

# Factores de riesgo asociados al aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE causantes de infecciones urinarias de origen comunitario en la Fundación Hospital Universitario Metropolitano (FHUM). Enero 2014 – enero 2015

## Risk factors associated with the isolation of enterobacteria producing ESBL causing urinary tract infections of community origin at the Fundación Hospital Universitario Metropolitano (FHUM). January 2014 - January 2015

Abraham Katime Zúñiga<sup>1</sup>, Juana Escorcía Julio<sup>2</sup>, Brenda Martínez Ortega<sup>3</sup>

<sup>1</sup>MD Internista Infectólogo, docente del posgrado de medicina interna. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

<sup>2</sup>Bacterióloga. Departamento Microbiología de la Fundación Hospital Universitario Metropolitano. Barranquilla, Colombia

<sup>3</sup>MD Residente III año del posgrado de Medicina Interna. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

### Resumen

**Introducción:** la infección del tracto urinario es una de las infecciones más comúnmente diagnosticada, tanto en el paciente adulto hospitalizado y de la comunidad.

**Objetivo:** determinar los factores de riesgo asociados al aislamiento de entero bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido causantes de Infecciones urinarias de origen comunitario que consultan a la FHUM.

**Materiales y métodos:** estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, en pacientes mayores de 18 años de edad, que consultan a la FHUM con sintomatología de infección de vías urinarias que amerite hospitalización y confirmación por urocultivo positivo.

**Resultados:** mayor prevalencia en el sexo femenino con el 65%, se encontró que entre 18 y 49 años, hubo 17 (20%) y 66 pacientes mayores de 50 años (80%). Las enterobacterias BLEE de mayor presencia en los aislamientos fueron: *Escherichia coli* (78%), *Klebsiella pneumoniae* (17%), *Klebsiella oxytoca* (4%) y *Proteus mirabilis* (1%). El perfil de susceptibilidad mostró tasas de resistencia más elevadas para betalactámicos, especialmente amoxicilina y ampicilina, igualmente para cefalosporina de primera generación, seguido de fluoroquinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol, siendo las más bajas para la nitrofurantoina y piperacilina-tazobactam.

**Conclusión:** los factores de riesgo asociados al aislamiento de enterobacterias BLEE fueron la hipertensión arterial (46%), diabetes mellitus tipo 2 (40%) e infecciones de vías urinarias recurrentes (35%). Entre los signos y síntomas, la disuria fue en 54 pacientes (65%), dolor abdominal (49%) y fiebre (45%), más frecuente en mujeres, en edades superiores a 50 años.

**Palabras clave:** infecciones urinarias, betalactamasas, espectro extendido.

### Abstract

**Introduction:** Urinary tract infection is one of the most commonly diagnosed infections, both in the hospitalized adult patient and in the community.

**Objective:** To determine the risk factors associated with the isolation of Enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamase causing urinary tract infections of Community origin FHUM.

**Materials and methods:** Observational, descriptive and retrospective study in patients over 18 years of age, who consult the FHUM with symptoms of urinary tract infection warranting hospitalization and confirmation by positive urine culture.

**Results:** Increased prevalence in females with 65% in the data by age, found that between 18 and 49 years were 17 (20%) and 66 patients older than 50 years (80%). ESBLs greater presence in Enterobacteriaceae isolates were *Escherichia coli* (78%), *Klebsiella pneumoniae* (17%), *Klebsiella oxytoca* (4%) and *Proteus mirabilis* (1%). The susceptibility profile showed higher rates of ampicillin resistance to beta-lactams, especially amoxicillin and also for first

Correspondencia:

Abraham Katime Zúñiga. Calle 76 No. 42 - 78. Barranquilla, Colombia

Tel: 009+57 + 5 (código de área) +3697021

abramuck71@yahoo.com

Recibido: 04/04/16; aceptado: 18/05/16

generation cephalosporin, followed by trimethoprim-sulfamethoxazole and fluoroquinolones, being the lowest for piperacillin-tazobactam and nitrofurantoin.

**Conclusion:** Risk factors associated with the isolation of Enterobacteriaceae ESBL most often were hypertension (46%), type 2 diabetes mellitus (40%) and recurrent Urinary Tract Infections (35%). Signs and symptoms, the most frequent was dysuria in 54 patients (65%), abdominal pain (49%) and fever (45%), being more frequent in women and above 50 years of age.

