

Resistencia antibacteriana de *Escherichia coli* aislada en orina en el Hospital General Puyo

(Antibacterial resistance of *Escherichia coli* isolated in urine at Puyo General Hospital)

Andrés Fernando Vinueza Veloz^{1*}, Ashley Dayana Mejía Barros², Erika Alejandra Romero Minaya², Ruddy Yecenia Socola Macas², Yadira Marisol Toro Toro³

1 Centro de Salud Mushullacta, Simón Bolívar, Pastaza, Ecuador

2 Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica Chimborazo, Riobamba, Chimborazo, Ecuador

3 Hospital General Puyo, Puyo, Pastaza, Ecuador

*Correspondencia: Dr. Andrés Fernando Vinueza Veloz, Centro de Salud Mushullacta, Simón Bolívar, Pastaza, Ecuador, correo electrónico: andresvinueza1992@gmail.com

Artículo recibido el 27.06.2019. Artículo aceptado el 07.10.2019

RESUMEN

Introducción: *Escherichia coli* es el agente causal más común de las infecciones del tracto urinario. El empleo de antibióticos constituye el pilar terapéutico de las ITU, el empleo racional de los antibióticos requiere el conocimiento de la resistencia antimicrobiana local de *Escherichia coli*. **Objetivo:** describir la resistencia antibacteriana de *Escherichia coli* aislada en urocultivos en el Hospital General Puyo durante el periodo enero – diciembre del 2017. **Métodos:** estudio descriptivo, observacional de corte transversal. Se analizaron 470 urocultivos con crecimiento de *Escherichia coli*, mediante el método de Bauer y Kirby se evaluaron ácido nalidíxico, ampicilina, amoxicilina más ácido clavulánico, ampicilina más sulbactam, amikacina, gentamicina, cefazolina, cefalotina, cefepime, cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima, ceftazidima, ceftaxina, imipenem, meropenem, ciprofloxacina, norfloxacina, trimetropim sulfametoxazol, fosfomicina y nitrofurantoina. **Resultados:** La resistencia antibacteriana de *Escherichia coli* frente a amoxicilina y ampicilina es del 85% y 81% respectivamente, en trimetropim/sulfametoxazol es del 61%, para fosfomicina del 12% y carbapenémicos el 0%. **Conclusiones:** La resistencia antibacteriana es alta frente a aminopenicilinas y sulfas y es baja frente a carbapenémicos y fosfomicina.

Palabras clave: *Escherichia coli*, farmacorresistencia microbiana, prueba de sensibilidad microbiana, infecciones urinarias

ABSTRACT

Introduction: *Escherichia coli* is the most common causative agent of urinary tract infections (UTI). The use of antibiotics constitutes the therapeutic pillar of UTIs, the rational and thorough use of antibiotics requires knowledge of the local antimicrobial resistance of *Escherichia coli*. **Objective:** To describe the antibacterial resistance of *Escherichia coli* isolated in urine cultures at the General Puyo Hospital during the period January - December 2017. **Methods:** Descriptive, observational cross-sectional study. In the analysis 470 urine cultures with growth of *Escherichia coli*, using the Bauer and Kirby method, nalidixic acid, ampicillin, amoxicillin plus clavulanic acid, ampicillin plus sulbactam, amikacin, gentamicin, cefazolin, cephalothin, cefepime, cefotaxime, ceftriaxone, ceftriaxone, ceftriaxone, ceftriaxone, ceftriaxone, ceftriaxone, ceftriaxone, imipenem, meropenem, ciprofloxacin, norfloxacin, trimetropim sulfamethoxazole, fosfomycin and nitrofurantoin. **Results:** *Escherichia coli* antibacterial resistance against amoxicillin and ampicillin is 85% and 81% respectively, in trimetropim/sulfamethoxazole is 61%, 12% for fosfomycin and 0% for carbapenemics. **Conclusions:** The antibacterial resistance is high against aminopenicillins and sulfas; it is low against carbapenems and fosfomycin.

