Artículo original
Med Int Méx. 2016 julio;32(4):381-387.

Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido en hemocultivos y urocultivos

Morones-Esquivel I[1], Salgado-Muñoz TG[1], Gonzaga-López TI[1], Matamoros-Mejía AP[1], Terán-González JO[2], Arteaga-Vázquez S[3], Castro-D'Franchis LJ[2], Reyes-Jiménez AE[2], López-González DS[1], Meza-Oviedo D[2]

Resumen

ANTECEDENTES: el incremento de la resistencia antimicrobiana constituye en la actualidad un problema de salud pública. Las enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son una de las principales causas de infección nosocomial y adquirida en la comunidad. Su desarrollo se relaciona con la mala prescripción de antibióticos, principalmente cefalosporinas de tercera generación.

OBJETIVO: analizar el desarrollo de enterobacterias BLEE durante los años 2012, 2013 y 2014 en hemocultivo y urocultivo para determinar si hay un incremento estadísticamente significativo.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio observacional analítico, trasversal, retrospectivo. Se compararon variables categóricas utilizando prueba de χ^2 de Pearson con corrección de continuidad de Yates.

RESULTADOS: se revisaron 1,019 cultivos: hemocultivos: en 2012: 49% BLEE y 51% no BLEE. En 2013: 71% BLEE y 29% no BLEE. En 2014: 59% BLEE y 41% no BLEE. Urocultivos: en 2012: 28% BLEE y 72% no BLEE. En 2013: 27% BLEE y 73% no BLEE. En 2014: 33% BLEE y 67% no BLEE. Se obtuvo para hemocultivos un valor p=0.1273 y para los urocultivos un valor p=0.2366.

CONCLUSIONES: no hubo incremento estadísticamente significativo. Queda en evidencia un alto desarrollo de BLEE. Conocer la prevalencia de BLEE es importante porque confiere resistencia a múltiples antibióticos, incluida ceftriaxona, uno de los antibióticos mayormente prescritos, y favorece la creacón de estrategias para su control.

PALABRAS CLAVE: enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido, BLEE, enterobacterias BLEE, hemocultivos, urocultivos.

[1] Residente de Medicina Interna.
[2] Adscrito al departamento de Medicina Interna.
[3] Adscrito del departamento de Epidemiología.
Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

Recibido: 20 de octubre 2015

Aceptado: marzo 2016

Correspondencia
Dra. Triana Gabriela Salgado Muñoz
triana_dit@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Morones-Esquivel I, Salgado-Muñoz TG, Gonzaga-López TI, Matamoros-Mejía AP y col. Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido en hemocultivos y urocultivos. Med Int Méx. 2016 julio;32(4):381-387.

Med Int Méx. 2016 July;32(4):381-387.

Enterobacteriaceae with extended-spectrum beta-lactamase in blood and urine isolates.

Morones-Esquivel I[1], Salgado-Muñoz TG[1], Gonzaga-López TI[1], Matamoros-Mejía AP[1], Terán-González JO[2], Arteaga-Vázquez S[3], Castro-D'Franchis LJ[2], Reyes-Jiménez AE[2], López-González DS[1], Meza-Oviedo D[2]

Abstract

BACKGROUND: Increasing antimicrobial resistance is now a major threat to public health. Enterobacteriaceae with extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) are recognized as a major cause of nosocomial and community acquired infections. Its development is related to the misuse of antibiotics, mainly third generation cephalosporins.

OBJECTIVE: To analyze the development of ESBL enterobacteria, during the years 2012, 2013 and 2014 in blood and urine isolates to determine if there is a statistically significant increase.

MATERIAL AND METHOD: An observational, cross-sectional, retrospective and analytical study was done. Categorical variables were compared using χ^2 test with Yates continuity correction.

