



ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia de bacterias aisladas con resistencia antibiótica extendida en los cultivos de orina durante 8 años en un hospital de segundo nivel en México



A.J. Chavolla-Canal^{a,*}, M.G. Gonzalez-Mercado^b y Ó.A. Ruiz-Larios^c

^a Servicio de Urología, Hospital General Regional 46 del IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

^b División de Biotecnología y Salud, Tecnológico de Monterrey, Guadalajara, Jalisco, México

^c Servicio de Urología, Hospital General Regional 46 del IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 17 de diciembre de 2015; aceptado el 18 de abril de 2016

Disponible en Internet el 25 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Cultivo de orina;
Resistencia bacteriana extendida;
Pseudomonas aeruginosa

Resumen

Introducción: Las infecciones de vías urinarias ocasionadas por organismos con resistencia bacteriana extendida se han convertido en un problema importante de salud de difícil manejo, que requiere de nuestra atención por su notable incremento en los últimos años. Las infecciones de vías urinarias son el grupo de infecciones bacterianas más frecuentes y *Escherichia coli* sigue siendo el agente causal más frecuente, con unas implicaciones económicas muy importantes. En México ocupa el tercer lugar de causa de enfermedad y hay poca información de resistencia bacteriana extendida. Este trabajo pretende brindar evidencia de la situación actual sobre resistencia bacteriana extendida en urocultivos en nuestra región.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo con los urocultivos desde 2007 hasta inicios del 2015. Se realizó análisis estadístico de la información y se evidenció con gráficas circulares y de dispersión.

Resultados: De 8,164 cultivos de orina, se filtró por resistencia completa en el antibiograma y encontramos 44 bacterias con resistencia extendida (0.53%). La más frecuente fue *Pseudomonas aeruginosa* en 38 casos (86.36% de las bacterias resistentes), seguida de *Acinetobacter baumannii* con 3 (6.81%). Se filtró la información por años y se encontró que este tipo de superbacterias ha incrementado su presencia en la vía urinaria en los últimos años.

Conclusión: Las bacterias con resistencia extendida son un problema de salud serio, y es necesario conocer su epidemiología en nuestra región. Su alarmante incremento en los últimos años por un probable uso inadecuado de antibióticos nos obliga a conocer las opciones terapéuticas con las que podemos hacerles frente y la necesidad de nuevos antibióticos.

© 2016 Sociedad Mexicana de Urología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/s/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Teléfono: +044 331 405 56 54; +33 36 28 48 26.

Correo electrónico: radiohead.56@hotmail.com (A.J. Chavolla-Canal).

KEYWORDS

Urine culture;
Extensively
drug-resistant
bacteria;
*Pseudomonas
aeruginosa*

Prevalence of extensively drug-resistant bacteria isolated in urine cultures over an 8-year period at a secondary care hospital in Mexico

Abstract

Introduction: Urinary tract infections caused by organisms that are extensively drug-resistant has become an important and difficult-to-manage health problem that requires our attention, given its notable increase in recent years. Urinary tract infections are the most frequent group of bacterial infections, with *Escherichia coli* continuing to be the most common causative agent, and they have very significant economic implications. Urinary tract infections are the third cause of notifiable disease in Mexico and there is very little information on extensively drug-resistant bacteria.

Aim: The aim of this study was to provide evidence on the current situation of extensively drug-resistant bacteria in urine cultures in our region.

Materials and methods: A retrospective study was conducted on urine cultures from 2007 to the first quarter of 2015. A statistical analysis of the information was carried out utilizing circle and dispersion graphs.

Results: From the database, we filtered 8,164 urine cultures by complete resistance results in the antibiogram and found 44 extensively drug-resistant bacteria (0.53%). The most frequent was *Pseudomonas aeruginosa* in 38 cases (86.36% of the drug-resistant bacteria), followed by *Acinetobacter baumannii* in 3 cases (6.81%). The information was filtered by year and we found that the presence of these types of super bacteria has increased in the urinary tract over the last few years.