Key words: *Escherichia coli*, microbial drug resistance, urine

1. Introducción

En condiciones de normalidad el tracto urinario es un campo estéril, la presencia de uropatógenos en esta zona y su posterior evacuación a través de la orina conlleva al establecimiento de bacteriuria que en el caso de acompañarse de sintomatología urinaria establece el diagnóstico de infección del tracto urinario (ITU).(1) La incidencia anual de ITU a nivel mundial se estima en 155 millones de casos al año.(2)

Por tratarse de una enfermedad de origen infeccioso el uso de antibacterianos constituye el pilar terapéutico en el tratamiento de la ITU.(3) Para ello es indispensable la identificación de los gérmenes causales más comunes; diversos estudios han determinado que *Escherichia coli* (*E. coli*) es el germen causal de más del 80% de los casos de ITU. (4,5)

E. coli es un bacilo gram negativo, anaerobio facultativo, móvil; pertenece a la familia Enterobacteriaceae, género *Escherichia*. Si bien *E. coli* es una bacteria comensal del tracto gastrointestinal ciertas cepas patógenas producen frecuentemente síndromes clínicos intestinales (gastroenteritis) y extraintestinales lo que incluye ITU. (6).

E. coli es capaz de establecer una ITU mediante vía hematógena y vía ascendente, esta última consiste en la colonización del tracto urinario a través de la uretra desde sitios contaminados con restos fecales como es el ano y la región perineal.(7,8)

La resistencia antimicrobiana (RA) es definida como la capacidad de una bacteria para sobrevivir a concentraciones de antibiótico que destruirían a otras bacterias de su misma especie. (9) Los mecanismos de RA de *E. coli* consisten en inactivación enzimática, modificación de la diana terapéutica y alteración de la permeabilidad bacteriana al antibiótico empleado.(10)

La RA es una propiedad inherente a todos los microorganismos y constituye uno de los aspectos sobre la cual se desarrolla la evolución bacteriana.(11) La RA se encuentra determinada por cambios genotípicos generados por variaciones ambientales (exposición antibiótica), lo que genera adaptación al nuevo ambiente y ase-

gura su posterior descendencia.(12)

Es posible determinar la RA mediante la ejecución de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, que indican cuán vulnerable es una especie bacteriana a un determinado antibiótico.(13) Son diversos los métodos empleados para la determinación de la RA (PCR, inmunocromatografía, microarrays) pero el método más ampliamente utilizado es el antibiograma disco – placa (técnica de Kirby & Bauer).(14) Este método es el recomendado por el consenso “Clinical and laboratory standard institute” (CLSI) al cual están suscritos los laboratorios clínicos ecuatorianos.(15,16)

En Ecuador, el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI) en el 2015 concluyó que la RA de *E. coli* frente a gentamicina es del 22%, para ampicilina el 68%, ciprofloxacino el 47% y nitrofurantoína con el 5.7%.(17) Si bien estos datos de RA son nacionales, ésta información no refleja la realidad de la RA en ciudades o regiones geográficas, hecho que cobra relevancia al conocer que la RA cambia según la región geográfica analizada.(18)

Al momento no existe información sobre la RA de *E. coli* aislada en orina en ningún centro hospitalario de la amazonía (bases de datos consultadas: PubMed, BVS, ResearchGate; keywords: *escherichia coli*, antibiotic resistance, Ecuador, amazonía). Es por ello que el objetivo del presente trabajo de investigación es describir la RA de *E. coli* aislada en urocultivos en el Hospital Provincial del Puyo (HGP).

2. Métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal. Fue realizado en las instalaciones del HGP, ubicado en la ciudad de Puyo - Ecuador (región amazónica, coordenadas geográficas: 1°30'09.3"S 78°00'08.9"W).

En enero del 2019 se aprobó el protocolo de investigación por parte del departamento de investigación y docencia del HGP, tras lo cual se tuvo acceso a los registros de urocultivos del servicio de laboratorio clínico. Los urocultivos fueron solicitados según criterio clínico por médicos que laboran en el HGP (internamiento y consulta externa) y centros de salud circundantes.

tes al Puyo.

2.1 Urocultivo

La muestra comprende los urocultivos de personas a las que se solicitó este examen por diversos motivos, de ambos géneros y un rango de edad que va desde neonatos (≤ 28 días) hasta 85 años de edad. Para realizar el urocultivo se tomó una muestra de orina proveniente del chorro de orina medio. La muestra fue recolectada en un envase estéril y enviado al laboratorio clínico del HGP en un lapso menor a 6 horas.

Según los lineamientos del CLSI las muestras de orina fueron sembradas mediante asas calibradas de 5 μ L en cajas petri con agar sangre y MacConkey. La incubación duró hasta 48 horas a una temperatura de 35°C. Se consideró positivos aquellos cultivos con $\geq 100\ 000$ UFC/ml de *E. coli* la cual fue identificada mediante métodos colorimétricos. La muestra final estuvo compuesta por 470 urocultivos con crecimiento de *E. coli*.