RESULTS: 1,019 isolates were reported: Blood isolates: In 2012: 49% ESBL and 51% not ESBL. In 2013: 71% ESBL and 29% not ESBL. In 2014: 59% ESBL and 41% not ESBL. Urine isolates: In 2012: 28% ESBL and 72% not ESBL. In 2013: 27% ESBL and 73% not ESBL. In 2014: 33% ESBL and 67% not ESBL. Blood isolates were obtained for p=0.1273 and urine isolates p= 0.2366.

CONCLUSIONS: There was no statistically significant increase. It was shown a high development of ESBL. The prevalence of ESBL is important because it confers resistance to multiple antibiotic including ceftriaxone, one of the antibiotics mostly used, also helps to generate strategies for their control.

KEYWORDS: enterobacteriaceae with extended-spectrum beta-lactamase; ESBL; ESBL enterobacteria; blood isolates; urine isolates

[1] Residente de Medicina Interna.
[2] Adscrito al departamento de Medicina Interna.
[3] Adscrito del departamento de Epidemiología.
Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

Correspondence
Dra. Triana Gabriela Salgado Muñoz
triana_dit@hotmail.com

ANTECEDENTES

En la actualidad, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el incremento en la resistencia antimicrobiana constituye un problema de salud pública en todo el mundo. En cinco de seis regiones de la Organización Mundial de la Salud se reporta resistencia de *Escherichia coli* a cefalosporinas de tercera generación y a fluoroquinolonas mayor a 50%; lo mismo se

observa respecto a *Klebsiella pneumoniae* en las seis regiones para cefalosporinas de tercera generación y en dos de seis regiones para carbapenémicos,[1] dos de las enterobacterias aisladas con más frecuencia.

Las enterobacterias que generan resistencia a penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos por la producción de betalactamasas de espectro extendido se reconocen como una de las principales causas de infección nosocomial y adquirida en la comunidad.[2] Surgen principalmente debido a mutaciones codificadas por los genes blaSHV, blaTEM y blaCTX-M, encontrándose más de 300 variables.[3] En México varios estudios han reportado prevalencia alta de SHV-5.[2]

Su prevalencia en todo el mundo es variable de acuerdo con las diferentes series reportadas, desde 5-8% en Corea, Japón, Malasia y Singapur hasta 30-60% en Brasil, Colombia y Venezuela.[3]

Al inicio del decenio de 1980*, Klebsiella pneumoniae* fue la primera bacteria capaz de producir una betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en una infección nosocomial. El aislamiento original ocurrió en un hospital universitario europeo. A partir de esa fecha los aislamientos de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido ocurrieron en Francia, Inglaterra y al final de esa década en el continente americano.[4]

Desde el decenio de 1990 el principal productor de betalactamasas de espectro extendido fue *Klebsiella pneumoniae* y los brotes nosocomiales se reportaron en gran medida por este patógeno.[3]

Los cultivos de *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido se incrementaron de manera importante a partir del siglo XXI.[5] Datos colectados en Europa, América y Asia mostraron a *Klebsiella* pneumoniae y *Escherichia coli* productoras de BLEE en 7.5-44% y 2-13.5%, respectivamente.[6]

En el año 2000 en diferentes países, incluidos España, Italia, Grecia, Reino Unido y Canadá, se observó una tendencia alarmante a la resistencia de múltiples antimicrobianos de los organismos productores de betalactamasas aislados de pacientes de la comunidad.[7]

Entre enero de 2000 y diciembre de 2004 se registraron en el Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba, Argentina, 129 episodios de bacteriemias por enterobacterias: 35% pacientes ambulatorios y 65% hospitalizados. Los focos más habituales fueron el urinario (29.5%) y el abdominal (14%). La enterobacteria aislada con más frecuencia en ambas poblaciones fue *Escherichia coli*, con incidencia media de 53.5%, seguida de *Klebsiella* spp (22%) y *Enterobacter* spp. (12%). Las bacteriemias por *Klebsiella* spp fueron más comunes en la unidad de terapia intensiva.[8]

