



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



PREVALENCIA DE *Escherichia coli* PRODUCTORA DE BLEE Y PATRONES
DE SENSIBILIDAD A ANTIMICROBIANOS EN UN HOSPITAL DE TERCER
NIVEL.

SERVICIO DE INFECTOLOGIA UNIDAD 405.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA
PRESENTA

Dra. Hortencia Esther Peralta Lara

ASESOR DE TESIS
Dr. César Rivera Benítez
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO EN
INFECTOLOGIA
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

CO ASESOR DE TESIS
Dr. T. Margarito Santos González
Médico Servicio de Infectología
Hospital General de México.

27 de Julio año 2012.

Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca otorgada por el
Gobierno de México, a través de la Secretaría de Relaciones Exteriores



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Dra. Hortencia Esther Peralta Lara.

ASESOR DE TESIS
Dr. César Rivera Benítez
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO EN
INFECTOLOGÍA
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

CO ASESOR DE TESIS
Dr. T Margarito Santos González
Médico Servicio de Infectología
Hospital General de México.

27 de Julio año 2012

DEDICATORIA

A mis hijos que me brindan la fortaleza de seguir adelante.....

A mi familia que me apoya todos los días de mi vida....

A mis maestros que me enseñan con su ejemplo y dedicación...

A mis pacientes

AGRADECIMIENTO

Al Gobierno y los Ciudadanos de la República Mexicana por brindarme la oportunidad de realizar estudios de Especialización en Infectología que serán de gran utilidad para mi pueblo Nicaragua.

Al Dr. César Rivera Benítez por guiarnos en este nuevo camino de la Especialidad con alto nivel de profesionalismo, ética y conocimientos.

A los maestros y personal de apoyo de la Unidad de Infectología del Hospital General de México por estar siempre para apoyarnos en este nuevo camino.

A mis compañeros por trabajar siempre en equipo y por el bienestar de nuestros pacientes.

A los pacientes que atendemos a diario y de quienes aprendemos todos los días.

Gracias.

INDICE

Resumen	6
Introducción	7
Marco Teórico	8
Planteamiento del problema	15
Justificación	16
Objetivos	17
Material y Métodos	18
Resultados	20
Discusión	28
Conclusiones	32
Recomendaciones	33
Bibliografía	34

RESUMEN.

En el Hospital General de México *Escherichia coli* se ha mantenido entre los primeros tres gérmenes aislados en las infecciones hospitalarias, por lo que se realiza el presente estudio en la Unidad de Infectología del Hospital durante los años 2010 y 2011, para conocer la prevalencia y patrones de sensibilidad a antimicrobianos de este germen y describir el sitio anatómico de aislamiento y servicio donde se obtuvo la *Escherichia coli* productora de BLEE.

En el período en estudio se reportaron un total de 10,566 aislamientos por cultivo en el Departamento de Bacteriología del HGM, 2013 cultivos corresponden a *Escherichia coli* productora de BLEE, lo que constituye un 19,05% de prevalencia en el período estudiado. El tipo de muestra donde se encontró mayor prevalencia fue en secreciones y en orina, siendo los servicios de Cirugía General, Medicina Interna, Unidad de Terapia Intensiva, Neumología, Urología y Pediatría donde se encontraron mayor número de aislamientos.

La sensibilidad a antimicrobianos en los aislamientos de *Escherichia coli* productora de BLEE es reducida a fluorquinolonas, trimetoprim sulfametoxazol y gentamicina permaneciendo aceptable para piperacilina tazobactam en 79,12% y 88,66% a Amikacina y elevada a carbapenémicos 98,3% y 99% (meropenem e imipenem).

Se recomienda mantener la implementación de directrices de control de antimicrobianos ejecutadas por el médico especialista en enfermedades infecciosas ya que las opciones terapéuticas en *Escherichia coli* productora de BLEE se ve limitada y se considera que los carbapenémicos serían la opción en infecciones severas, pudiendo considerar opciones como la Amikacina en infecciones con menor impacto clínico y valorar la utilización de betalactámicos/inhibidores de betalactamasas combinados y limitar el uso de fluorquinolonas, trimetoprim sulfam y gentamicina por las altas tasas de resistencia.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones causadas por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), plantean importantes retos terapéuticos. El hecho de que las bacterias productoras de BLEE sean resistentes a todas las penicilinas y cefalosporinas, incluidas las de tercera y cuarta generación, incluyendo además trimetoprim sulfametoxazol y fluorquinolonas, hace que las infecciones causadas por estos microorganismos tengan limitadas opciones terapéuticas. Además las infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE pueden ocasionar una mayor mortalidad, aumentar la duración del tiempo de hospitalización e incrementar costos hospitalarios.

La reciente aparición de cepas de *Escherichia coli* multiresistente productora de BLEE tipo CTX-M y varios factores de patogenicidad ha complicado aun más el control y creado un importante problema mundial. La resistencia en *E. coli* es importante debido a que es el microorganismo gram negativo más común y está ampliamente distribuido en la población tanto en centros de cuidados de salud y en hospitales. Aunque la resistencia varía según el país y la cepa , muchas cepas de *E. coli* con CTX-M son resistentes a las combinaciones de betalactámicos–inhibidor de betalactamasas, quinolonas , trimetoprim sulfametoxazol, tetraciclinas, aminoglucósidos y cloranfenicol , dejando pocas opciones de tratamiento diferente a los carbapenems, cefamicinas , fosfomicina, colistin , nitrofurantoina y posiblemente tigeciclina.¹

MARCO TEÓRICO

Escherichia coli es una de las más importantes causas de infecciones adquiridas en la comunidad y a nivel hospitalario. Los aislamientos de *E. coli* pueden desarrollar rápidamente resistencia a betalactámicos y otras familias de antibióticos. La mayor amenaza para los antibióticos betalactámicos es la producción de betalactamasas, al momento las de mayor impacto clínico son las de espectro extendido.²

Una betalactamasa de espectro extendido es una enzima, ordinariamente adquirida no inherente a la especie, que puede conferir resistencia a las oxyminocefalosporinas y monobactam, pero no a las cefamicinas y carbapenems e inhibidores de betalactamasas.²

La rápida emergencia de las BLEE en los últimos 24 años ha suscitado un gran interés en el conocimiento acerca de éstas, debido a que actualmente es motivo de preocupación y se considera un problema serio de salud pública por sus implicaciones clínicas y económicas. La primera β -lactamasa mediada por plásmidos fue descrita en 1965 se denominó TEM-1 y se diseminó rápidamente a otros miembros de las enterobacterias y bacterias oxidantes. Poco tiempo después fue encontrada la β -lactamasa SHV-1 (sulfihidrido-variable). La aparición e introducción de los antibióticos β -lactámicos de espectro extendido (piperacilina, ceftazidima, cefotaxima, aztreonam) en los años 80's conllevó a la emergencia de una nueva clase de enzimas β -lactamasas, las de espectro extendido. La primera de estas enzimas BLEE mediadas por plásmidos fue SHV- 2 descrita en Alemania en 1983 a partir de un aislamiento de *K. pneumoniae*.³

En general los factores de riesgo más comunes para *E. coli* productora de BLEE de inicio comunitario son el contacto con cuidados de la salud (hospitalización, residencia en hogares de cuidados, cateterización de la vejiga), uso reciente de antibióticos y la presencia de comorbilidades (edad avanzada, diabetes mellitus etc.)²

EPIDEMIOLOGÍA: MUNDIAL Y LOCAL

El fenómeno de las betalactamasas fue primeramente reportado en Alemania casi 20 años atrás, pero no tomó mucho tiempo para que se estableciera mundialmente, incluyendo USA y Asia.⁴

Con respecto a la *Escherichia coli*, Turquía es el país con más altas tasas de resistencia (26%), mientras que en Europa, el estudio SENTRY colectó 9% de cepas de *E. coli* resistentes a Ceftazidima.⁴

Sin embargo datos más recientes revelan que la detección de cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE no se ha limitado al ambiente hospitalario sino que se detectan cepas comunitarias en muchas áreas del mundo. De 1995 a 2002 en un área de 500,000 habitantes en Sevilla, España se detectó que de 1995 a 1998 sólo 14 cepas de *E. coli* eran productoras de BLEE, esto cambió abruptamente en el 2000 cuando se aislaron 53 cepas productoras de BLEE, el cual se incrementó hasta 106-114 aislamientos en 2001 y 2002.⁵

Las encuestas desde el año 2000 de varios países europeos (entre ellos España, Italia, Grecia, el Reino Unido y Canadá) han mostrado una tendencia alarmante de la resistencia en organismos productores de BLEE aislados de la comunidad, indican co-resistencia al cotrimoxazol, tetraciclina, gentamicina y ciprofloxacina (hasta un 66% de los aislamientos fueron resistentes a ciprofloxacina en Canadá). Estos estudios también mostraron que las cepas productoras de CTX-M eran sustancialmente más resistentes a ciprofloxacina que las cepas que carecen de pruebas de PCR para CTX-M. Dos informes recientes de Israel y España han demostrado que *E. coli* CTX-M es una causa importante de infecciones del torrente sanguíneo de inicio comunitario. Ben Ami y col en Tel-Aviv, Israel, investigaron pacientes con bacteriemia por gram negativos de inicio comunitario y encontró que 14% fueron causadas por organismos productores de BLEE (mayormente *E. coli* productora de CTX-M). Estas bacterias fueron multiresistentes, con resistencia al cotrimoxazol (64%), gentamicina (61%), y ciprofloxacina (64%).