La determinación de la RA se estableció mediante la técnica de Kirby & Bauer. Los antibióticos puestos a prueba con este método fueron ácido nalidíxico, ampicilina, amoxicilina más ácido clavulánico, ampicilina más sulbactam, amikacina, gentamicina, cefazolina, cefalotina, cefepime, cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima, ceftazidima, cefoxitina, imipenem, meropenem, ciprofloxacina, norfloxacina, trimetropim sulfametoxazol, fosfomicina y nitrofurantoina.

La RA se presenta de manera acumulada a través del porcentaje de sepas bacterianas resistentes al antibiótico analizado. La redacción del presente artículo se efectuó en Microsoft® Word 2016 versión 16.0.1, el análisis estadístico se lo realizó en R® versión 3.6.1.

3. Resultados

La muestra analizada estuvo compuesta por 470 urocultivos con crecimiento de *E. coli*. El número de cepas resistente a los distintos antibióticos y sus respectivos porcentajes se muestran en la Tabla 1. Para facilitar la lectura se agrupó los antibióticos en grupos: aminopenicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, quinolonas, aminoglucósidos, fosfonatos, nitrofuranos y sul-

famidas (Tabla 1).

La RA a aminopenicilinas sin inhibidores de las betalactamasas es superior al 80% para amoxicilina y ampicilina, al adicionar sulbactam ésta desciende al 56%. La mediana de resistencia para el grupo de aminopenicilinas es 81%.

Para cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación la RA es igual o inferior al 25% excepto para cefalotina, a la cual son resistentes el 66% de las cepas. Para cefepime (cefalosporina de cuarta generación) la RA es del 26%. La mediana de resistencia para el grupo de cefalosporinas es 25%.

No se registró cepas de *E. coli* resistentes a carbapenémicos.

El 44% y 45% de cepas de *E. coli* son resistentes a ciprofloxacino y norfloxacino, respectivamente, el 36% de las cepas presenta RA ante ácido nalidíxico. La mediana de resistencia para el grupo de quinolonas es 44%.

La RA ante aminoglucósidos es inferior al 25%, 14% ante amikacina y 24% ante gentamicina. La mediana de resistencia para el grupo de aminoglucósidos es 19%.

Ante fosfomicina y nitrofurantoina la RA es del 12% y 31%, respectivamente. Frente a trimetropim/sulfametoxazol la RA es del 61%.

4. Discusión

Los resultados de nuestro estudio muestran que *E. coli* muestra mayor resistencia a aminopenicilinas (81%), sulfamidas (61%) y quinolonas (44%), seguidas por nitrofuranos (31%), cefalosporinas (25%), aminoglucósidos (19%) y fosfonatos (12%). No se registraron cepas de *E. coli* resistentes a carbapenémicos (Tabla 1).

Estos resultados son similares a los de estudios realizados en España y Estados Unidos donde *E. coli* presenta una elevada RA ante aminopenicilinas y trimetropim/sulfametoxazol y baja RA ante fosfomicina, nitrofurantoina y carbapenémicos.(18,19)

La RA de *E. coli* reportada por el INSPI difiere a la que encontramos en el presente estudio.(17)

Familia antibiótica	Antibiótico evaluado	Casos resistentes (n)	RA acumulada (%)	Mediana de RA por grupo antibacteriano
Aminopenicilinas	Amoxicilina	399	85	81
	Ampicilina	381	81	
	Ampicilina más sulbactam	262	56	
	Cefazolina (1)	117	25	
	Cefalotina (1)	310	66	
Cefalosporinas	Cefuroxima (2)	108	23	25
	Cefoxitina (2)	117	25	
	Cefotaxima (3)	117	25	
	Ceftriaxona (3)	108	23	
	Cefepime (4)	122	26	
Carbapenémicos	Imipenem	0	0	0
	Acido Nalidíxico	167	36	
Quinolonas	Ciprofloxacino	207	44	44
	Norfloxacino	211	45	
Aminoglucósidos	Amikacina	66	14	19
	Gentamicina	113	24	
Fosfonatos	Fosfomicina	57	12	12
Nitrofuranos	Nitrofurantoína	146	31	31
Sulfamidas	Trimetropim/sulfametoxazol	287	61	61