**Key words:** urinary tract infections, betalactamases, extended spectrum.

### Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones más comúnmente diagnosticada, tanto en el paciente adulto hospitalizado y de la comunidad. Representa después de las infecciones de vías respiratorias la segunda patología infecciosa. (1) Surge con mayor frecuencia en mujeres que en varones, el 50 a 80% de las mujeres en la población general se contagia de una Infección Urinaria como mínimo, durante su vida. (2) La mayoría de los hombres con infección de vías urinarias (IVU) tienen una anomalía anatómica o funcional de las vías urinarias, más comúnmente obstrucción urinaria secundaria a la hipertrofia prostática. (3)

La definición de ITU sintomática en los adultos mayores en general, requiere la presencia de síntomas genitourinarios localizadas, inflamación del tracto urinario, como lo demuestra piuria, (más de 10 leucocitos/mm<sup>3</sup> por campo de alta potencia HPF) además de bacteriuria (presencia de patógeno urinario mayor a 10<sup>5</sup> unidades formadoras de colonia UFC/ml). (4)

La infección urinaria puede ser asintomática (infección subclínica) o sintomática. Por lo anterior comprende diversas situaciones clínicas: Bacteriuria asintomática, cistitis, prostatitis y pielonefritis. (5)

Los microorganismos patógenos que causan ITU generalmente son bacilos gram negativos (enterobacterias) que migraron a las vías urinarias. (5)

La pielonefritis aguda involucra el tracto urinario superior y por lo general de asocia con síntomas sistémicos, que se caracteriza por fiebre, escalofríos, náuseas y dolor en el costado, los pacientes a menudo tienen síntomas de la cistitis aguda (disuria, frecuencia y urgencia), algunos pacientes describen un dolor asociado con la pielonefritis en lugares atípicos, como la región epigástrica o cuadrantes del abdomen superior derecho o izquierdo, la fiebre es común. (5)

La *E.coli* es el patógeno más frecuentemente aislado a partir de cultivos urinarios tanto en la comunidad como en el paciente institucionalizado. Varios estudios en mujeres postmenopáusicas residentes en la comunidad han encontrado que la *E.coli* constituye el aislado urinario más frecuente, representando el 75% y el 82% de las infecciones urinarias en esta población. Otros organismos comunes incluyen *Klebsiella spp*, *Proteus spp* y *Enterococo*.(6)

Las betalactamasas de espectro extendido, también llamadas betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) son enzimas producidas por bacilos gram negativos fundamentalmente enterobacterias, como la *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae*; capaces de hidrolizar el anillo betalactámico inactivando los antibióticos y causando resistencia a penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación, oximinocefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y monobactámicos (aztreonam) pero no a cefamicinas (cefoxitina) ni a carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem), siendo inhibidas por el ácido clavulánico.

Los genes que las codifican se encuentran en elementos móviles que facilitan su diseminación y con frecuencia desarrollan resistencia cruzada a otros grupos de antibióticos como aminoglucósidos, cotrimoxazol y fluoroquinolonas, lo cual limita de forma crítica las opciones terapéuticas y aumenta el riesgo de fracaso terapéutico. (7)

En los últimos años la *E.coli* ha experimentado importantes cambios encontrándose un aumento de infecciones por cepas de éstos microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario. (7)

Los estudios de vigilancia epidemiológica realizados mundialmente evidencian una importante dispersión de las enterobacterias productoras de BLEE, esto se ha convertido en un problema creciente, lo cual plantea importantes retos terapéuticos. Estas infecciones representan una mayor mortalidad, aumentan la duración del tiempo de hospitalización e incrementan los costos hospitalarios.

El conocimiento de los factores de riesgo asociados a este fenómeno de resistencia permite el inicio del tratamiento antimicrobiano empírico pertinente y la instauración de las medidas de control oportunas.

Por lo tanto, con este estudio se pretendió identificar los patrones de resistencia de los microorganismos causantes de infección urinaria de origen comunitario y, con base en los factores de riesgo asociados permitir

la elección de un tratamiento empírico apropiado, con el fin de lograr la disminución de la morbimortalidad de los pacientes en la institución.

### Materiales y métodos

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en pacientes mayores de 18 años de edad, que consultan a la Fundación Hospital Universitario Metropolitano con sintomatología de infección de vías urinarias que ameritaron hospitalización y confirmación por urocultivo con conteo significativo de enterobacterias mayor de  $10^5$  UFC/ml en el periodo comprendido desde enero de 2014 a enero de 2015.

Se evaluaron 83 urocultivos positivos procedentes del laboratorio microbiológico de FHUM del periodo enero de 2014 a enero de 2015.