Rodríguez-Baño y col, evaluó de forma prospectiva los casos de infecciones del torrente sanguíneo por *E. coli* productoras de BLEE durante un período de 4 años en Sevilla, España 51% se había producido dentro de la comunidad y fueron causados con mayor frecuencia por aislamientos productores de CTX-M.⁶

Según datos recientes, América Latina es la zona con más prevalencia (44% en *K. pneumoniae* y 13,5% en *E. coli*) en comparación con otras regiones como E.U.A. (7,5 y 2,2%, respectivamente). Se realizó una caracterización en Chile Durante los años 2004 a 2007 se identificaron 481 cepas de enterobacterias en hemocultivos, de las cuales 47 resultaron ser productoras de BLEE, lo que representa una prevalencia de 9,8%.⁷

Algunos estudios de prevalencia de *E. coli* productoras de BLEE en países de Latinoamérica reportan: Argentina 5%, Costa Rica y Uruguay 7%, Brasil 12%, Chile 22%, Colombia, Ecuador, Guatemala y México 27%, Venezuela 32% y Perú 63%.³

A nivel del Hospital General de México la *Escherichia coli* en los últimos 5 meses se ha mantenido dentro de los primeros tres gérmenes aislados dentro de las infecciones hospitalarias , siendo el principal sitio de aislamiento de infecciones de tracto urinario, los lugares de mayor aislamiento de infecciones hospitalarias en general en este centro de atención son las Unidades de Terapia Intensiva , tanto central como neumología y neurología y las unidades de Hematología con tasas por encima de 15 x 100 egresos.

DISEMINACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE LOS AISLAMIENTOS DE *Escherichia coli* PRODUCTORA DE BLEE.

Hasta el final de los años 1990 las enterobacterias, principalmente *Klebsiella pneumoniae*, productora de BLEE tipo SHV y TEM fueron tradicionalmente responsables de infecciones nosocomiales serias. Este escenario ha cambiado significativamente y la *E. coli* BLEE productora de CTX-M ha emergido y se ha

diseminado mundialmente como causa de infecciones de inicio comunitario, mayormente infecciones del tracto urinario.²

La emergencia y diseminación mundial de enzima CTX-M 15 ha cambiado la visión en la epidemiología de la *E. coli* productora de BLEE y actualmente este tipo de BLEE es la más comúnmente aislada en la mayoría de las áreas del mundo. Aunque la *E. coli* ha sido clásicamente considerado como un patógeno policlonal, la difusión clonal de una cepa de *E. coli* productora de BLEE identificada como ST131 por una secuencia rápida multilocus, ha tenido el mayor impacto en el incremento reciente de la producción de BLEE.²

MECANISMOS DE RESISTENCIA

En la actualidad, el mayor consumo de antibióticos, especialmente cefalosporinas y fluorquinolonas, ha favorecido el aumento de *E. coli* con patrón de multirresistencia debido a la producción o hiperproducción de betalactamasas, especialmente las betalactamasas de espectro extendido.

Los mecanismos bacterianos implicados tanto en la resistencia antimicrobiana como en la virulencia son en la actualidad objeto de numerosos estudios en el ámbito de la microbiología infecciosa. Aunque la adquisición de resistencia a los antimicrobianos no es específicamente un factor de virulencia, ambos aspectos guardan entre sí una estrecha relación.⁹

En *Escherichia coli* la resistencia a quinolonas esta dada por mutaciones en los genes *parC* y *gyrA* (implicados en la replicación del ADN y en la transcripción del ARN).⁹

La adquisición de resistencia a través de plásmidos, es también un mecanismo de resistencia en *E.coli*, destaca el ampliamente distribuido clon ST131 como un claro representante de este fenómeno. Su distribución a nivel mundial fue descrita en 2008, y retrospectivamente se ha visto que ha pasado de ser un clon puntualmente aislado a principios de los 2000, a ser posiblemente el clon

resistente a antibióticos más ampliamente distribuido, actualmente con una alta prevalencia a nivel mundial (el 30-60% de los aislamientos resistentes a fluorquinolonas pertenecen a este clon).⁹

Otro sistema de resistencia a antimicrobianos y respuesta al estrés oxidativo es el operón Mar (múltiple antibiotic resistance) en cepas de *E. coli*. Por otro lado, hay que destacar dos sistemas MDR: el AcrAB, relacionado con la resistencia a sales biliares en enterobacterias y, por tanto, en la virulencia de la bacteria.⁹

La resistencia a los antibióticos carbapenémicos en *E. coli* se relaciona con la disminución de la expresión de las porinas OmpF y OmpC en asociación con la expresión de betalactamasas.⁹

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE RESISTENCIA

La producción de BLEE es un importante mecanismo de resistencia frente a antibióticos betalactámicos en enterobacterias. La identificación de estas enzimas por medio de pruebas fenotípicas es la estrategia más comúnmente utilizada en los laboratorios de microbiología clínica. Sin embargo, la detección de BLEE puede ser problemática porque, en muchos casos, no se alcanzan los puntos de corte propuestos para la interpretación de la sensibilidad/resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación.¹⁰

Se han desarrollado diversas pruebas fenotípicas para la detección de BLEE, la mayoría basadas en la actividad inhibitoria del ácido clavulánico. Entre ellas destaca la técnica de disco-difusión en la que la presencia de una BLEE se sospecha no solo por la resistencia o disminución de los halos de inhibición de algunos o todos los sustratos sino también por el efecto sinérgico producido entre las cefalosporinas de amplio espectro o los monobactámicos y el ácido clavulánico, cuando previamente se han situado de forma estratégica los discos.¹¹

Otras técnicas basadas en el mismo principio son la utilización de discos combinados de cefalosporinas con ácido clavulánico y su variante en las técnicas de microdilución que permiten conocer las CIM de las cefalosporinas solas y en presencia de inhibidor. La técnica de difusión en gradiente (Etest) con tiras combinadas de cefalosporinas con y sin inhibidor es también de utilidad para la detección de BLEE. Todas estas pruebas requieren como mínimo 48 horas desde que el producto patológico llega al laboratorio. Se han buscado nuevos métodos para acortar este tiempo por lo que se han diseñado medios cromogénicos para el aislamiento selectivo y la identificación presuntiva de enterobacterias productoras de BLEE. Entre ellos se encuentra el ChromID ESBL (bioMérieux), Brilliance ESBL agar (Oxoid) y el CHROMagar™ ESBL (CHROMagar).¹¹

No se puede despreciar, la presencia cada vez mayor de enterobacterias productoras de BLEE tipo AmpC, en las que se enmascara su propia presencia complicando su detección, ya que no hay inhibición ante la presencia de ácido clavulánico.¹²

OPCIONES TERAPÉUTICAS ANTIMICROBIANAS.

Para el tratamiento de las infecciones graves por esta bacteria los carbapenémicos son los antibióticos de elección.²

Beta lactámicos con inhibidor de betalactamasas: la evidencia clínica de estos fármacos es limitada. El grado de actividad inhibitoria de los inhibidores de betalactamasas para hidrolizar las enzimas productoras de beta lactamasas varía dependiendo el inhibidor. Tazobactam es el más potente comparado con ácido clavulánico contra cierto tipo de CTX-M. Mientras que estos dos, son más potentes que sulbactam en inhibir TEM y SHV. En fechas recientes se ha reportado mayor resistencia de enterobacterias productoras de BLEE resistentes a piperacilina/tazobactam. Tigeciclina puede ser sensible in vitro, sin embargo hay estudios limitados acerca de la actividad sobre bacterias productoras de BLEE. Los puntos de corte para determinar la sensibilidad in

vitro no están totalmente definidos para enterobacterias. Hay que considerar que solo 10 a 15% del fármaco se excreta como fármaco activo a nivel urinario, y las concentraciones séricas, por lo que el tratamiento en infecciones de vías urinarias o bacteriemia puede ser fallido.¹³

Las bacterias productoras de BLEE pueden ser resistentes en alto o bajo grado a las fluorquinolonas. La potencial resistencia a estos fármacos se relaciona con evolución sub-óptima en pacientes tratados en forma empírica en infecciones graves.²

Como alternativa en el tratamiento de las cepas productoras de BLEE, se deben de considerar fármacos antiguos que no se han utilizado en las últimas décadas, como son las polimixinas, fosfomicina, nitrofurantoina y temociclina. Otra opción puede ser combinaciones de cefalosporinas con inhibidores de betalactamasas.¹⁴