Tabla 1. Sensibilidad antimicrobiana de las cepas de *E. coli* en urocultivos en el HGP. Abreviaciones y nomenclatura: RA = resistencia antimicrobiana; n = número; % = porcentaje; (1) = cefalosporina de primera generación; (2) = cefalosporina de segunda generación; (3) = cefalosporina de tercera generación; (4) = cefalosporina de cuarta generación

En el HGP la RA es mayor para ampicilina (82% vs 68%), amikacina (14% vs 0.6%), trimetropim/sulfametoxazol (61% vs 53%) y nitrofurantoína (31% vs 5%). Estas diferencias deben ser evaluadas con cautela ya que la RA reportada por el INSPI se basa en el estudio de muestras recolectadas comunitariamente y la RA establecida por la presente investigación se basa en muestras hospitalarias y comunitarias.

La elevada RA de *E. coli* aislada en el HGP en comparación con las muestras procedentes de

la comunidad que reporta el INSPI, puede deberse a la presión evolutiva que ejerce la constante administración de antibacterianos en las salas del HGP. De este modo, la constante administración de fármacos eliminaría las cepas sensibles a los antibacterianos más frecuentemente utilizados, permitiendo que las cepas resistentes ocupen el nicho microbiológico dejado por las cepas eliminadas.(20) Las cepas resistentes a su vez son capaces de transmitir las características que permitieron su sobrevivencia tanto a bacterias de su misma especie como a bacterias de otras especies mediante plásmidos.(21)

Existe una clara relación entre la producción industrial de antibióticos y el posterior desarrollo de RA (anualmente se produce un estimado de 540 000 toneladas de antibióticos).(22) En la década de los 80 cuando se introdujeron al mercado fluoroquinolonas y cefotaxima (cefalosporina de primera generación) alrededor del 90% de las cepas de *E. coli* eran sensibles ante este fármaco, hoy en España esta cifra ha descendido al 34% y 13%, respectivamente.(9,23)

Aproximadamente 63 000 toneladas de antibióticos son utilizadas en la industria animal como medida terapéutica y como inductor del crecimiento.(24) El uso de antibióticos como inductores del crecimiento requiere el uso de dosis subterapéuticas, que a su vez promueven el establecimiento de un ambiente ideal para que emerjan cepas con alta RA.(25) El estudio realizado por Jakobsen et al. demostró que los genes (blaTEM-52) responsables de la síntesis β lactamasas por parte de *E. coli* uropatógena pueden ser transmitidos desde aves de corral hacia humanos a través de plásmidos en condiciones in vitro.(26) Este hecho toma relevancia al considerar el cuantioso número de centros industriales de producción animal en las cercanías del Puyo y la elevada RA que presenta *E. coli* ante β lactámicos.

Otro de los factores que determinan el crecimiento de la RA es la errónea prescripción médica de antibióticoterapia. (21) Diversos estudios han demostrado que entre el 30% y 50% de las prescripciones médicas presentan errores en la elección del antibiótico, dosis y tiempo de empleo.(27,28) Lo que resulta de la errónea prescripción es la variación en la farmacocinética del antibiótico empleado. Se ha demostrado que niveles subinhibitorios de aminoglicósidos inducen una mayor formación de biofilm por parte de *E. coli* (la síntesis de biofilm es un factor de virulencia que contribuye a la RA a través de un estado de infección crónica).(29)

El costo económico y asistencial de la RA es ominoso, en Estados Unidos anualmente cerca de dos millones de personas desarrollan infecciones producidas por bacterias con alta RA de las cuales fallecen 90 000.(30) El costo de la RA asumido por las finanzas norteamericanas en relación a la atención sanitaria y pérdida de productividad laboral se estima entre 20 y 35 billones de dólares, respectivamente.(30) Es por ello que se deben implementar políticas de salud pública encaminadas a estudiar y controlar la RA en nuestro medio.

Los autores creemos que los resultados comunicados por el presente trabajo de investigación contribuirán al empleo racional de antibióticos en el tratamiento de las ITU basándose en los perfiles de RA propios de la zona. La mayor debilidad de nuestro estudio es que no fue posible diferenciar si las muestras de orina fueron de origen nosocomial o de la comunidad, tampoco se pudo examinar la resistencia en cuanto a diferencias de edad o género.

5. Conclusiones

En urocultivos con crecimiento de *E. coli* recolectados en el HGP la RA es alta frente aminopenicilinas, sulfamidas y quinolonas y baja ante fosfomicina e imipenem.

