



Resistencia a quinolonas en enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido

Salgado-Muñoz TG¹, Morones-Esquivel I¹, Gonzaga-López TI¹, Matamoras-Mejía AP¹, Terán-González JO², Arteaga-Vázquez S³, Castro-D'Franchis LJ², Reyes-Jiménez AE², López-González DS¹, Meza-Oviedo D²

Resumen

ANTECEDENTES: las infecciones por enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido (BLEE) se han incrementado en las últimas décadas; los carbapenémicos son el tratamiento de elección, pero hay evidencia de resistencia a bacterias nosocomiales asociada con su administración. Se reporta buena respuesta a quinolonas al mostrar sensibilidad *in vitro*, pero hay registros de resistencia relacionada con su administración previa.

OBJETIVOS: determinar la resistencia a quinolonas en enterobacterias BLEE documentadas en hemocultivos y urocultivos en el Hospital Central Norte de PEMEX en 2014. Analizar la correlación con la administración previa de quinolonas.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio retrospectivo, observacional, transversal, descriptivo y analítico, efectuado con un análisis estadístico mediante el coeficiente de correlación de Pearson y regresión lineal con mínimos cuadrados ordinarios.

RESULTADOS: se incluyeron 395 cultivos con enterobacterias BLEE y resistencia a quinolonas de 89% en urocultivos y de 90% en hemocultivos. La correlación con la administración previa de quinolonas en hemocultivos fue de 0.964 y en urocultivos fue de 0.940, con causalidad positiva entre ambos eventos de 80% en hemocultivos y de 85% en urocultivos.

CONCLUSIONES: se encontró resistencia a quinolonas en enterobacterias BLEE y correlación estadísticamente significativa con la administración previa de quinolonas. Para disminuir esta resistencia debemos hacer hincapié en el desescalamiento antimicrobiano con base en cultivos y educación en el manejo apropiado de quinolonas a médicos de primer contacto.

PALABRAS CLAVE: enterobacterias con BLEE (betalactamasa de espectro extendido), quinolonas, carbapenémicos, hemocultivos y urocultivos.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna.

³ Médico adscrito al 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
Zacamixtle 177
02480 Ciudad de México
 triana_dit@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Salgado-Muñoz TG, Morones-Esquivel I, Gonzaga-López TI, Matamoras-Mejía AP y col. Resistencia a quinolonas en enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido. Med Int Méx. 2016 mayo;32(3): 277-283.

Med Int Méx. 2016 May;32(3):277-283.

Quinolones resistance in extended spectrum betalactamase enterobacteriaceae.

Salgado-Muñoz TG¹, Morones-Esquivel I¹, Gonzaga-López TI¹, Matamoros-Mejía AP¹, Terán-González JO², Arteaga-Vázquez S³, Castro-D'Franchis LJ², Reyes-Jiménez AE², López-González DS¹, Meza-Oviedo D²

Abstract

BACKGROUND: Infections caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) enterobacteriaceae have increased recently, carbapenems are the treatment of choice, but there is evidence of resistance in nosocomial bacteria associated with their abuse. Response to quinolones is reported, *in vitro* sensitivity has been found; nevertheless, there are records of resistance related with the previous administration of quinolones.

OBJECTIVES: To determine the quinolone resistance in ESBL enterobacteriaceae documented in blood and urine isolates at Hospital Central Norte, PEMEX, in 2014, as well as to analyze the correlation with previous administration of quinolones.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, observational, descriptive and analytical study was made. Statistical analysis was done with Pearson correlation coefficient and ordinary least squares regression.

RESULTS: 395 isolates with ESBL enterobacteria were included with quinolone resistance of 89% in urine and 90% in blood. Correlation with previous administration of quinolones in blood isolates was of 0.964 and in urine isolates was of 0.940. There is a positive causality between events of 80% in blood isolates and 85% in urine isolates.