Resultados de estudios realizados en Europa en infecciones del torrente sanguíneo no pudieron encontrar una asociación entre terapia empírica o definitiva usando un BL/IBL e incremento en la mortalidad o aumento de la estancia hospitalaria en comparación con carbapenémicos, estos resultados sugieren que BL/IBL, si es activo in vitro, y debe considerarse como una alternativa razonable a carbapenems para el tratamiento de este tipo de infecciones bajo ciertas condiciones. Se comparó el esquema de tratamiento de Carbapenemicos con la combinación betalactámicos/inhibidor de betalactamasas y aunque la mortalidad bruta fue mayor en los pacientes empíricamente tratados con carbapenems, esta no fue estadísticamente significativa, esto sugiere que los pacientes tratados con carbapenémicos pudieron estar más graves que el grupo de BL/IBL. En análisis multivariado no hubo tendencias que favorezcan el efecto protector de los carbapenems en la mortalidad o la duración de la estancia.¹³

La decisión del uso de BL/IBL como monoterapia en pacientes con infecciones del torrente sanguíneo debe sustentarse en las susceptibilidad local de los

aislamientos, datos recientes muestran prevalencia de sensibilidad a PTZ en *Escherichia coli* productora de BLEE que va de 62 a 87% en diferentes áreas del mundo, los datos en *Klebsiella pneumoniae* van de 26 a 47%. En un estudio de nación en España el 69% de los aislamientos de *Escherichia coli* productora de BLEE fueron susceptibles a Amoxicilina/acido clavulánico, sin embargo resistentes a ampicilina/sulbactam.¹³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital General de México es un hospital de tercer nivel que cuenta desde 1995 con 1008 camas censables y que brinda atención con más de 40 especialidades incluyendo médicas y quirúrgicas, 8 Unidades de Terapia Intensiva y que atiende a población proveniente de todo el país. Con una unidad de Hematooncología y además realización de trasplantes (riñón, córnea e hígado).

El Hospital cuenta con un departamento de bacteriología que realiza cultivos de diferentes sitios a través de sistema MICROSCAN con equipo Walkaway 96 (SIEMENS) con la utilización del panel 44 para la identificación de BLEE. (Dos cefalosporinas de tercera generación y acido clavulánico) esto ha mejorado el reporte de las mismas en los diferentes cultivos de microorganismos realizados y ha revelado un aumento de la producción de betalactamasas en los aislamientos realizados.

La importancia de la presencia de *Escherichia coli* productora de betalactamasas se relaciona con el hecho de que esta es el germen gram negativo más ampliamente distribuido a nivel comunitario y su presencia se extiende también al ambiente hospitalario y esto plantea retos en el manejo de las infecciones producidas por este microorganismo.

En el Hospital General de México en los últimos cinco meses la *Escherichia coli* se ha mantenido entre los primeros tres gérmenes aislados en las infecciones

hospitalarias, ocupando el primer lugar en los meses de Noviembre y Diciembre 2011 y Enero 2012.

De ahí se desprenden las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Cuál es la prevalencia de *Escherichia coli* productora de BLEE en el Hospital General de México?
- ¿Cuál es el patrón de sensibilidad de las infecciones por *Escherichia coli* productora de BLEE?
- ¿Cuál es el sitio de infección más frecuente de las infecciones por *Escherichia coli* productora de BLEE?

JUSTIFICACIÓN

La presencia de betalactamasas de espectro extendido en microorganismos de alta prevalencia como la *Escherichia coli* que está ampliamente distribuida a nivel mundial (comunitario y en hospitales) plantea retos terapéuticos en un sinnúmero de pacientes que se ven afectados por infecciones por este microorganismo.

Un reporte reciente de IDSA incluyó a *E. coli* productora de BLEE como uno de los seis microorganismos drogoresistentes para los cuales se necesita terapia urgente.⁶

En el Hospital General de México consideramos necesario la realización del presente estudio debido a que *E. coli* se mantiene dentro de las primeras causas de infecciones nosocomiales, la complejidad de la atención incluye una gran cantidad de pacientes inmunocomprometidos (hematooncológicos, trasplantados, VIH/Sida), 8 Unidades de Terapia Intensiva, quirúrgicos y geriátricos, los cuales están en riesgo de desarrollar resistencias a los antimicrobianos.

Por lo tanto es necesario conocer la prevalencia de *Escherichia coli* productora de BLEE, así como su patrón de sensibilidad antimicrobiana y que esto sea de utilidad para establecer guías de manejo antimicrobiano que permitan utilizar

directrices de control con terapias antimicrobianas empíricas racionales que logren un impacto en la disminución de la diseminación de las resistencias que son un problema mundial y local.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la prevalencia y patrones de sensibilidad a antimicrobianos de *Escherichia coli* productora de BLEE en el Hospital General de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir el sitio anatómico de aislamiento y el servicio del Hospital de donde se obtuvo la *Escherichia coli* productora de BLEE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, realizado en la Unidad de Infectología del Hospital General de México del 1 de Enero 2010 al 31 de Diciembre del año 2011, se revisaron los reportes de aislamientos de microorganismos del Departamento de bacteriología de esta unidad hospitalaria y se seleccionaron los que correspondían a *Escherichia coli* productora de BLEE, La identificación de género y aislamiento se realizó a través de sistema MICROSCAN con equipo Walkaway 96 (SIEMENS) con la utilización del panel 44 para la identificación de BLEE. (Dos cefalosporinas de tercera generación y ácido clavulánico), no se realizó genotipificación. De los aislamientos de *Escherichia coli* se describe los sitios donde fue aislada, el tipo de infección así como los patrones de sensibilidad antimicrobiana.

Se revisó la sensibilidad a aminoglucósidos (amikacina, gentamicina), fluorquinolonas (levofloxacina, moxifloxacina, ciprofloxacina), trimetoprim sulfam, carbapenémicos (imipenem, meropenem), realizando pruebas estadísticas para determinar la existencia de significancia estadística entre los valores de sensibilidad comparativos entre el año 2010 y 2011. Se aplicaron criterios de CLSI 2009 para valores de sensibilidad a estos fármacos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Que en el reporte se describa el origen de la muestra y el sitio de infección.
- Aislamientos de *Escherichia coli* productoras de BLEE.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Aislamientos de *Escherichia coli* que no sean productoras de BLEE.
- Aislamientos en los que no se pueda obtener patrón de resistencia, sitio de infección y tipo de infección.

VARIABLES

Aislamiento de *Escherichia coli* productora de BLEE

Patrón de sensibilidad antimicrobiana

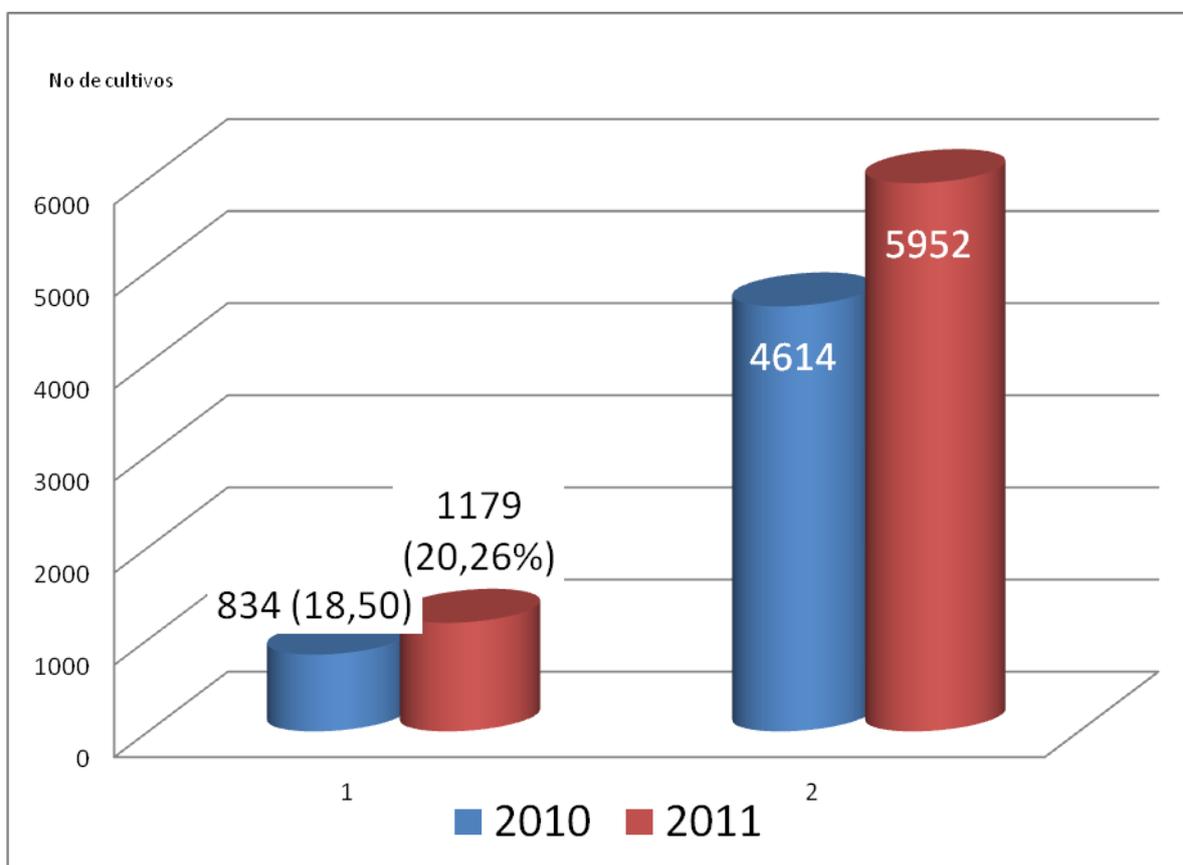
Sitio de aislamiento de *Escherichia coli* productora de BLEE.