Conclusion: Extensively drug-resistant bacteria are a serious health problem and it is necessary to know their epidemiology in our region. Their alarming increase in recent years, most likely due to inadequate antibiotic use, makes it essential for us to be aware of the therapeutic options with which we can control these bacteria, as well as highlighting the need for new antibiotics.

© 2016 Sociedad Mexicana de Urología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las infecciones de vías urinarias es el grupo de infecciones bacterianas más frecuentes, responsables de 7 a 8 millones de consultas, un millón de valoraciones en urgencias y 100,000 hospitalizaciones al año en Estados Unidos. Se estima además que son responsables del 38% de las infecciones intrahospitalarias y del 80% de las relacionadas con la sonda transuretral. El 95% son monobacterianas, *Escherichia coli* (*E. coli*) sigue siendo la bacteria más frecuentemente aislada, con un 85% de cultivos extrahospitalarios y un 50% de intrahospitalarios^{1,2}.

En México, las infecciones de la vía urinaria son la tercera causa nacional de enfermedad notificable en el 2014³. Los agentes etiológicos más frecuentemente identificados son *E. coli*, *Klebsiella*, estafilococos, enterobacterias, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) y especies de enterococos.

El incremento de las bacterias que producen infecciones multirresistentes de la vía urinaria ha sido alarmante. Se define como multirresistencia a la desarrollada a un antibiótico en 3 o más categorías distintas^{4,5}. Encontramos a *P. aeruginosa* que es una de las bacterias que más frecuentemente tiene capacidad de ser multirresistente y recientemente se describe un fenómeno facultativo, la resistencia bacteriana extendida (RBE) o resistencia panfarmacológica⁶.

El objetivo de este estudio es evidenciar la frecuencia de estas bacterias con capacidad de RBE debido a las implicaciones de salud que esto implica por la alta mortalidad de la *P. aeruginosa* multirresistente.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de los antibiogramas de urocultivos del hospital general regional número 46 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del estado de Jalisco, del periodo 2007-2015.

Una cuenta mayor de 10⁵ unidades formadoras de colonia fue indicativa de bacteriuria significativa; el crecimiento de más de 2 microorganismos fue considerado muestra contaminada¹. Las muestras fueron recolectadas y procesadas según las normas de Clinical Laboratory Standards Institute. Los microorganismos fueron encontrados en el antibiograma como susceptibles, intermedios o resistentes según las recomendaciones del Clinical Laboratory Standards Institute. La susceptibilidad y resistencia fueron analizadas con la técnica de Kirby-Bauer y con las recomendaciones de las guías de la Organización Mundial de la Salud para el análisis del antibiograma⁷.

Se define como multirresistencia bacteriana (MRB) a la cualidad de aquellas bacterias que son resistentes a por lo menos un antibiótico en 3 o más categorías⁴, así como RBE

o panfarmacológica a las bacterias resistentes a todos los antibióticos del antibiograma ordinario⁶.

Para considerar MRB a *P. aeruginosa* se definió como aquella resistente a carbapenémicos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos^{8,9}.

Los antibióticos utilizados para el antibiograma fueron: amikacina, ampicilina/sulbactam, aztreonam, cefalotina, cefepime, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, gentamicina, imipenem, levofloxacino, meropenem, piperacilina/tazobactam, tetraciclina, tobramicina y trimetoprim/sulfametoxazol.

Se realizó una captura de información en Excel desde el 2007 hasta el primer cuatrimestre del 2015, y se confeccionó una base de datos con capacidad de filtrar la información por variables, lo que permitió obtener datos estadísticos de las bacterias con RBE en la línea de tiempo estudiada del hospital donde se realizó el estudio.

Se realizó un análisis descriptivo con las frecuencias de los datos obtenidos y se utilizaron gráficos circulares y de dispersión para evidenciar los resultados.

Resultados

Se identificaron 21,954 cultivos de cualquier origen de la base de datos madre, y se obtuvieron 8,164 cultivos de orina, lo que constituye el 37.18% de los cultivos solicitados en el hospital desde 2007 hasta 2015.