CONCLUSIONS: We found quinolone resistance in ESBL enterobacteriaceae and statistically significant correlation with the previous administration of quinolones. To reduce this resistance we should make emphasis in antimicrobial-de-escalation based on isolates and education for proper management of quinolones in primary care physicians.

KEYWORDS: ESBL (extended spectrum beta-lactamase) enterobacteriaceae; quinolone; aminoglycoside; carbapenems; blood culture; urine culture

¹ Residente de Medicina Interna.

² Médico adscrito al Departamento de Medicina Interna.

³ Médico adscrito al Departamento de Epidemiología.
Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Triana Gabriela Salgado Muñoz
Zacamixtle 177
02480 Ciudad de México
 triana_dit@hotmail.com

ANTECEDENTES

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) están ampliamente distribuidas entre el grupo

de las enterobacterias; estas enzimas son mediadas por plásmidos que actúan hidrolizando los antibióticos betalactámicos, incluido el grupo oximino, como las cefalosporinas de tercera y



cuarta generación y aztreonam.¹ En la actualidad constituyen un importante mecanismo de resistencia antimicrobiana con incremento relevante en las últimas décadas, lo que repercute en el pronóstico y mortalidad de los pacientes con esos microorganismos.^{2,3} Estas enzimas derivan por mutación de las betalactamasas de amplio espectro presentes en la mayor parte de las enterobacterias y se encuentran con mayor frecuencia en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*; sin embargo, también se ha identificado en otras especies, como *Proteus*, *Salmonella* spp y *Serratia*.

Klebsiella pneumoniae, *Enterobacter cloacae* y *Escherichia coli* BLEE son los microorganismos que causan mayores índices de morbilidad y mortalidad.⁴ Estos microorganismos son un problema de salud en hospitales, por lo que es de suma importancia identificar brotes.

La distribución de los diferentes tipos de BLEE varía de país a país; en general, las tipo TEM predominan en Estados Unidos y se han convertido en importantes patógenos generadores de infecciones nosocomiales en pacientes pediátricos. Mientras tanto, las de tipo SHV se han reportado con mayor frecuencia en México, América Latina y Europa.⁵ La familia CTX-M se identificó en diversas regiones de América del Sur, Oeste de Europa, Japón y recientemente en España, Kenia y México.⁶ En este último, las BLEE SHV-2, SHV-5 y TLA-1 se han identificado en cepas de *K. pneumoniae* y *E. coli*, causando brotes hospitalarios. En estos estudios, los genes se localizaron en plásmidos transferibles que contenían, a su vez, otras determinantes de resistencia, confiriéndoles resistencia a antibióticos no betalactámicos, como aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas y quinolonas, lo que contribuye a la diseminación de las BLEE entre diferentes tipos de cepas de enterobacterias.⁷

La amplia diseminación mundial de los bacilos gramnegativos con BLEE ha ocurrido de manera

paralela con el incremento en el consumo de antibióticos, principalmente las cefalosporinas de tercera generación. La presión selectiva, sobre todo de las cefalosporinas, se ha señalado como factor desencadenante de brotes epidémicos producidos por *K. pneumoniae*-BLEE y del mantenimiento de situaciones de endemia elevada.⁸ En ambientes donde se detectan endémicamente bacilos gramnegativos productores de BLEE también se vuelve relevante la presión selectiva que ejercen otros grupos de antibióticos, como las quinolonas, pues múltiples estudios las consideran tratamiento alternativo a los carbapenémicos en caso de existir sensibilidad *in vitro*.^{9,10} En algunos estudios se identificó como factor de riesgo la administración 30 días previos de fluoroquinolona como agente de primera línea. También se encontró asociación con la administración de aminoglucósidos y clotrimoxazol porque ambos causan alteración en la permeabilidad de la membrana antimicrobiana, lo que resulta en resistencia concurrente a quinolonas.^{11,12} En este mismo estudio, más de 50% no tuvo asociación con la administración de estos antibióticos, por lo que se asumió la adquisición de ese organismo a través de la transferencia horizontal entre personas. Habitualmente son pacientes que han permanecido en estancias de cuidado, como asilos, porque se ha corroborado la participación de la diseminación a través de los cuidadores de salud por la falta de higiene y de aseo.^{13,14}