Muestra de aislamiento de *Escherichia coli* productora de BLEE.

RESULTADOS

Se reportaron un total de 10,566 aislamientos por cultivo en el Departamento de Bacteriología del HGM, de diferentes sitios anatómicos y servicios de Hospitalización. Del total de aislamientos 2013 cultivos corresponden a *Escherichia coli* productora de BLEE, lo que constituye un 19,05% de prevalencia en el período estudiado (gráfico 1).

Gráfico 1.
Aislamientos de *Escherichia coli* productora de BLEE en el HGM año 2010-2011.



La prevalencia de aislamientos va en ascenso ya que en el año 2010 se reportó un 18,5%, cifra que se elevó a 20,26% en el año 2011. ($p < 0.05$), que

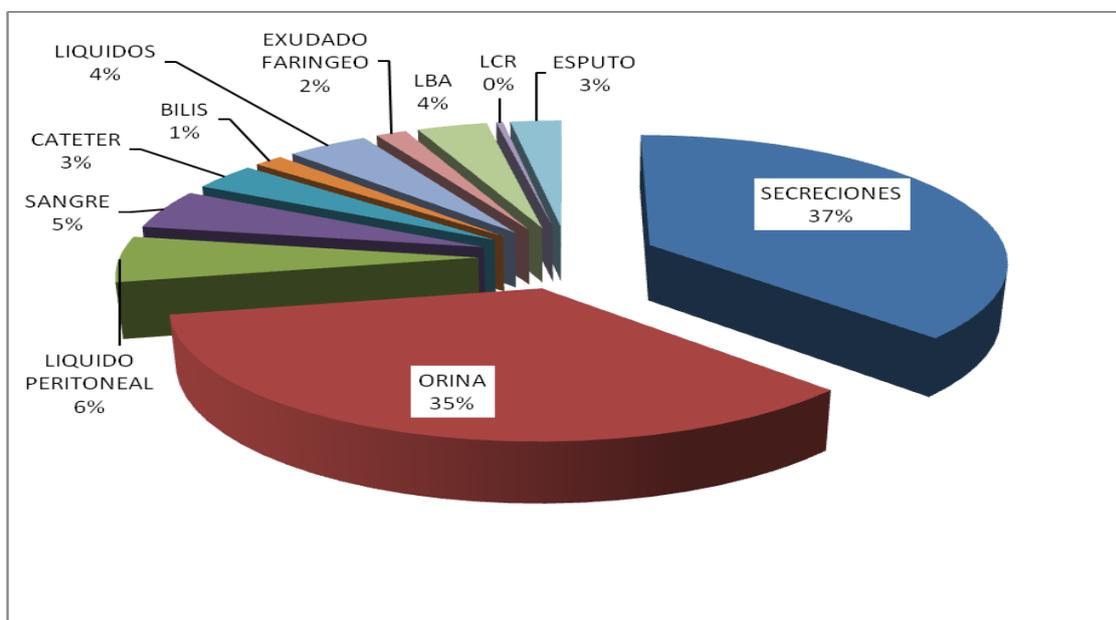
representa una alerta sobre el aumento de las betalactamasas y la posibilidad de incremento de resistencias antimicrobianas.

El mayor número de aislamientos de *Escherichia coli* productora de BLEE se identificó en secreciones de herida quirúrgica y escaras de piel, que equivale a 37% de los aislamientos; en segundo lugar en orina con 35%, seguido de aislamientos realizados en líquido peritoneal y sangre con 6 y 5 % respectivamente (gráfico 2).

Hay un porcentaje menor de aislamientos realizados en otros sitios donde es probable que la *Escherichia coli* esté actuando más como colonizante que causando infección como lo es; esputo y exudado faríngeo que representan un porcentaje de 5% entre ambos.

Gráfico 2.

Porcentaje de aislamientos de *Escherichia coli* productora de BLEE según el tipo de muestra donde se aisló en HGM año 2010-2011.

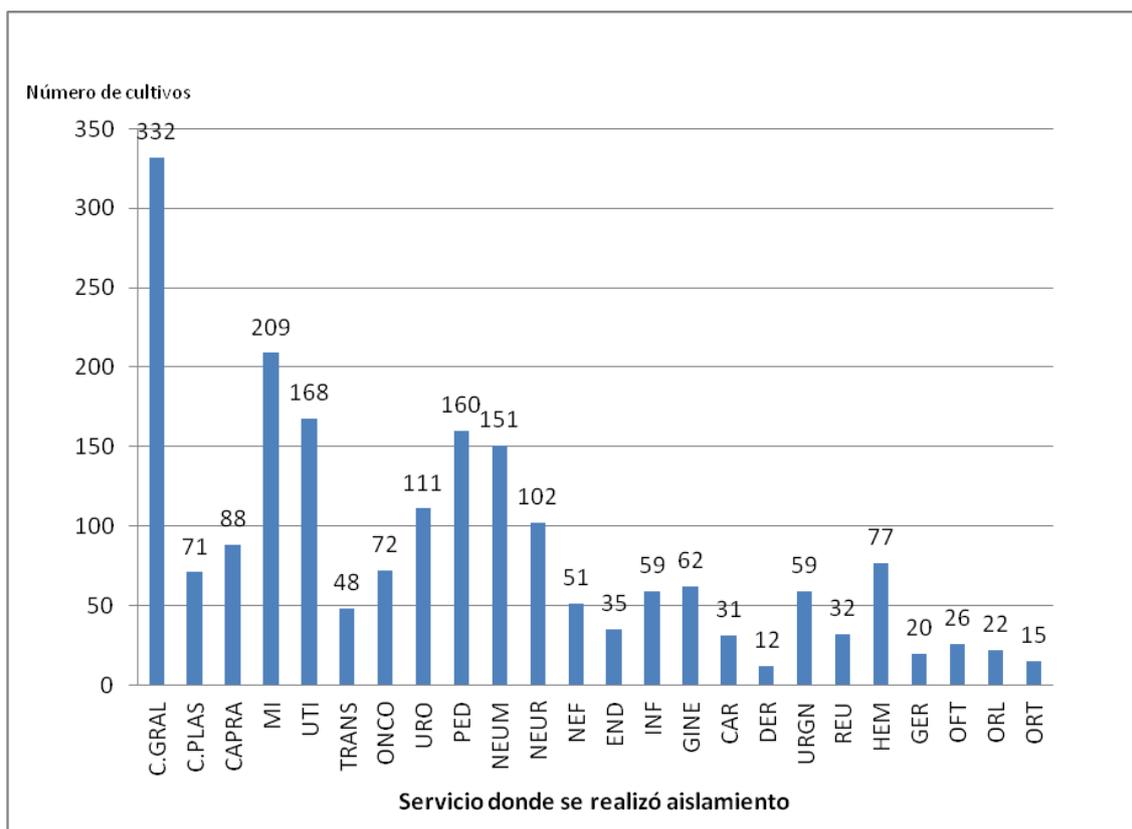


La distribución de los aislamientos predomina en el servicio de Cirugía General donde se encontró un número de 332 (16,49%) aislamientos, Medicina Interna

con 209 (10,38%) y la Unidad de Terapia Intensiva Central con 168 (8,34%) aislamientos de *Escherichia coli* productora de BLEE (Gráfico 3).

Gráfico 3

Distribución del Número de aislamientos de *Escherichia coli* productora de BLEE según el tipo de muestra de cultivo, en el HGM año 2010-2011.



UTI: Unidad de Terapia Intensiva, NEF:Nefrología, MI: Medicina Interna, TRANS: Transplante, ONCO: Oncología, URO: Urología, PED: Pediatría, NEUM: Neumología, NEU: Neurología, END: Endocrinología, INF: Infectología, GINE: Ginecología, CAR: Cardiología, DER: Dermatología, URGN: Urgencias, REU: Reumatología, HEM: Hematología, GER: Geriatría, OFT: Oftalmología, ORL: Otorrinolaringología, ORT: Ortopedia, C. GRAL: Cirugía General, C. PLAS: Cirugía Plástica, CAPRA: Clínica de Cirrosis Hepática.