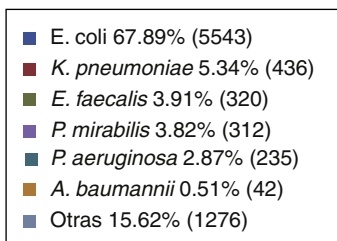
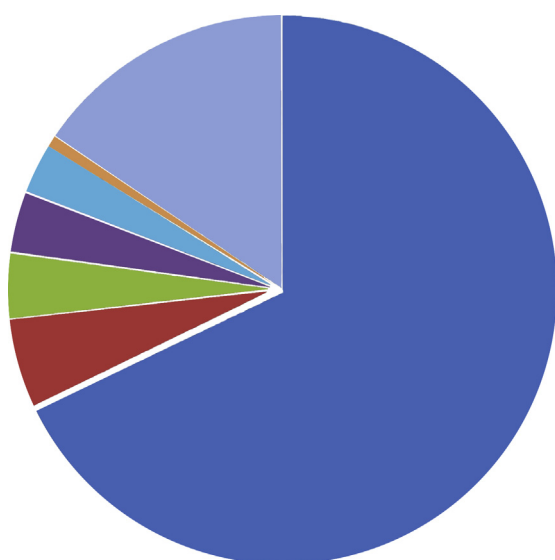


Figura 1 Microorganismos más frecuentes en urocultivos, donde podemos ver que *E. coli* es la bacteria más frecuentemente aislada, seguida de *Klebsiella* y *Enterococo*.

E. coli fue el microorganismo más frecuentemente identificado en los cultivos de orina con 5,543 cultivos (67.89%) seguido por *Klebsiella pneumoniae* con 436 cultivos (5.34%), *Enterococo faecalis* 320 (3.91%), *Proteus mirabilis* 312 (3.82%), *P. aeruginosa* 235 (2.87%) y *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) 42 (0.51%), entre otras menos frecuentes (fig. 1).

Al seleccionar los casos por resistencia bacteriana, se encontró que del 2007 al 2015 se aislaron 44 bacterias con RBE, que es el 0.53% de las bacterias aisladas en los cultivos de orina. De estas, la bacteria más frecuentemente aislada fue *P. aeruginosa* en 38 cultivos, que son el 86.3% de las bacterias con RBE, seguida por *A. baumannii* con 3 (6.81%); además, se aisló *Providencia stuartii*, *Escherichia fergusonii* y *Enterobacter cloacae* en un cultivo cada una (2.27%) (fig. 2).

De todos los cultivos en que se aisló *P. aeruginosa* (235), el 16.17% tienen RBE y de los 42 cultivos aislados con *A. baumannii*, el 7.14% tienen RBE.

Se analizó también el comportamiento en la línea de tiempo estudiada. Destacamos que en el 2007 no se aislaron bacterias con RBE; en el 2008 hubo un caso; en 2009, 3 casos; en 2010, un caso; en 2011, 3 casos; en 2012, otros 3; en 2013, 13 casos; en 2014, 15 casos y en el primer cuatrimestre del 2015, 5 (fig. 3). Dicha tendencia también se apreció para *P. aeruginosa* por separado (fig. 4).

Del total de bacterias con RBE, 12 fueron obtenidas de muestras extrahospitalarias y 32 de muestras intrahos-