En el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en Monterrey, México, de 2006 a 2009 se reportaron como microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido 36% de *Klebsiella pneumoniae*, 36% de *Enterobacter cloacae*, 30% de *Escherichia coli* y 20.5% de *Serratia marcescens*.[2] En este mismo hospital, en 2012, se evaluaron los factores de riesgo de desarrollo de BLEE; se concluyó que la administración previa de cefalosporinas de amplio espectro fue el factor de riesgo más importante para la producción de estos microorganismos.[9]

En el Hospital Civil de Guadalajara, entre octubre de 2010 y 2011, se aislaron 75 cepas de *Escherichia coli* y 21 de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido, lo que representó una prevalencia de 16 y 27%, respectivamente.[10]

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, analítico, trasversal, retrospectivo. Se estudiaron las enterobacterias reportadas en hemocultivos y urocultivos en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de 2012 a 2014. El universo fue de 4,134 urocultivos y 124 hemocultivos.

Se trabajó con una muestra representativa, probabilística. Se revisaron 1,019 cultivos, que se separaron por sitio de cultivo y año.

Se utilizó una cédula como herramienta de recolección de datos (Microsoft Excel 2013), en la que se recabaron los cultivos por ficha, codificación, empresa, nombre, fecha de toma, clave de estudio, desarrollo (enterobacteria reportada) y la existencia de betalactamasa de espectro extendido o su ausencia codificada con 1 o 2, respectivamente y, según corresponda, en hojas por separado para hemocultivo y urocultivo.

Criterios de inclusión. Se incluyeron los urocultivos y hemocultivos reportados en los años 2012 a 2014 con desarrollo de enterobacterias.

Criterios de exclusión. Cultivos con desarrollo polibacteriano, reportados como contaminados y en los que no se reportó antibiograma.

RESULTADOS

Se revisaron 1,019 cultivos, 120 correspondieron a hemocultivos y 899 a urocultivos.

Hemocultivos

En 2012 se obtuvieron 37, de éstos, 18 (49%) fueron BLEE [16 (88%) *Escherichia coli* y 2 (12%) *Serratia marcescens*] y 19 (51%) no BLEE [17 (90%) *Escherichia coli*, 1 (5%) *Klebsiella pneumoniae* y 1 (5%) *Serratia marcescens*]. En 2013 se obtuvieron 24, de éstos, 17 (71%) fueron BLEE [15 (88%) *Escherichia coli* y 2 (12%) *Klebsiella pneumoniae*] y 7 (29%) no BLEE [6 (86%) *Escherichia coli* y 1 (6%) *Klebsiella pneumoniae*]. En 201 se obtuvieron 59, de éstos, 35 (59%) fueron BLEE [31 (88%) *Escherichia coli* y 4 (12%) *Klebsiella pneumoniae*] y 24 (41%) no BLEE [12 (50%) *Escherichia coli* y 2 (8%) *Klebsiella pneumoniae*, 2 (8%) *Klebsiella oxytoca* y 8 (34%) *Enterobacter cloacae*]. Figuras 1 y 2

Urocultivos

En 2012 se obtuvieron 314 cultivos, de éstos, 87 (28%) fueron BLEE [80 (92%) *Escherichia coli*, 2 (2%) *Klebsiella pneumoniae*, 1 (1%) *Klebsiella oxytoca*, 1 (1%) *Serratia marcescens*, 1 (1%) *Citrobacter freundii*, 1 (1%) *Proteus mirabilis*, 1 (1%) *Morganella morganii*] y 227 (72%) no BLEE [194 (85%) *Escherichia coli*, 15 (6%) *Klebsiella pneumoniae*, 1 (0.4%) *Klebsiella oxytoca*, 3 (1%) *Serratia marcescens*, 3 (1%) *Citrobacter freundii*, 8 (3.5%) *Proteus mirabilis*, 2 (0.8%) *Morganella*

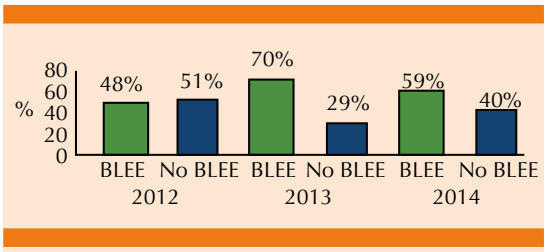

Figura 1. Comparación de enterobacterias BLEE en hemocultivos en los años 2012 a 2014.