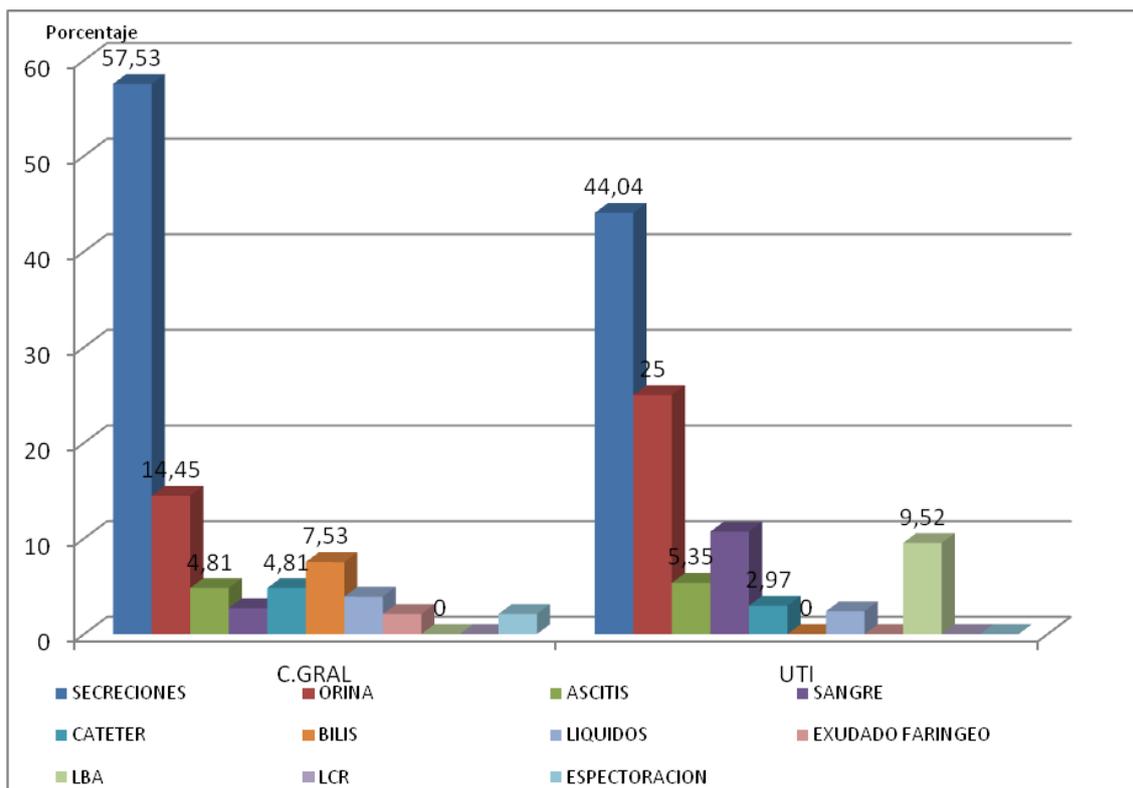
En otras áreas como la unidad de Pediatría se reportaron 160 aislamientos (7,94%), Neumología 151 aislamientos (7,50%) y en Urología 111 (5,51%) (Gráfico 3).

El tipo de muestra de cultivo donde predominan los aislamientos de *Escherichia coli* productora de BLEE es heterógeno, encontrando que en Cirugía General el 57,53% de los aislamientos corresponden a secreciones de herida quirúrgica y en menor porcentaje 14,45% a cultivos de orina, patrón similar muestra la UTI

donde el primer lugar corresponde igual a las secreciones en un 44,04% y el segundo lugar a aislamientos en orina con 25%(Gráfico 4).

Gráfico 4

Porcentaje de aislamientos de *Escherichia coli* productora de BLEE en servicios de Cirugía General y Unidad de Terapia Intensiva en el HGM año 2010-2011.



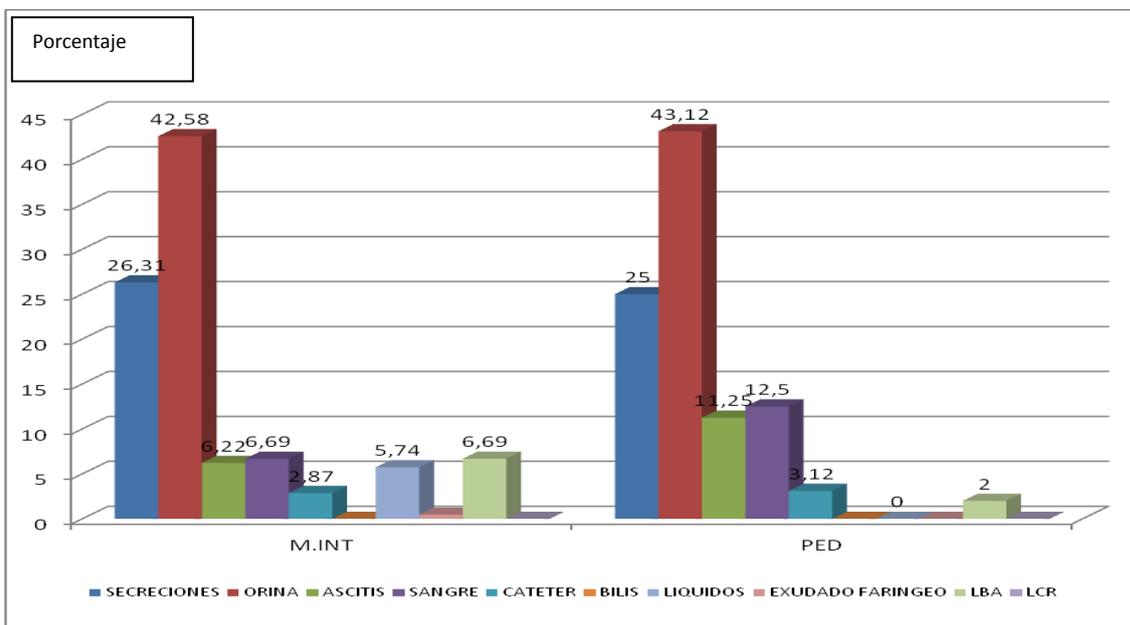
LBA: Lavado broncoalveolar, LCR: Líquido cefalorraquídeo, UTI: Unidad de Terapia Intensiva, C. Gral : Cirugía General.

La situación es diferente en el servicio de Medicina Interna que corresponde al segundo servicio con mayor número de aislamientos y en donde el 42,58% fue encontrado en orina y en segundo lugar el 26,31% en secreciones de heridas, esto se relaciona con el perfil de pacientes atendidos en estos servicios, similares resultados en el servicio de Pediatría con 43,12% en orina y 25% en secreciones de heridas (Gráfico 5).

En Medicina Interna se encuentran además un 6,69% de aislamientos en lavado broncoalveolar con menor porcentaje de aislamientos en este tipo de muestra en el servicio de Pediatría (Gráfico 5)

Gráfico 5

Porcentajes de aislamientos de *Escherichia coli* productora de BLEE en los servicios de Medicina Interna y Pediatría en el HGM año 2010-2011.

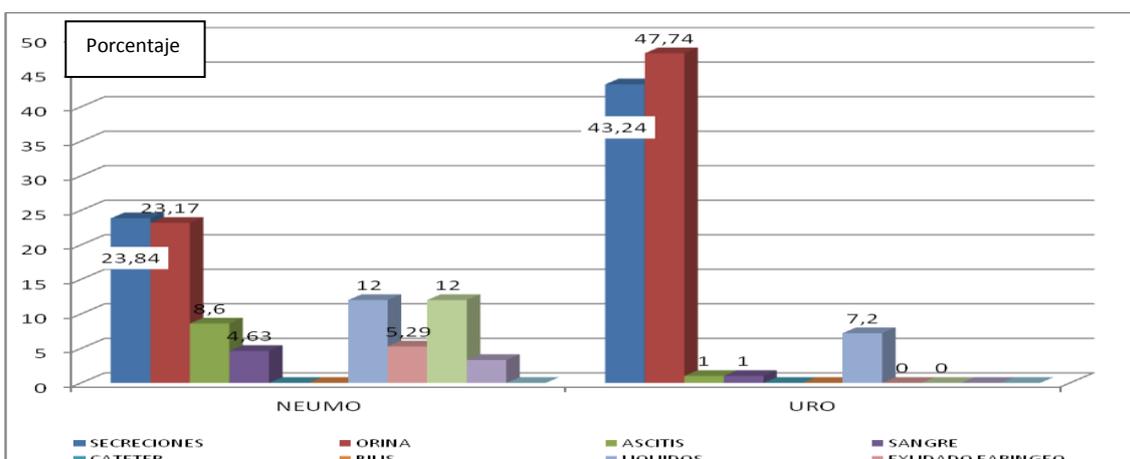


M.INT: Medicina Interna, PED : Pediatría, LBA: Lavado broncoalveolar, LCR: Líquido cefalorraquídeo.

En el servicio de Urología predominan los aislamientos en orina (47,74%) con un porcentaje de aislamientos en secreciones también elevado en 43,24%, en Neumología los aislamientos de secreciones y orina representan los dos más frecuentes con 23,84% en secreciones y 23,17% en orina. (Gráfico 6).