Criterios de inclusión:

- Adultos mayores de 18 años con cuadro clínico de infección de vías urinarias que ameritaron hospitalización y confirmación por urocultivo con conteo significativo de enterobacterias mayor de  $10^5$  UFC/ml.
- Hallazgo de infección urinaria causada por este grupo de enterobacterias.
- Pacientes con inicio de síntomas antes del ingreso al hospital o hasta 48 horas del mismo.

Criterios de exclusión:

- Urocultivos positivos con aislamientos de microorganismos diferentes a estas enterobacterias.
- Pacientes con sonda vesical permanente.
- Pacientes con criterios para infección urinaria nosocomial.

Se evaluaron los datos recogidos de los urocultivos positivos y se analizaron sus historias clínicas, la frecuencia de aislamientos y el comportamiento epidemiológico, para determinar los diferentes factores de riesgo, caracterización clínica y patrones de sensibilidad y resistencia a los grupos de antibióticos. La información se procesó en una base de datos y se utilizó el programa de Excel versión 2010 para realizar el análisis estadístico de las variables en consideración.

### Resultados

La enterobacteria BLEE de mayor presencia en los aislamientos fue la *E.coli* en 65 pacientes. (Tabla 1).

En la población de urocultivos objeto de estudio, se detectaron los 4 tipos de BLEE, siendo la *E.coli* la de mayor frecuencia relativa (78%). (Tabla 2)

**Tabla 1.** Distribución de BLEE aisladas en FHUM

Período (Mes)	Microorganismo BLEE				Total Pacientes
	E. Coli	Klebsiella Pneumoniae	Klebsiella Oxytoca	Proteus Mirabilis	
Ene-14	5				5
Feb-14	3	2			5
Mar-14	3	1			4
Abr-14	7	1			8
May-14	5		2		7
Jun-14	8				8
Jul-14	4	2			6
Ago-14	6				6
Sep-14	8	1	1		10
Oct-14	2	1			3
Nov-14	2	4			6
Dic-14	4	2		1	7
Ene-15	8				8
<b>Total</b>	<b>65</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>83</b>

Fuente: Archivos del Laboratorio de Microbiología de la FHUM

**Tabla 2.** Frecuencia relativa de BLEE

Microorganismo BLEE/mes	Frecuencia Relativa	Porcentaje %
<i>Escherichia coli</i>	65	78%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	17%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	4%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1%
<b>Total Pacientes</b>	<b>83</b>	<b>100%</b>

Fuente: Tabla 1

Los pacientes de sexo femenino constituyen el 65% de la población con un total de 54 pacientes, mientras que los del sexo masculino fueron 29 correspondientes al 35%. Al ordenar los datos por rangos de edad, se encontró que entre 18 y 49 años hubo 17 (20%) y 66 pacientes mayores de 50 años (80%). (Tabla 3).

**Tabla 3.** Distribución por género y edad

Género/Edad	Mayor de 50	Menor de 50	Total
Mujer	41	13	54
Hombre	25	4	29
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>17</b>	<b>83</b>

Fuente: Archivo de historias clínicas de la FHUM

La hipertensión arterial fue la patología de base con mayor frecuencia (46%), seguida de diabetes mellitus tipo 2 y de Infecciones de vías urinarias en el último año. (Tabla 4)

**Tabla 4.** Comorbilidades encontradas

Comorbilidad	N° de Pacientes	Porcentaje
*HTA	38	46%
**DM 2	33	40%
***ICC	14	17%
****ERC	18	22%
*****EPOC	16	19%
*****IVU Recurrent	29	35%
ERC Obstruktiva	24	29%
*****ECV	9	11%
Esteroides	7	8%
Otras	28	34%

**Fuente:** Archivo de historias clínicas de la FHUM

\*HTA: hipertensión arterial, \*\*DM: diabetes mellitus, \*\*\*ICC: insuficiencia cardíaca congestiva, \*\*\*\* E RC: Enfermedad renal crónica, \*\*\*\*\* EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, \*\*\*\*\*IVU: infección vías urinarias, \*\*\*\*\*ECV: enfermedad crónica vascular

El perfil de susceptibilidad mostró tasas de resistencia más elevadas para el grupo de agentes betalactámicos, especialmente amoxicilina y ampicilina, igualmente para cefalosporina de primera generación, seguido de fluoroquinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol, siendo las más bajas para la nitrofurantoina y piperacilina-tazobactam. (Tabla 5).