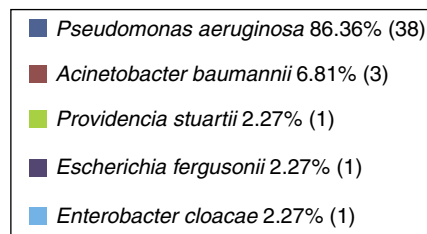
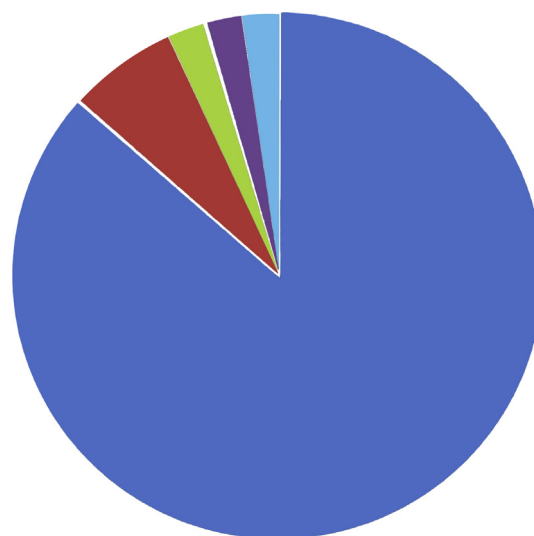


Figura 2 Microorganismos más frecuentemente aislados con resistencia bacteriana extendida. *Pseudomonas aeruginosa* es la más frecuente con resistencia extendida, seguida de *Acinetobacter baumannii*.

pitalarias. De las muestras externas, 10 corresponden a *P. aeruginosa*, una a *Providencia stuartii* y una a *Escherichia fergusonii*. De las muestras intrahospitalarias, 28 corresponden a *P. aeruginosa*, 3 a *A. baumannii* y una a *Enterobacter cloacae*.

P. aeruginosa se encontró en 1,290 de los 21,954 cultivos de cualquier secreción (5.87%); se filtró en la herramienta de Excel por multirresistencia en cultivos de cualquier secreción, y se encontraron 285 (1.29%). *P. aeruginosa* fue MRB en el 22.09% de todos los cultivos donde se aisló.

En cuanto a los cultivos de orina, se aisló *P. aeruginosa* en 235 cultivos, de los cuales 77 (32.76%) resultaron MRB; de ellos, 50 de las muestras provinieron de pacientes hospitalizados (64.93%) y 27 de pacientes externos (35.06%).

Se analizó el comportamiento en el tiempo estudiado de *P. aeruginosa* y se encontró que del 2007 al 2008 no se reportaron bacterias con MRB, en el 2009, un caso; en 2010, un caso; en 2011, 3; en 2012, 3 casos; en 2013, 23 casos; en 2014, 37 y en el primer cuatrimestre de 2015 14 casos (fig. 4).

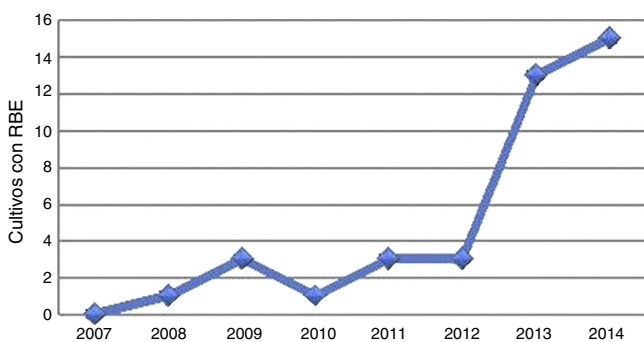


Figura 3 Comportamiento de los microorganismos con resistencia bacteriana extendida en la línea de tiempo estudiada. La línea vertical indica el número de bacterias aisladas con resistencia extendida y la línea horizontal los años estudiados. RBE: resistencia bacteriana extendida.

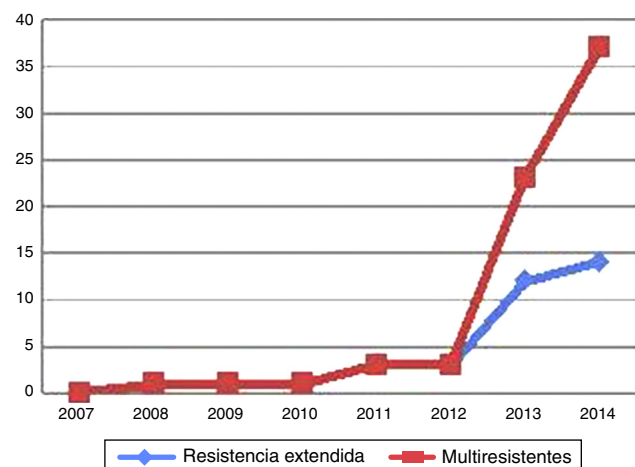


Figura 4 Comportamiento de *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia bacteriana extendida y multiresistente en el periodo de estudio.