Gráfico 6

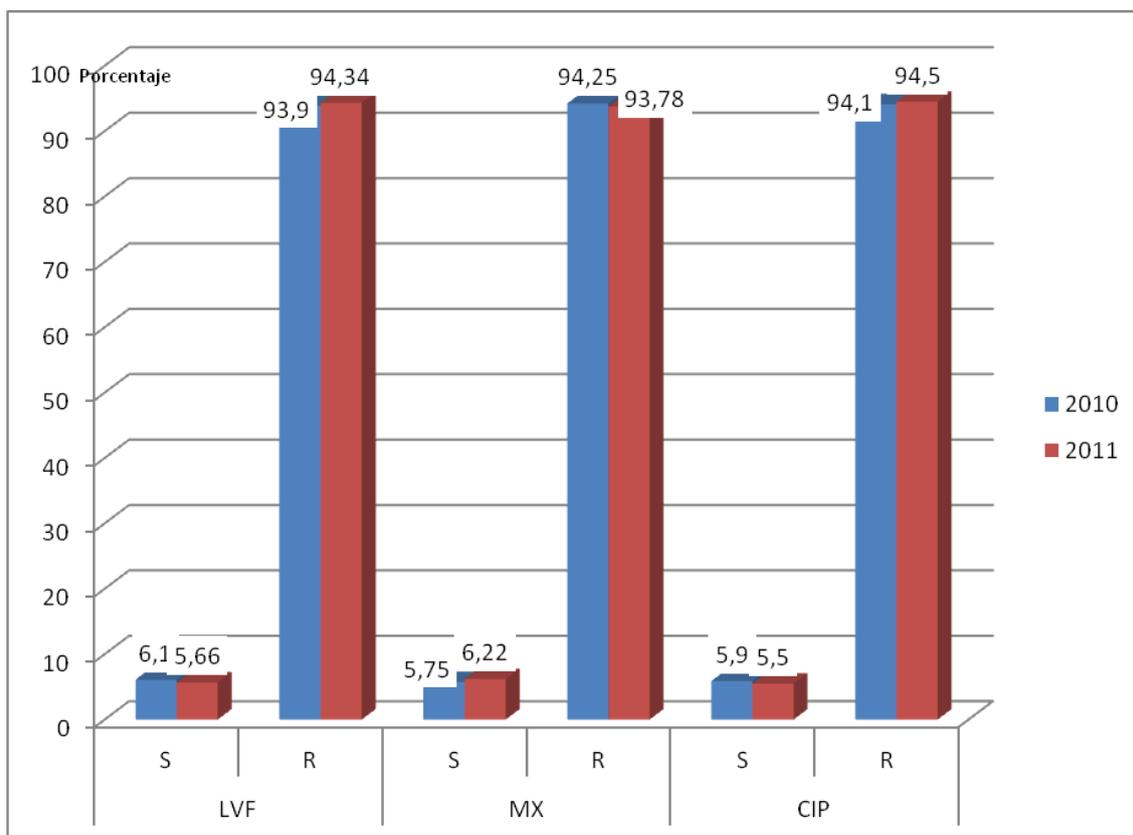
Porcentajes de aislamientos de *Escherichia coli* productora de BLEE en los servicios de Neumología y Urología en el HGM año 2010-2011.



NEUMO: Neumología, URO: Urología.

Existen niveles de resistencia a quinolonas mayores de 90% , encontrando que para levofloxacin en el año 2010 es de 93,9% , elevándose aún más en 2011 a 94,34%; para Moxifloxacin la resistencia en 2010 es de 94,25% y en 2011 de 93,78% y para Ciprofloxacina la resistencia en 2010 es de 94,1% y en 2011 de 94,5% (Gráfico 7).

Gráfico 7
Patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* productora de BLEE a Quinolonas en el HGM en el año 2010-2011.

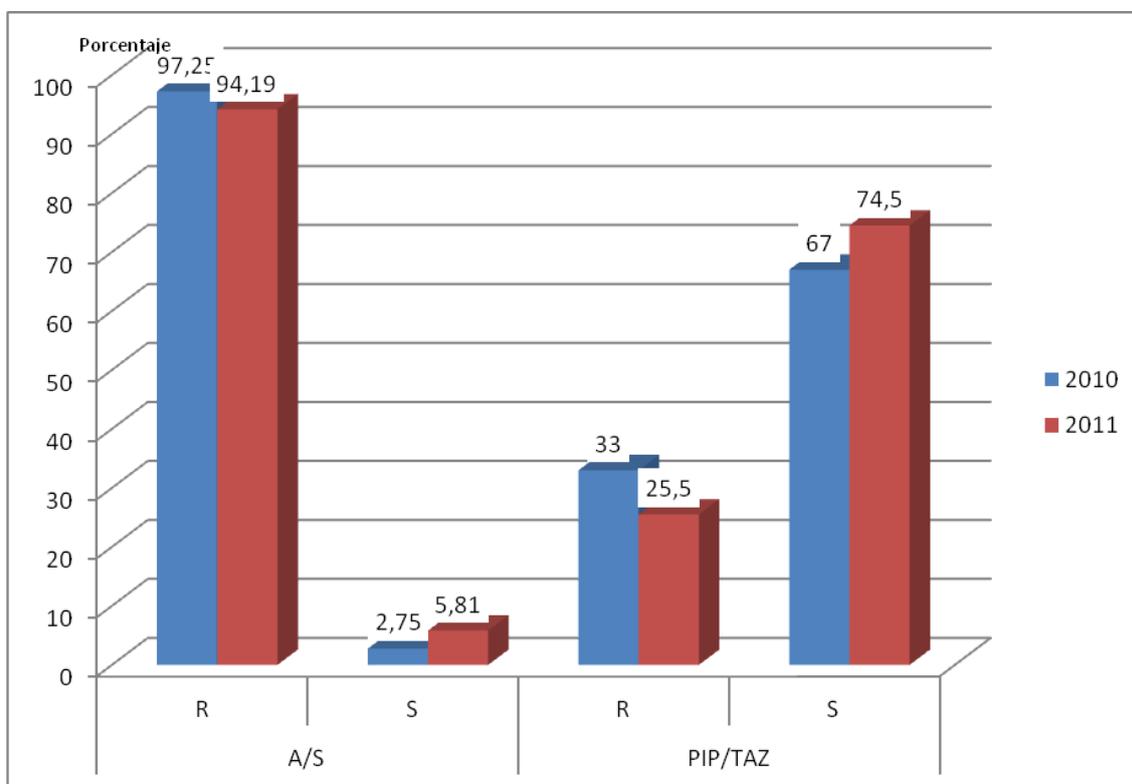


LVF: levofloxacin, MX: Moxifloxacin, CIP: Ciprofloxacina, S: sensible, R: resistente.

En el caso de los fármacos en combinación de betalactámicos/inhibidores de betalactamasas la sensibilidad es heterógena encontrando que la resistencia a ampicilina/sulbactam es elevada con 97,2% en 2010 y 94,19 % en 2011. En el caso de Piperacilina/tazobactam la sensibilidad fue de 67% en 2010 elevándose a 74,5% en 2011, este incremento en la sensibilidad en piperacilina/tazobactam presenta significancia estadística ($x^2=13,24$, $p<0.01$) (Gráfico 8).

Gráfico 8

Patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* a Betalactámico/inhíbidores de betalactamasas en el HGM año 2010-2011.



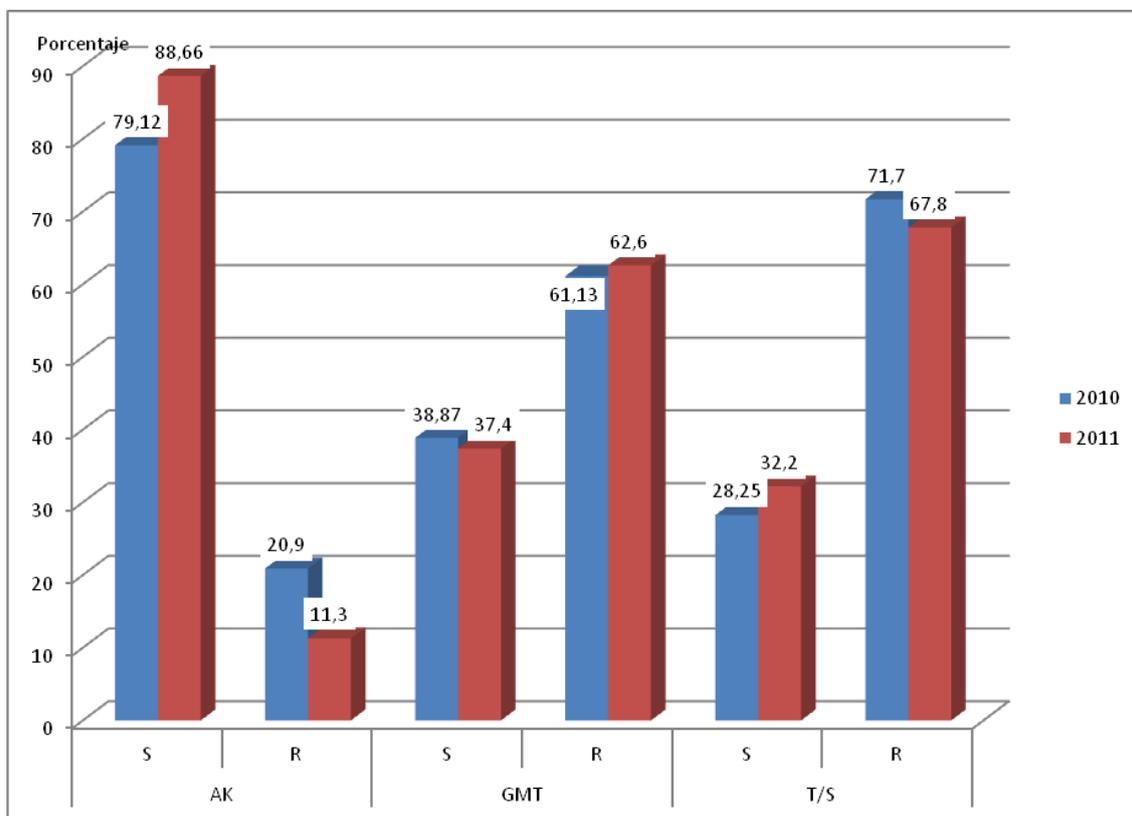
A/S: ampicilina/sulbactam, PIP/TAZ: piperacilina/tazobactam, R: resistente, S: sensible.

