, existe incidencia creciente de infecciones adquiridas en la comunidad causadas por enterobacterias resistentes a múltiples fármacos, lo que es un importante problema de salud pública. La presencia de betalactamasas de espectro extendido en México se ha reportado en 56% para *K. pneumoniae* y en 28% para *E. coli*, los subtipos más frecuentes son TLA-1, SHV-5 y SHV-12. Durante el periodo comprendido entre 2005 y 2010 se aisló incluso 16% de *E. coli* con BLEE en pacientes ambulatorios.⁶

La diseminación de estos elementos genéticos móviles, principalmente mediada por plásmidos de conjugación, así como la dispersión de clones específicas han sido responsables del incremento de betalactamasas de espectro extendido, incluyendo la cefotaxima, a la par se ha encontrado corresponsabilidad a fluoroquinolonas, aminoglucósidos y trimetoprim/sulfametoxazol.⁷

El riesgo de infección de las vías urinarias es mayor en pacientes diabéticos en comparación con no diabéticos, con mayor riesgo de pielonefritis. El microbiológico más común en esta población

es *E. coli*. Además, se ha encontrado asociación de incluso 50% con concentraciones de hemoglobina glucosilada mayor o igual a 8%.⁸

Las infecciones causadas por microorganismos multirresistentes se asocian con estancias hospitalarias prolongadas, mayores tasas de fracaso terapéutico, aumento en la mortalidad y de los costos derivados de la atención clínica que amenazan la sostenibilidad de cualquier sistema de salud.⁹

Este estudio tiene como objetivo primario determinar si existe relación entre el tratamiento antibiótico previo y el desarrollo de *E. coli* BLEE al ingreso de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los objetivos secundarios son: determinar si existe relación entre el desarrollo de *E. coli* BLEE al ingreso y la existencia de diabetes mellitus descontrolada y si hay diferencia entre las medias de hemoglobina glucosilada en el grupo de *E. coli* BLEE vs no BLEE, así como determinar si existe relación entre el desarrollo de *E. coli* BLEE al ingreso y la existencia de enfermedad renal crónica.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal analítico, basado en la revisión de casos de infección de vías urinarias en el Nuevo Sanatorio Durango de enero de 2015 a julio de 2016. Se consideró estudio piloto, por lo que no se estimó un número mínimo de muestra.

Se recolectaron datos tomando en cuenta únicamente urocultivos de ingreso, tratamiento antibiótico previo, cifra de hemoglobina glucosilada (Hb1Ac), antecedente de hospitalización, antecedente de catéter urinario (sonda Foley) y diagnóstico de enfermedad renal crónica.

Se consideró diabetes mellitus tipo 2 descontrolada un valor de hemoglobina glucosilada

mayor a 7%.¹⁰ Para la toma de antibiótico previo se estableció el punto de corte de dos meses antes de la toma del urocultivo, hospitalización previa también con punto de corte de dos meses antes y colocación de sonda Foley en los dos meses previos a la toma. Para el diagnóstico de enfermedad renal crónica se tomó en cuenta si el paciente tenía ese diagnóstico en su expediente o su última cifra de creatinina sérica era igual o mayor a 1.6 mg/dL.

Se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión. Para determinar la relación estadística entre las variables se ocupó χ^2 y para determinar si había diferencia estadística entre las medias de hemoglobina glucosilada en el grupo *E. coli* BLEE vs no BLEE se ocupó prueba t de Student. Se calculó la razón de momios (OR) para cada rubro. El análisis estadístico se realizó con el programa Microsoft Excel.

RESULTADOS

Se tomaron en cuenta para el estudio dos poblaciones de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus e infección de vías urinarias, con aislamiento de *E. coli* BLEE en 54 pacientes y *E. coli* sensible en 49 pacientes. Se analizaron los posibles factores asociados en ambas poblaciones con los siguientes resultados: edad promedio de 68 ± 14.04 y 49 ± 12 años; predominio de género femenino con 63 y 82%, administración previa de antibiótico: 54 y 10% y antecedente de enfermedad renal crónica en 46 y 22%; lo anterior en la población con *E. coli* BLEE y *E. coli* sensible, respectivamente (**Cuadro 1**). Se calculó el vínculo de tales factores con el aislamiento de *E. coli* BLEE por medio de χ^2 ; se encontró asociación significativa ($p < 0.05$) en los rubros de: control de hemoglobina glucosilada (OR 1.92), administración previa de antibiótico (OR 10.2) y enfermedad renal crónica (OR 2.97). **Cuadro 2**