**Tabla 5.** Distribución porcentual del perfil de sensibilidad

Antibiótico	Número	% S	% I	% R
Amikacina	83	96%	2%	1%
Amoxicilina - Clavulanato	83	0	0	100%
Ampicilina -Sulbactam	83	0	0	100%
Ampicilina	83	0	0	100%
Cefazolina	83	0	0	100%
Cefepime	83	1%	0	99%
Cefoxitin	83	88%	10%	2%
Ceftriaxona	83	0	0	100%
Cefuroxima	83	0	0	100%
Ciprofloxacina	83	2	0	100%
Ertapenem	83	100%	0	100%
Gentamicina	83	14%	2%	100%
Imipenem	83	100%	0	100%
Levofloxacina	83	4%	1%	100%
Meropenem	83	100%	0	100%
Nitrofurantoina	83	28%	6%	66%
Piperacilina tazobactam	83	47%	4%	49%
Tigeciclina	83	93%	7%	100%
Trimetoprim sulfametoxazol	83	18%	6%	76%

**Fuente:** Archivo del Laboratorio de Microbiología de la FHUM

## Discusión

En el presente estudio se encontró que la ITU es más frecuente en mujeres, así como también lo soporta uno de las investigaciones más recientes llevada a cabo por las clínicas de Norteamérica, "Infecciones del tracto urinario en una población especial", en marzo de 2014.

Al revisar los factores de riesgo para ITU para enterobacterias productoras de BLEE se identificaron con alta frecuencia pacientes con patología cardiovascular como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, falla cardíaca y enfermedad renal crónica. El antecedente de infección urinaria previa se presentó en un 35%.

Los síntomas más frecuentes fueron disuria y dolor abdominal, observándose que en pacientes ancianos, deterioro neurológico dado por confusión y/o desorientación.

El microorganismo aislado con mayor frecuencia fue la *E.coli*, en 65 pacientes, representando el 78% de los aislamientos, con elevada presencia en adultos mayores de 50 años, con menor frecuencia se aislaron la *Klebsiella pneumoniae* en un 17%, seguido de *Klebsiella oxytoca* y *Proteus mirabilis* en un 3% y 1%, respectivamente.

En los últimos años se ha encontrado un aumento y una importante dispersión de las enterobacterias productoras de BLEE y cada vez es más frecuente su presencia fuera del ámbito hospitalario, lo cual plantea importantes retos terapéuticos; pues, esto representa una mayor mortalidad, incremento de la duración del tiempo de hospitalización y elevación de los costos hospitalarios.

El creciente aumento de la *E.coli* BLEE, como lo demuestra el estudio realizado por Sabaté y cols en Barcelona – España, en el período 1994 – 1996 se encontraron 0,14% y 0,17% de cepas procedentes de BLEE y, posteriormente se encontraron resultados más elevados a través de una investigación desarrollada por el Centro de Estudio de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica en el 2000, donde en 40 hospitales españoles se aisló BLEE con una prevalencia que alcanzaba el 2,4%.

Rodríguez – Baño y cols han estudiado ampliamente esta patología en España y describen tasas de 2,2 casos por cien mil habitantes en Sevilla (4,8%) y recientemente el estudio publicado por Ruppé y cols en Cambodia, en donde 37,7% de las *E.coli* causantes de ITU de origen comunitario eran cepas resistentes a cefalosporina de tercera generación.

La resistencia a fluoroquinolonas y trimetoprim sulfametoxazol sigue siendo alta y por lo tanto no se consideran terapia de primera elección para uso empírico.

Lo anterior, hace que las guías de manejo de ITU para nuestro medio no puedan recomendar estos antibióticos como primera elección a diferencia de publicaciones internacionales que sí lo hacen, pues en otros lugares las tasas de resistencia son mucho más bajas.

Diversos trabajos publicados por Ben-Ami, Pitout y Rodríguez-Baño han demostrado que los principales factores asociados a la presencia en la comunidad de este tipo de microorganismos es el sexo masculino, tienen más de 65 años, ser diabético, haber recibido cualquier antimicrobiano en los últimos 90 días y el uso de cefalosporinas en el mismo período de tiempo.

Los pacientes infectados por enterobacterias productoras de BLEE en el presente estudio eran mayores de 50 años en su mayoría, con presencia de diabetes en 33 pacientes, correspondiente a un 40% de la población, uso de antibióticos previos en un 45% con mayor uso de cefalosporina de primera generación (17%).

Este estudio demuestra que el impacto de las BLEE fuera del ámbito hospitalario no es inferior al de este entorno frente a la situación a nivel mundial. Ho PL y cols describieron una prevalencia de 7.3 de enterobacterias productoras de BLEE de origen comunitario en China entre 800 aislamientos.