En el caso de la sensibilidad encontrada a aminoglucósidos se encuentran diferencias ya que para amikacina la sensibilidad es mayor que a gentamicina, se encontró que la sensibilidad a amikacina en 2010 es de 79,12% con un incremento en 2011 hasta 88,66% ($\chi^2 = 34$, $p < 0.01$) lo que muestra una elevación en la sensibilidad a este fármaco; situación diferente a Gentamicina en donde la sensibilidad es mucho menor con 38,87% en 2010 y disminuye en 2011 a 37,4% ($\chi^2 = 0.43$, $p > 0.05$) sin significancia estadística (Gráfico 9).

El trimetoprim sulfametoxazol presenta valores de resistencia elevado encontrando que para el año 2010 la resistencia es de 71,7% y en 2011 de 67,8% sin significancia estadística ($p < 0.01$) (Gráfico 9).

Gráfico 9

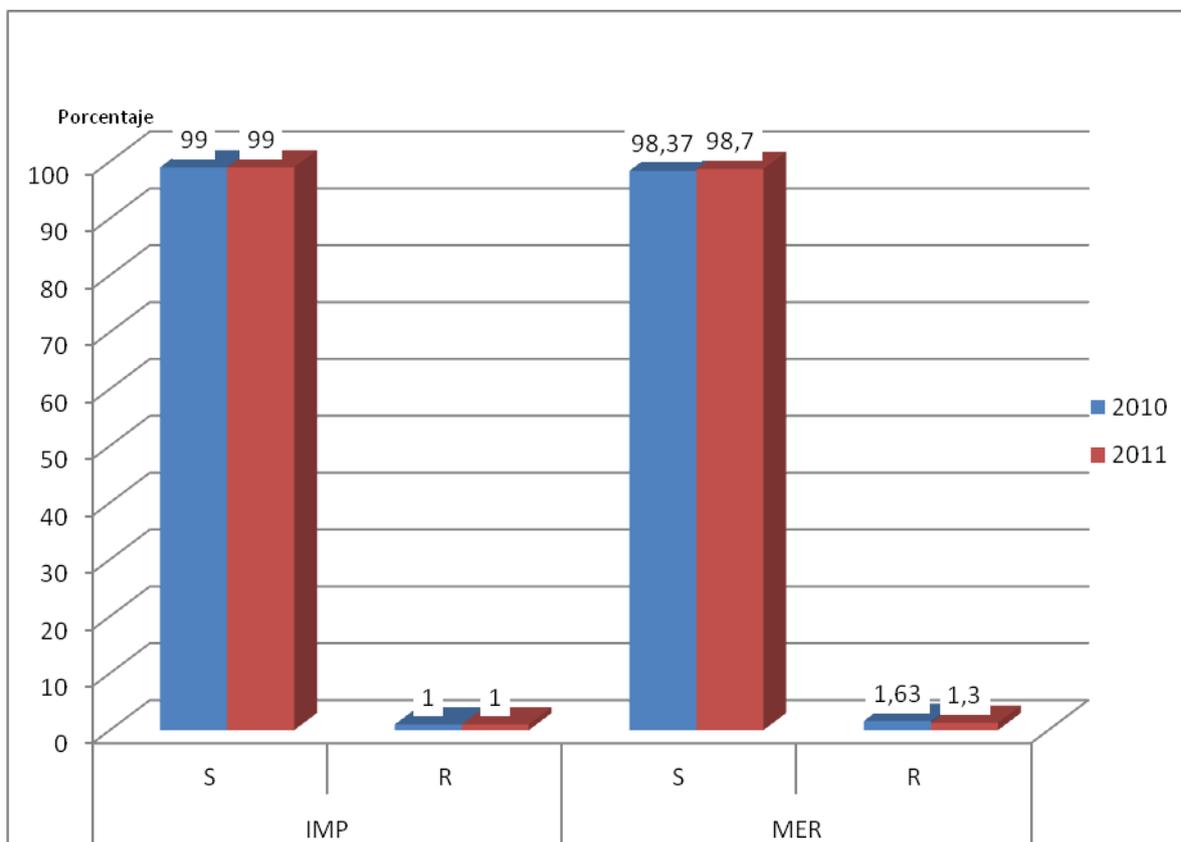
Patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* productora de BLEE a aminoglucósidos y trimetoprim/sulfametoxazol en el HGM año 2010-2011.



AK: Amikacina, GMT: Gentamicina, T/S: Trimetoprim/sulfametoxazol, S: sensible, R: resistente.

Los fármacos del grupo de carbapenems que se prueban en este estudio incluyen al imipenem y meropenem cuyos patrones de sensibilidad en este microorganismo permanecen estables en estos dos años, siendo en imipenem 99% en ambos años y en el caso de meropenem 98,7% en 2010 y 98,7% en 2011 sin modificaciones que presenten significancia estadística ($p > 0.05$) (Gráfico 10).

Gráfico 10.
Patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* productora de BLEE a carbapenémicos en el HGM año 2010-2011.



IMP: Imipenem, MER: Meropenem, S: sensible, R: resistente

DISCUSIÓN

La importancia de la existencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido radica fundamentalmente en la limitada opción terapéutica disponible para el tratamiento de las mismas y la posibilidad de existencia de diseminación hacia otras enterobacterias diferentes de *Escherichia coli* a través de plásmidos.

En el estudio se encuentra que el porcentaje de aislamientos de *Escherichia coli* productora de BLEE en la Unidad Hospitalaria es elevado y su tendencia es al aumento en la comparación entre los dos años estudiados ($p < 0.05$), con porcentajes de aislamientos de 20,26% en el 2011.

En otros estudios como el de Yague et al en España encontraron en el año 2005 en dos Hospitales Generales de la provincia de Alicante , prevalencia de 3% en un Hospital y 2,5% en el otro, aislando un 30,73% y 24,58% (respectivamente) provenientes de pacientes hospitalizados.

Rodríguez-Baños y Navarro en el año 2008 describen que el incremento de las cepas de *E. coli* productoras de BLEE se modificaron de 1995 a 1998 yendo de 14 cepas a un incremento en el 2000 de 53 aislamientos de *E. coli* detectados y para el año 2002 se elevó hasta 114 aislamientos en otra provincia de España (Sevilla), y que la situación es diferente según la provincia ya que existen variaciones geográficas pues en Madrid, la prevalencia de aislamientos varió de 0,7% en 1999 a 5,5% en 2003.

García et al en Chile en 2010 describen diferencias entre América Latina y USA, encontrando un aumento en las cepas productoras de betalactamasas en América Latina con 13,5% comparado con USA que reporta valores de 2,2% para *Escherichia coli*; y en otro estudio realizado por estos autores durante los años 2004 a 2007 identificaron 481 cepas de enterobacterias en hemocultivos, de las cuales 47 resultaron ser productoras de BLEE, lo que representa una prevalencia de 9,8%.

En este estudio se encontró que el mayor número de aislamientos se realizó en secreciones y en orina, que en conjunto representan más del 70% de aislamientos. Yague et al encuentran que los principales sitios de aislamientos de *E. coli* en muestras fueron en orina en un estudio realizado en España.

En nuestro estudio los aislamientos de *E.coli* en sangre representan un 5%, Rodríguez Baños y Navarro en 2008 en España, describen en un estudio de bacteremias un 6,5% están asociadas a *E.coli* productora de BLEE aisladas en pacientes con infección abdominal.

Hernández et al en 2011 realizan un estudio observacional mixto de casos de bacteriemias por *E. coli* con y sin BLEE documentando 153 episodios de

bacteriemias de las cuales 22,2% eran productoras de BLEE. El foco de origen más frecuente de la bacteriemia fue el tracto urinario, sin diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos y la mortalidad fue mayor 35,5% en el grupo con BLEE y 16,8% en no BLEE ($p < 0,05$).

Como se puede apreciar en los resultados el sitio de aislamiento de *Escherichia coli* más frecuente es en orina, situación que es similar en otros estudios, además de señalar que el aislamiento de *E. coli* productora de BLEE en estas muestras podría estar asociado a un posterior evento de bacteremia, por lo que al momento de encontrar un aislamiento de una bacteria productora de BLEE se debe valorar cuidadosamente la decisión del antimicrobiano a elegir, para evitar un desenlace fatal en el paciente y la diseminación de la resistencia.