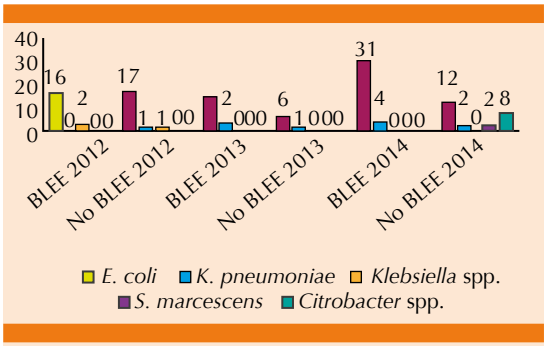

Figura 2. Comparación de enterobacterias BLEE en hemocultivos en los años 2012 a 2014.

morganii y 1 (0.4%) *Yersinia enterocolitica*]. En 2013 se obtuvieron 296, de éstos, 79 (27%) fueron BLEE [75 (95%) *Escherichia coli*, 2 (2.5%) *Klebsiella pneumoniae* y 2 (2.5%) *Proteus mirabilis*] y 217 (73%) no BLEE [185 (85%) *Escherichia coli*, 9 (4%) *Klebsiella pneumoniae*, 1 (0.5%) *Klebsiella ozaenae*, 3 (1.5%) *Klebsiella oxytoca*, 1 (0.5%) *Klebsiella ornithinolytica*, 2 (1%) *Serratia marcescens*, 1 (0.5%) *Citrobacter koseri*, 2 (1%) *Citrobacter freundii*, 3 (1.5%) *Proteus vulgaris*, 6 (3%) *Proteus mirabilis*, 1 (0.5%) *Morganella morganii* y 3 (1.5%) *Yersinia enterocolitica*]. En 2014 se obtuvieron 289, de éstos 95 (33%) fueron BLEE [91 (96%) *Escherichia coli*, 2 (2%) *Klebsiella pneumoniae*, 1 (1%) *Serratia marcescens*, 1 (1%) *Citrobacter amalonaticus*] y 194 (67%) no BLEE [169 (87%) *Escherichia coli*, 14 (7%) *Klebsiella pneumoniae*, 1 (0.5%) *Klebsiella oxytoca*, 2 (1%) *Citrobacter freundii*, 1 (0.5%) *Proteus vulgaris*, 2 (1%) *Proteus mirabilis* y 5 (2.5%) *Morganella morganii*]. Figuras 3 y 4

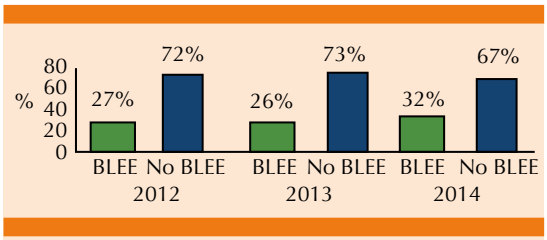

Figura 3. Comparación de enterobacterias BLEE en urocultivos en los años 2012 a 2014.