Cuadro 1. Datos demográficos de los pacientes

	<i>E. coli</i> BLEE, n = 54	<i>E. coli</i> no BLEE n = 49
Edad (años), media $\pm$ desviación estándar	68 $\pm$ 14.04	49 $\pm$ 12
Masculino	20 (37%)	9 (18%)
Femenino	34 (63%)	40 (82%)
Hb1Ac (%), media $\pm$ desviación estándar	8.53 $\pm$ 2.20	8.01 $\pm$ 2.27
Antibiótico previo	29 (54%)	5 (10%)
Sonda Foley	17 (31%)	15 (31%)
Hospitalización previa	21 (39%)	11 (22%)
Enfermedad renal crónica	25 (46%)	11 (22%)
Creatinina (mg/dL)	2.43	1.55

Cuadro 2. Factores asociados con aislamiento de *E. coli* BLEE

	Razón de momios	p
Hb1Ac en control	1.92	< 0.05*
Antibiótico previo	10.2	< 0.05*
Sonda Foley	1.04	= 0.924*
Hospitalización previa	2.19	= 0.072*
Enfermedad renal crónica	2.97	< 0.05*
Hb1Ac BLEE vs Hb1Ac no BLEE		= 0.238*

* χ^2 ; † t de Student.

DISCUSIÓN

En los resultados mostrados encontramos como diferencias demográficas principalmente la edad y el género. Hubo mayor asociación con infecciones urinarias productoras de BLEE en individuos de 68 $\pm$ 14.04 años en comparación con 49 $\pm$ 12 años en los sujetos con infecciones urinarias no productoras de BLEE. Además, se encontró que en comparación con la bibliografía revisada,¹¹ la frecuencia de infecciones por organismos resistentes en nuestra población es mayor en el género femenino (63 y 82%) que en el masculino (37 y 18%) en cepas productoras de BLEE y no productoras, respectivamente

Captó nuestra atención la frecuencia de *E. coli* BLEE en los urocultivos de ingreso (infección adquirida en la comunidad), por lo que se planteó la hipótesis de que el tratamiento antibiótico previo corresponde con la existencia de este microorganismo, lo que nos llevó a relacionar esta enfermedad con algunos factores usuales en nuestra población que confirieran mayor probabilidad de organismos productores de betalactamasas.

Se encontró que efectivamente el tratamiento antibiótico en los dos meses previos se relaciona con 9.2 veces más la probabilidad de encontrar *E. coli* BLEE en el urocultivo de ingreso ($p < 0.05$). Lo anterior sin importar si el tratamiento prescrito fue en específico para el tratamiento de infección urinaria (por ejemplo, profilaxis en cirugía, infección respiratoria alta), por lo que se recomienda que se insista en este rubro en la anamnesis del paciente con sospecha de proceso infeccioso urinario al ingreso o, si es posible, revisar hoja de egreso en la valoración inicial.

Como objetivos secundarios se buscó la relación de diabetes mellitus tipo 2 descontrolada, con base en las metas establecidas por la ADA¹² respecto a hemoglobina glucosilada; se encontró que la hemoglobina glucosilada mayor a 7% sólo representa aumento en la relación de presentación de 0.92 veces, sin significación estadística, a su vez, se contrastó la diferencia de las medias de hemoglobina glucosilada en el grupo con *E. coli* BLEE y *E. coli* no BLEE, sin demostrar diferencia estadísticamente significativa, por lo que en nuestra población de estudio las cifras de hemoglobina glucosilada no tuvieron relación con el hallazgo de *E. coli* BLEE, en contraste con los hallazgos en el estudio realizado por Aswani y su grupo,⁸ en el que se identificó mayor prevalencia (87%) de infección de las vías urinarias en pacientes diabéticos con cifras de hemoglobina glucosilada mayor de 6.5%.