En los servicios del Hospital General en donde se reporta el aislamiento predominante en secreciones como son Cirugía General y las Unidades de Terapia Intensiva se debe tomar en cuenta como principal agente causal asociado a las infecciones de herida quirúrgica, y en los servicios donde se realiza aislamiento más frecuente en orina como son el servicio de Medicina Interna y Pediatría, considerarse como agente etiológico en caso de infecciones de vías urinarias.

Desde un punto de vista clínico, las cepas productoras de BLEE plantean un gran reto terapéutico, ya que el espectro de acción de estas enzimas incluye todas las penicilinas, cefalosporinas (excepto cefamicinas) y monobactámicos, y a ello hay que añadir que las cepas productoras de estas enzimas expresan con frecuencia resistencia a otros grupos de antibióticos, como aminoglucósidos, quinolonas y cotrimoxazol. La fuerte asociación entre la producción de BLEE y la resistencia a ciprofloxacino puede ser el resultado de la persistencia de las cepas resistentes a ciprofloxacino y las portadoras de BLEE ante la presión antibiótica.

La resistencia a quinolonas es muy frecuente en aislamientos de *Escherichia coli* productora de BLEE aunque el mecanismo de esta resistencia no es muy

claro, en este estudio se encontró que la resistencia a fluorquinolonas es mayor del 90%, para Trimetoprim sulfametoxazol es más de 70%, Gentamicina 62,6% lo que deja estos fármacos fuera de las opciones terapéuticas a utilizar.

En otra publicación Alonso Sanz et al, en un estudio retrospectivo de 1 año, encuentran en urocultivos *E. coli* productora de BLEE elevada tasa de resistencias a ampicilina y cotrimoxazol, del 57 y el 29% respectivamente, el 27% a amoxicilina-clavulánico, el 24% a cefuroxima y el 16% a ciprofloxacino, mientras que mostraban resistencias muy bajas sólo a la fosfomicina y la nitrofurantoína, del 4 y el 5%, respectivamente.

De acuerdo a datos de encuestas nacionales en España las drogas más activas en contra de *Escherichia coli* productora de BLEE invasiva son imipenem (99,9%), Amikacina (95,8%), piperacilina/tazobactam (83,6%), gentamicina (76,5%) y tobramicina (66,1%). Para las infecciones severas carbapenems son considerados las drogas de elección, con el uso ampliado de carbapenems la aparición de resistencia es un asunto de importancia, adicionalmente el uso de aminoglucósidos particularmente Amikacina podría ser usada. Tigeciclina es activa in vitro en contra de este microorganismo pero no hay suficiente evidencia clínica.²

En este estudio se encontró valores de sensibilidad altos a carbapenems que se ha modificado poco en estos dos años, 99% a imipenem en ambos años y en 2011 con 98,37 y 98,7% en 2010 a meropenem, lo que refleja que el uso de estos fármacos sería la elección en infecciones producidas por este microorganismo. No se dispone de datos relacionados a Tigeciclina pues esta no está incluida aún en los antimicrobianos presentes en el antibiograma realizado en la unidad hospitalaria, lo que es una limitante para la valoración de la sensibilidad a este fármaco que podría ser una opción terapéutica.

Se aprecia según los resultados un incremento en la sensibilidad de la *E. coli* productora de BLEE a amikacina y piperacilina/tazobactam del año 2010 al 2011 ($p < 0.001$) que puede estar asociado a la implementación de directrices de

control antimicrobianos como estrategia ante el fenómeno de las multiresistencias, directriz ejecutada por el médico especialista en enfermedades infecciosas que realiza el control de la prescripción de los antimicrobianos para esta situación. La estrategia del control de antimicrobianos ante las pocas opciones nuevas de antibióticos frente a las multiresistencias es quizás el camino a seguir en este campo.

Como se observa en los resultados las opciones terapéuticas en el caso de la *Escherichia coli* productora de BLEE se ve limitada y se necesitan estudios que involucren los aspectos clínicos y la respuesta en el paciente que presenta infecciones por este microorganismo.

CONCLUSIONES

La *Escherichia coli* productora de BLEE en el Hospital General de México se encuentra entre los primeros tres lugares de aislamientos en los cultivos realizados con un 18,5% en 2010 y 20,26% en 2011, siendo los sitios de aislamientos más frecuentes secreciones de heridas y orina, predominando en los servicios de Cirugía General y Medicina Interna.

La sensibilidad a antimicrobianos en los aislamientos de *Escherichia coli* productora de BLEE es reducida a fluorquinolonas, trimetoprim sulfametoxazol y gentamicina permaneciendo aceptable para piperacilina tazobactam en 79,12% y 88,66% a Amikacina y elevada a carbapenémicos 98,3% y 99% (meropenem e imipenem).

RECOMENDACIONES

Mantener la implementación de directrices de control de antimicrobianos ejecutadas por el médico especialista en enfermedades infecciosas ya que las opciones terapéuticas en *Escherichia coli* productora de BLEE se ve limitada y se considera que los carbapenémicos serían la opción en infecciones severas, pudiendo considerar opciones como la Amikacina en infecciones con menor impacto clínico y valorar la utilización de betalactámicos/inhibidores de betalactamasas combinados y limitar el uso de fluorquinolonas, trimetoprim sulfamida y gentamicina por las altas tasas de resistencia.

BIBLIOGRAFIA

1. Warren RE et al. Control of infections due to extended-spectrum b-lactamase-producing organisms in hospitals and the community. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 1): 124–133
2. Oteo et al. Extended-spectrum b-lactamase producing *E. coli* Current Opinion in Infectious Diseases 2010, 23:320–326.
3. Mattar S, Martínez P. Emergencia de la resistencia antibiótica debida a las betalactamasas de espectro extendido (BLEE): detección, impacto clínico y epidemiología. *Infectio* 2007; 11: 23-35
4. Romero L et al. Long Term study of the frequency of the *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended –spectrum betalactamasas. *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 11 Supplement 4, 2005: 625-31.
5. Rodriguez-Baños and Navarro. Extended-spectrum b-lactamasas in ambulatory care. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 (Suppl. 1): 104–110.
6. Pitout J ,Laupland K. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 159–66
7. García C Patricia et al. Caracterización clínica y molecular de bacteriemias causadas por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido. 2004-2007 *Rev Chil Infect* 2011; 28 (6): 563-571
8. Rodríguez Baños J, Navarro MD, Romero L, Muniain MA, De Cueto M, Ríos MJ, et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in CTX-M era: a new challenge. *Clin Infect Dis*. 2006;43:1407-14.
9. Beceiro A, et al. Resistencia a los antimicrobianos y virulencia, ¿una asociación beneficiosa para el mundo microbiano? *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2012. doi:10.1016/j.eimc.2012.01.011
10. Treviño M et al. Comparación entre las pruebas para la detección de betalactamasas de espectro extendido de los sistemas VITEK 2 y Phoenix. *Enferm Infec y Microbiol Clin*. 2009; 27 (10):566–570
11. Navarro F et al. Detección fenotípica de mecanismos de resistencias en microorganismos gram negativos. *Enferm Infec y Microbiol Clin*. 2011;29(7):524–534

12. Weeber DA, Sanders CC. Diverse potential of beta-lactamase inhibitors to induce class I enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34 : 156-8
13. Rodriguez Baños et al. beta-Lactam/beta-Lactam Inhibitor Combinations for the Treatment of Bacteremia Due to Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli*: A Post Hoc Analysis of Prospective Cohort Inhibitors in Bacteremia by ESBL-*E. coli*. *CID* 2012;54 15 January.
14. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum beta-lactamases producing microorganisms. *J Hosp Infect* 2009; 73: 345-54.
15. Vasquez G, et al. Risk factors for quinolone-resistant *Escherichia coli* urinary tract infections. *Inf Dis Clin Prac* 2009;17 (5): 309-313.
16. Paterson D. Extended-spectrum beta-lactamases: The European experience. *Current Opin Inf Dis* 2001; 14:697-701.
17. Giamarellou H. Multidrug resistance in gram negative bacteria that produce extended spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Micro Inf Dis* 2005;11(4):1-16.
18. García A et al. Bacteriemia por *Escherichia coli*: Factores predictivos de presencia de bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido e influencia de la resistencia en la mortalidad de los pacientes. *Med Clin (Barc)* 2011; 136 (2):56-60.
19. Rodriguez-Baño J et al. Impact of changes in CLSI and EUCAST breakpoints for susceptibility in bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamases producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Infect* 2011; 1-7.
20. Sauhuquillo-Arce J et al. Antimicrobial resistance in more than 100000 *Escherichia coli* isolates according to culture site and patient age, gender and location. *Antimicrob Agent and Chem* 2011; 3 (55) 1222-1228.
21. Navarro F et al. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc y Microbiol Clin* 2010; 28 (9): 638-45
22. Yague et al. Cepas de *Escherichia coli* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido: origen, características e incidencia en el sur de provincia de Alicante en el período 199-2003. *Enferm infecc Microbiol Clin* 2005;23 (2):76-9