Agradecimientos

Se agradece al HGP por la información proporcionada.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente trabajo de investigación son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de financiamiento

Los autores declaramos que el financiamiento del presente trabajo de investigación proviene de los autores, es decir ha sido auto-financiado.

Referencias bibliográficas

1. Prieto L, Esteban M, Salinas J, Adot JM, Arlandis S, Peri L, et al. Documento de consenso de la Asociación Española de Urología en el manejo de las infecciones del tracto urinario recurrentes no complicadas. *Actas Urológicas Españolas*. 2015;39(6):339–48.

2. Echevarría-Zarate J, Sarmiento Aguilar E, Osoreo-Plenge F. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta médica Peru.* 2006;23(1):26–31.
3. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine.* McGraw-Hill Professional Publishing; 2018.
4. Alós JI. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2005;23:3–8.
5. Andreu A, Planells I. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Medicina Clínica.* 2008;130(13):481–6.
6. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HLT. Pathogenic *Escherichia coli*. *National Review of Microbiology.* 2004;2(2):123.
7. Salido FP, Fernández JJR. Infección del tracto urinario: desarrollo, diagnóstico y tratamiento. *Offarm.* 2005;24(1):52–8.
8. Casellas JM, Lovesio C, Farinati A. Etiopatogenia y fisiopatología de las infecciones urinarias en el adulto. *La Gaceta de Infectología y Microbiol Clínica Latinoamericana.* 2011;1(3):9–24.
9. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas y Microbiol Clínica.* 2015;33(10):692–9.
10. Vignoli R, Seija V. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. *Temas de Bacteriología y Virol Médica*, cap. 2007;35:649–62.
11. Bustos YAC, Rubio VV, Navarro MMC. Perspectiva histórica del origen evolutivo de la resistencia a antibióticos. *Revista Colombiana de Biotecnología.* 2017;19(2):105–17.
12. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 2010;74(3):417–33.
13. March-Rosselló GA. Métodos rápidos para la detección de la resistencia bacteriana a antibióticos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2017;35(3):182–8.
14. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).* *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2007;25(2):111–30.
15. Villacís Acuña JE. Las TICs como una herramienta de apoyo didáctico en la red de resistencias de antimicrobianos del Ecuador. Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2015.
16. Lacy MK, Klutman NE, Horvat RT, Zapantis A. Antibigrams: new NCCLS guidelines, development, and clinical application. *Hospital Pharmacy.* 2004;39(6):542–53.
17. Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública. DATOS RESISTENCIA BACTERIANA ECUADOR –2015 [Internet]. 2015. p. 13. Available from: <https://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/wp-content/uploads/2017/07/1-DATOS-RESISTENCIAS-2015.docx.pdf>
18. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahm DF. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrobiology Agents Chemotherapy.* 2002;46(8):2540–5.

19. Betran A, Cortés AM, Lopez C. Evaluación de la resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en infecciones urinarias adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Barbaastro (Huesca). *Revista Española de Quimioterapia*. 2015;28(5):263–6.
20. Read AF, Woods RJ. Antibiotic resistance management. *Evolution, Medicine and Public Health*. 2014;2014(1):147.
21. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*. 2015;40(4):277.
22. Medellín AM. El formidable reto de la resistencia bacteriana a los antibióticos. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2011;54(1):18–27.
23. Cooper MA, Shlaes D. Fix the antibiotics pipeline. *Nature*. 2011;472(7341):32.
24. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015;112(18):5649–54.
25. You Y, Silbergeld EK. Learning from agriculture: understanding low-dose antimicrobials as drivers of resistome expansion. *Frontiers of Microbiology*. 2014;5:284.
26. Jakobsen L, Spangholm DJ, Pedersen K, Jensen LB, Emborg H-D, Agero Y, et al. Broiler chickens, broiler chicken meat, pigs and pork as sources of ExPEC related virulence genes and resistance in *Escherichia coli* isolates from community-dwelling humans and UTI patients. *International Journal of Food Microbiology*. 2010;142(1–2):264–72.
27. Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Critical Care*. 2014;18(5):480.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 [Internet]. 2013. Available from: https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest_threats.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fdrugresistance%2Fthreat-report-2013%2Findex.html
29. Hoffman LR, D'Argenio DA, MacCoss MJ, Zhang Z, Jones RA, Miller SI. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. *Nature*. 2005;436(7054):1171.
30. Golkar Z, Bagasra O, Pace DG. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2014;8(02):129–36.