Como parte de los objetivos secundarios se buscó la relación con hospitalización previa, que fue sólo 1.19 veces mayor sin significado estadístico, lo mismo en el rubro de sonda Foley, que fue la que menos relación tuvo en nuestro estudio con la infección por *E. coli* BLEE, lo que contrasta con otros estudios,^{10,13} en los que se demuestra que la sonda Foley confiere mayor riesgo de infección por este tipo de microorganismos. De igual manera, el control glucémico estricto no tuvo relación con el riesgo de padecer infección de las vías urinarias por *E. coli* BLEE.

Fue de relevancia que la enfermedad renal crónica (que definimos como el diagnóstico previo o creatinina de ingreso mayor a 1.6 mg/dL) se correlacionó de manera positiva con el aislamiento de estas bacterias productoras de betalactamasas, y fue 1.97 veces mayor que en los pacientes sin enfermedad renal crónica, relación estadísticamente significativa, por lo que debe ser otro punto crítico a determinar en el interrogatorio inicial del paciente, porque esta población está en riesgo de colonización por bacterias con mecanismos de resistencia.

No se compararon las medias de creatinina en ambos grupos debido a que el comportamiento de la población con enfermedad renal crónica obedecía a una distribución no paramétrica por los pacientes con cifras de creatinina mayor que recibían tratamiento sustitutivo de la función.

Nos parece importante resaltar estos hallazgos porque con frecuencia encontramos los factores antes descritos al ingreso de pacientes con diabetes mellitus. Por lo que el riesgo de encontrarnos con un bacteria con mecanismos de resistencia es mayor y se debe tomar en cuenta para la elección adecuada del tratamiento antimicrobiano inicial, con lo que se reduce la morbilidad y los días de hospitalización. En este sentido coincidimos con otros estudios realizados por

Kanafani y su grupo,⁹ en los que se demuestra que la administración de antibiótico previo al ingreso implica, incluso, 13.7 veces más riesgo de infecciones por microorganismos con BLEE, que si bien la población es diferente a la nuestra, tanto en origen étnico y en prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas, es consistente con nuestro hallazgo.

CONCLUSIONES

En este estudio logramos demostrar que existe asociación entre el antecedente de antibiótico y el aislamiento de *E. coli* con BLEE en infecciones de las vías urinarias adquiridas en la comunidad. Aunque es un estudio pequeño, de tipo piloto y sin distribución al azar, consideramos que realizar estudios similares a gran escala puede tener implicaciones en la detección de otros factores, no evaluados en este estudio, que influyan en el tratamiento oportuno, así como en la disminución de complicaciones por hospitalización prolongada. Con la identificación de factores de riesgo, la prescripción juiciosa de antimicrobianos en la comunidad y en el medio hospitalario, seremos capaces de detener la diseminación de organismos resistentes a múltiples fármacos en nuestra población.

REFERENCIAS

1. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Reviews Urology* 2010;7(12):653-660.
2. Stamm WE. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. *Am J Med* 2002;113(Suppl. 1A):1S-4S.
3. Curello J, MacDougall C. Beyond susceptible and resistant, part II: Treatment of infections due to Gram-negative organisms producing extended-spectrum β -lactamases. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19(3):156-164.
4. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015. ISBN 1-56238-989-0.
5. Villegas MV, Kattan JN, Quinteros MG, Casellas JM. Prevalence of extended spectrum beta-lactamases in South America. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 1):154-158.

6. Salles MJC, Zurita J, Mejía C, Villegas MV. Resistant Gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiology and Infection* 2013;141(12):2459-2472.
7. Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M enzymes: origin and diffusion. *Front Microbiol* 2012;3:110.
8. Aswani SM, Chandrashekar UK, Shivashankara KN, Pruthvi BC. Clinical profile of urinary tract infections in diabetics and non-diabetics. *Australas Med J* 2014;7(1):29-34.
9. Kanafani ZA, Mehio-Sibai A, Araj GF, Kanaan M, Kanj SS. Epidemiology and risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing organisms: A case control study at a tertiary care center in Lebanon. *Am J Infect Control* 2005;33(6):326-32.
10. American Diabetes Association. Glycemic targets. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S39-46.
11. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, et al. A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009;49(5):682-690.
12. Guzmán-Blanco M, Labarca JA, Villegas MV, Gotuzzo E. Extended spectrum β -lactamase producers among nosocomial Enterobacteriaceae in Latin America. *Braz J Infect Dis* 2013;18(4).

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.