Análisis estadístico

Se compararon variables categóricas mediante R (programa estadístico), utilizando χ^2 de Pearson con corrección de continuidad de Yates; se estableció un valor significativo cuando fue menor de 0.05. En hemocultivos se obtuvo un valor p=0.1273 (χ^2=2.3246, df=1, p=0.1273); y en los urocultivos un valor p=0.2366 (χ^2=1.4008, df=1, p=0.2366). En ningún caso fue significativo.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró un porcentaje de enterobacterias productoras BLEE en hemocultivos de 49, 71 y 59% en los años 2012, 2013 y 2014, respectivamente, y aunque no hubo un incremento estadísticamente significativo en el comportamiento a través de los años (p=0.1273), el porcentaje contrasta radicalmente con el 5-8% encontrado en Corea, Japón, Malasia y Singapur, e incluso es superior al de las series reportadas en países de América Latina de 30 a 60% en Brasil, Colombia y Venezuela.[3]

En cuanto a los urocultivos, se reportó incremento sin significación estadística (p=0.2366). En la bibliografía el porcentaje de desarrollo de enterobacterias BLEE tomadas de urocultivo varía de 8 a 30%.

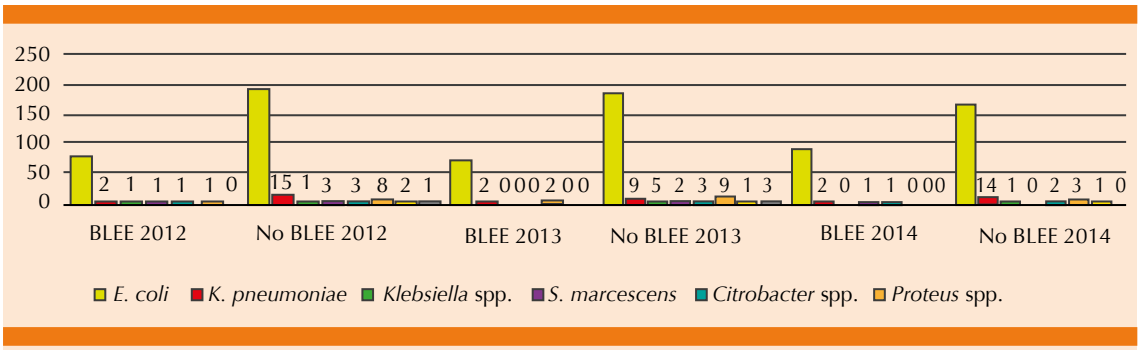

Figura 4. Comparación de enterobacterias BLEE en urocultivos en los años 2012 a 2014.

El germen aislado con más frecuencia en hemocultivos fue *Escherichia coli*; 88% de las enterobacterias productoras de BLEE correspondió con este patógeno, lo que contrasta con otros reportes en los que *Klebsiella pneumoniae* es el patógeno productor de BLEE aislado con más frecuencia en hemocultivos. El estudio SENTRY reportó a América Latina con uno de los porcentajes más altos de desarrollo (45%).[11] Este estudio no reportó desarrollo de *Klebsiella* BLEE en 2012, mientras que en 2013 y 2014 se encontró en 12% de las enterobacterias productoras de BLEE.

En cuanto a los urocultivos, hubo concordancia con la bibliografía general porque *Escherichia coli* continúa siendo el principal patógeno causante de infección de vías urinarias, por lo que no sorprende que de las 87 (28%) cepas BLEE encontradas, 80 (92%) correspondieron a *Escherichia coli*. El porcentaje de BLEE coincide con otros estudios en lo que se encontró en 29.5%.[8] El segundo patógeno encontrado con más frecuencia en urocultivos fue *Klebsiella pneumoniae*, mismo que, en agrupación con otras especies de *Klebsiella*, representó 5% en 2012; en 2013 hubo desarrollo de *Klebsiella pneumoniae y Proteus mirabilis* en 2.5% para ambos casos. En 2014 *Klebsiella pneumoniae* representó 2% de los casos, mientras que *Serratia marcescens y Citrobacter amalonaticus* ocuparon el tercer lugar de frecuencia, ambas con 1%.