Otro estudio realizado en Brasil entre los años 2000 y 2002 por Minarini y cols encontraron una prevalencia de 1.48% (22 y 1481 aislamientos de orina), de los microorganismos identificados 7 (32%) eran *E.coli*; así mismo, Pallecchi y colaboradores determinaron una prevalencia de 1.7% en 2005 mediante un análisis de la presencia de portadores fecales de BLEE en niños de escasos recursos en Perú y Bolivia.

Es de resaltar como limitante de este estudio, la variable de antibioticoterapia previa, encontrándose 37 historias clínicas que no registran el uso previo de antibióticos (45%), lo cual no permitió evaluar completamente esta variable, por lo que se recomienda diligenciar este tipo de información en las historias clínicas, que con seguridad será de gran utilidad para futuros grupos de investigación.

Dentro de las medidas de prevención para evitar un aumento de enterobacterias productoras de BLEE de origen comunitario, se consideran el lavado de manos en la población general y el personal de salud, frenar el consumo de antibióticos de forma inapropiada, limitar

el consumo de fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación, además de la aplicación de las guías de manejo de IVU basadas en la evidencia de estudios nacionales e internacionales.

## Referencias

1. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases 8th Edition. Elsevier Saunders.2015.
2. Rowe T, Juthani-Mehta M. Diagnosis and Management of Urinary Tract Infection in Older Adults. MD. Infect Dis Clin North Am2014; 28(1):75-89. DOI: 10.1016/j.idc.2013.10.004
3. Foxman Betsy. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. Infect Dis Clin North Am2014;28(1):1-13. DOI: 10.1016/j.idc.2013.09.003
4. Rowe TA, Juthani-Mehta M. Diagnosis and Management of urinary tract infection in older adults. Infect Dis Clin North Am2014;20(1):75-89. DOI: 10.1016/j.idc.2013.10.004
5. Stapleton, Ann E. MD. Urinary tract infection pathogenesis: host factors. Infect Dis Clin North Am2014;28(1):149-59. DOI: 10.1016/j.idc.2013.10.006.
6. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;28(9):638-645. DOI:10.1016/j.eimc.2010.05.002
7. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES et al. A Multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. Clin Infect Dis 2009 49(5):682-90. DOI: 10.1086/604713.
8. Esparzaa G, Ariza B, Bedoya A, Bustos I, Castañeda C, De la Cadena E y cols. Estrategias para la implementación y reporte de los puntos de corte CLSI vigentes y pruebas fenotípicas confirmatorias para BLEE y carbapenemasas en bacilos Gram negativos en laboratorios clínicos de Colombia. Infectio. 2013;17(2):80-9. DOI:org/10.1016/S0123-9392(13)70167-X
9. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(7):524-534. DOI:10.1016/j.eimc.2011.03.011

10. Miranda M. *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia. Sanid. Mil. 2013; 69(4):244-8. DOI:org/10.4321/S1887-85712013000400003
11. Geerlings SE, Beerepoot, MD, Prins JM. Prevention of recurrent urinary tract infections in women antimicrobial and nonantimicrobial Strategies. Infect Dis Clin North Am 2014; 28(1):135-47. DOI: 10.1016/j.idc.2013.10.001
12. Ho PL., WN Winnie, S. Poon, Loke SL, Marianne ST, Chow KH et al. Community emergence of CTX-M type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase among urinary *Escherichia coli* from women. J Antimicrob Chemother 2007;60(1):140-4. DOI:org/10.1093/jac/dkm144
13. Impacto pronóstico de las betalactamasas de espectro extendido. Prognostic. Rev Clin Esp 2011;211(3): 139-41. DOI: 10.1016/j.rce.2010.12.002
14. GUPTA K, Bhadelia N. Management of urinary tract infections from multidrug-resistant organisms. Infect Dis Clin North Am 2014;28(1):49-59. DOI: 10.1016/j.idc.2013.10.002
15. Nicolle LE. Urinary tract infections in special population: diabetes, renal transplant, HIV infection, and spinal cord injury. . Infect Dis Clin North Am 2014;28(1):91-104. DOI: 10.1016/j.idc.2013.09.006
16. Minarini LA, Gales AC, Palazzo IC, Darini AL. Prevalence of community-occurring extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in Brazil. Curr Microbiol 2007;54(5):335-41. DOI: 10.1007/s00284-006-0307-z
17. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis 2008; 8(3):159-66. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70041-0.
18. Pallecchi L, Riccobono E, Mantella A, Bartalesi F, Sennati S, Gamboa H et al. High Prevalence of qnr Genes in Commensal Enterobacteria from Healthy Children in Peru and Bolivia. Antimicrob Agents Chemother 2009;53(6):2632-5. DOI: 10.1128/AAC.01722-08