Azul: resistencia bacteriana extendida; Rojo: multiresistencia. La línea vertical indica el número de urocultivos con *P. aeruginosa* aisladas con resistencia extendida así como multiresistencia, y la horizontal los años estudiados.

Discusión

Las infecciones de vías urinarias son un problema serio de salud. En nuestra institución, los cultivos de orina fueron el 37.18% de todos los cultivos solicitados en la línea de tiempo estudiada y se encontró que *E. coli* es el agente causal más frecuentemente aislado en los cultivos, lo cual concuerda con la bibliografía mundial¹⁻⁹. La frecuencia de bacterias con RBE del 0.54% de todos los cultivos de orina es muy importante, ya que nos enfrentamos a bacterias con facultades adaptativas de supervivencia que amenazan la salud. Estos mecanismos ya han sido descritos para bacterias como *P. aeruginosa*, como la transferencia de plásmidos, la producción de biopelículas, la expresión de pili tipo IV, la producción metalo-beta-lactamasas, la alteración de la producción de proteínas fijadoras de penicilina, la mutación de ADN-girasa, las bombas de expulsión activa y la falta de permeabilidad en la porina, entre otras^{3,10}.

Los factores de riesgo identificados para crear cepas de *P. aeruginosa* multirresistente son pacientes hospitalizados expuestos a múltiples antibióticos, pacientes inmunosuprimidos y pacientes en terapia intensiva^{3,11}. En nuestro estudio, el 64.93% de las *P. aeruginosa* con MRB fueron aisladas en el medio intrahospitalario; de las bacterias con RBE, fueron aisladas un 72.72% en el medio intrahospitalario, por lo que creemos que si la multirresistencia es un fenómeno mayormente favorecido por el medio hospitalario, es más evidente aún para la RBE.

Los datos reportados a nivel mundial sobre la MRB de *P. aeruginosa* van desde el 5.3% hasta el 39.9%²⁻⁵, aunque se han encontrado reportes de hasta el 63% de multirresistencia en México¹⁰. En este estudio encontramos que el 22.09% fueron multirresistentes, lo cual está *P. aeruginosa*, se encontró reportada en un 2.9% en un estudio en Portugal, en el que los cultivos provenían de diferentes secreciones⁵. En este estudio analizamos exclusivamente urocultivos y encontramos una RBE del 0.53%. De este porcentaje, *P. aeruginosa* era responsable del 0.46% de la RBE; además, reportamos otras bacterias que también desarrollaron este fenómeno facultativo. En un estudio en Italia, la bacteria *A. baumannii* fue identificada en el 0.52% de los cultivos con una MRB de hasta el 54%, con lo que concluyen que es una bacteria infrecuente, pero que es más propensa a ser multirresistente, inclusive más que *P. aeruginosa*, reportada en un 20% de MRB. En ese estudio no se analizó el fenómeno de RBE⁴.

En nuestro estudio, *A. baumannii* se aisló en el 0.51% de los cultivos de orina, y presentó un 7.14% de RBE de los cultivos donde fue aislada, comparada con *P. aeruginosa* que presentó un 16.17% de RBE. De esta manera, la *P. aeruginosa* se posiciona como la bacteria que más frecuentemente provoca RBE, seguida de *A. baumannii*. Se ha reportado que el fenómeno de RBM va en incremento y se identifica que la multirresistencia va en descenso⁵. Como podemos ver en la figura 4, se encuentran en un ascenso alarmante ambos fenómenos, por lo que la evolución de las bacterias en este estudio difiere en este aspecto de lo reportado.