En comparación con la bibliografía mexicana, en el Hospital Civil de Guadalajara se reportó a *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en 16 y 27%, respectivamente. Mientras que en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, en Monterrey, Nuevo León, 36% de *Klebsiella pneumoniae*, 36% de *Enterobacter cloacae*, 30% de *Escherichia coli* y 20.5% de *Serratia marcescens* resultaron productoras de betalactamasa de espectro extendido.[9,10]

CONCLUSIÓN

No hubo significación estadística en el incremento de betalactamasas de espectro extendido durante los años estudiados en hemocultivos ni urocultivos. Se deja en evidencia un alto porcentaje de desarrollo de BLEE en hemocultivos, lo que es alarmante porque se reportó incluso en 71% en uno de los años, lo que confiere resistencia a cefalosporinas de tercera generación, como ceftriaxona (uno de los antimicrobianos mayormente prescritos); esto sin considerar que existen otros mecanismos que confieren resistencia a cefalosporinas, como el AmpC, que no se midieron en este estudio.

Se espera que conocer el patrón de resistencia local facilite la toma de decisiones clínicas para disminuir la mala prescripción de antimicrobianos, con efecto positivo en el desenlace del paciente.

Existen diferentes recomendaciones para el control de resistencia bacteriana, como la rotación de la prescripción de antibióticos. Rahal y su grupo[12] encontraron que la reducción de 80% en la administración de cefalosporina en todo el hospital durante un periodo de dos años resultó en reducción de 44% de *Klebsiella* resistente a ceftazidima en el hospital y reducción de 88% en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos. Sin embargo, en otro estudio efectuado en 2004 por Meyer y colaboradores,[13] prescribieron piperacilina tazobactam como tratamiento estándar en peritonitis, para favorecer la reducción de cefalosporinas de tercera generación durante 30 meses, sin encontrar efecto positivo en la situación de la resistencia en la unidad de cuidados intensivos, pero sí sugieren una presión de resistencia selectiva por la administración de piperacilina tazobactam, por lo que es necesario realizar más estudios.

REFERENCIAS

1. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization, 2014.
2. Garza-González E, Mendoza-Ibarra S, Llaca-Díaz J. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of extended-spectrum b-lactamase producing enterobacteriaceae isolates at a tertiary care centre in Monterrey, Mexico. J Med Microbiol 2011;60:84-90.
3. Paterson DL, Bonomo RA. Extended spectrum b-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev 2005;18:657-686.
4. Morfín-Otero R, Rodríguez-Noriega E. Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido: su importancia como patógenos nosocomiales. Enf infec y Microbiol 1999;19:116-132.
5. Oteo J, Perez-Vazquez M, Campos J. Extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli*: changing epidemiology and clinical impact. Curr Opin Infect Dis 2010;23:320-326.
6. Reinert RR, Low DE, Rossi XF. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the *in vitro* activity of tigecycline. J Antimicrob Chemother 2007;60:1018-1029.
7. Pitout JDD, Laupland KB. Extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis 2008;8:159-66.
8. Ocaña Carrizo AV, et al. Bacteriemia por enterobacterias en adultos en un hospital universitario: análisis de cinco años. Rev Argent Microbiol 2007;39:38-43.
9. Muro S, et al. Risk factors associated with extended-spectrum b-lactamase-producing enterobacteriaceae nosocomial bloodstream infections in a tertiary care hospital: a clinical and molecular analysis. Chemotherapy 2012;58:217-224.
10. Morfín-Otero R, et al. Characterization of Enterobacteriaceae isolates obtained from a tertiary care hospital in Mexico, which produces extended-spectrum b-lactamase. Microb Drug Resist 2013;19:378-383.
11. Winokur PL, Cantón R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum b-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific Region. Clin Infect Dis 2001:32(Suppl 2):S94-103.
12. Rahal JJ, Urban C, Horn D. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 1998;280:1233-1237.
13. Meyer E, Lapatschek M, Bechtold A, et al. Impact of restriction of third generation cephalosporins on the burden of third generation cephalosporin resistant *K. pneumoniae* and *E. coli* in an ICU. Intensive Care Med 2009;35:862-870.