En este trabajo podemos demostrar que el fenómeno de multirresistencia no ha sido reportado en nuestra región del país. Consideramos que estamos contribuyendo con estos datos importantes al estudio y comprensión de este fenómeno. Aunque no analizamos la mortalidad, se infiere que

es más alta que la reportada para infecciones multirresistentes, que puede llegar a ser tan alta como un 77%⁸. Las opciones terapéuticas empleadas y analizadas en caso de multirresistencia apuntan a la fosfomicina como una opción válida y vigente¹²⁻¹⁴, aunque se necesitarían ensayos clínicos con este antibiótico en casos de RBE.

No hay que perder de vista que tanto el 27.27% de los cultivos con RBE como el 35% de la MRB son de origen extrahospitalario, por lo que es un fenómeno evolutivo no restrictivo al nosocomio.

La RBM es un fenómeno poco estudiado, el cual suponemos que es un proceso evolutivo de las bacterias multirresistentes, que ya de por sí son un problema de salud pública alarmante. Estas bacterias evolucionadas resultan en un problema aún mayor al tener pocas opciones terapéuticas para su manejo.

Serán necesarios nuevos estudios en pacientes con este tipo de bacterias que analicen más variables como la edad, sexo, comorbilidades, el tipo de tratamiento, mortalidad, etc. Se abre un nuevo objetivo para análisis molecular de dichas bacterias para describir qué mecanismos facultativos han desarrollado.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Solorzano A, Jimenez P, Sampedro A, et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: A 7-year surveillance study. *Am J Infect Control.* 2014;42:1033-8.
2. Ankur T, Singh V, Bharadwaj M, et al. Isolation and antibacterial susceptibility testing of multi drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* causing urinary tract infections. *J Chem Pharm Res.* 2011;3(4):342-7.
3. Informe Epidemiológico de la Secretaría de Salud de México del 2014. Incidencia de infección de vías urinarias por grupos de edad. Estados Unidos Mexicanos 2014. Población general [consultado 20 Oct 2015]. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2012/ver_ejecutiva_2011.pdf
4. Aijaz Shah, Wasim S, Abdullah F. Antibiotic resistance pattern of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urine samples of urinary tract infections patients in Karachi, Pakistan. *Pak J Med Sci.* 2015;2:341-5.
5. De Francesco, Ravizzola G, Bonfanti C, et al. Prevalence of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in an Italian hospital. *J Infect Public Health.* 2013;6(3):179-85.
6. Pereira SG, Marques M, Pereira J, et al. Multidrug and extensive drug resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from a Portuguese central hospital: 10-yr survey. *Microb Drug Resist.* 2015;2:194-200.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute, Publication M-100-S22 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second information supplement. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
8. Tsutsui A, Suzuki S, Yamane K, et al. Genotypes and infection sites in an outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Hosp Infect.* 2011;78:317-22.
9. Sekiguchi J, Asagi T, Miyoshi-Akiyama T, Kasai A, Mizuguchi Y, Araake M, et al. Outbreaks of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in community hospital in Japan. *J Clin Microbiol.* 2007;45:979-89.
10. Ochoa S, López F, Escalona G, et al. Características patológicas de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, asociada a formación de biopelículas. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2013;70(2):138-50.
11. Yetkin G, Otlu B, Cicek A, et al. Clinical, microbiologic, and epidemiologic characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a University Hospital, Malatya, Turkey. *Am J Infect Control.* 2006;34:188-92.
12. Highlights of a Symposium at the Combined Meeting of the 25th International Congress of Chemotherapy and the 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Urinary tract infections and resistant bacteria. *Rev Urol.* 2007;9(2):78-80.
13. Grigoryan L, Trautner B, Gupta K. Diagnosis and Management of urinary tract infections in the outpatient setting. *JAMA.* 2014;312(16):1677-84.
14. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65 Suppl 3: 25-33.