El incremento de la incidencia de las infecciones por enterobacterias BLEE en años recientes toma importancia porque *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* suelen ser los agentes causales en más de 20% de las infecciones nosocomiales.¹⁵ Los carbapenémicos son los únicos agentes antimicrobianos a los que estas enterobacterias no han demostrado resistencia,^{16,17} de manera que se han administrado empíricamente o como tratamiento definitivo; sin embargo, esto se ha visto complicado con la reciente emergencia de resistencia a carbapenémicos en otros patógenos

nosocomiales, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.^{18,19}

Por este motivo es esencial preservar el papel de otros agentes alternativos efectivos contra las infecciones por enterobacterias BLEE. Cuando se encuentran cepas susceptibles a quinolonas, éstas suelen ser efectivas; sin embargo, se han reportado estudios con importante resistencia a estos agentes.²⁰

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional, transversal, descriptivo y analítico. El universo de este estudio se conformó por las enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido reportadas en hemocultivos y urocultivos de 2014 en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos. Se manejó una muestra no probabilística y por conveniencia.

Los criterios de inclusión fueron: cultivos positivos con enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido en urocultivos y hemocultivos en 2014 en el Hospital Central Norte de Pemex. Se excluyeron los cultivos positivos con enterobacterias sin betalactamasa de espectro extendido, los cultivos negativos, los cultivos contaminados y los cultivos positivos con enterobacterias de betalactamasa de espectro extendido, pero con reporte incompleto del antibiograma.

Para demostrar la causalidad entre la administración previa de quinolonas y la existencia de enterobacterias BLEE resistente a quinolonas se utilizó una metodología estadística en dos partes. En la primera se analizó la correlación lineal entre dos eventos mediante el coeficiente de correlación de Pearson. En la segunda parte se estimó una regresión para verificar si la relación descrita por el coeficiente de correlación era estadísticamente significativa;

esto mediante la regresión lineal con mínimos cuadrados ordinarios.

Se utilizó una cédula como herramienta de recolección de datos, se eligió el programa Excel de Microsoft office. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico y econométrico Eviews 7.

RESULTADOS

La muestra de este estudio fue de 395 cultivos provenientes de orina y sangre que cumplieron los criterios de inclusión y de exclusión. De los 395 cultivos, 364 fueron urocultivos (86%) y 31 hemocultivos (7%). Se determinó el total de los reportes de cultivos con enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido con resistencia a quinolonas con base en el origen del cultivo de la siguiente manera: resistencia en urocultivos de 89% y en hemocultivos de 90% (Figura 1).

En los hemocultivos se encontró una correlación lineal entre la resistencia a quinolona y la administración previa de quinolona de 0.96, lo que indica una relación directa de 96%. Al analizar los urocultivos se encontró una causalidad positiva de 94% entre la administración previa

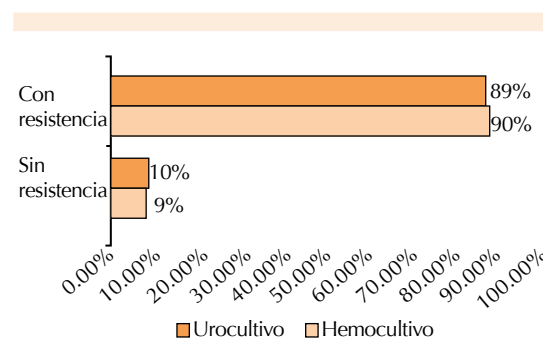


Figura 1. Resistencia a quinolonas en enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido en el Hospital Central Norte de Pemex en 2014.



de quinolonas y la resistencia a quinolonas en enterobacterias BLEE.

Se encontró una relación positiva en todos los casos, por lo que concluimos que en los hemocultivos y en los urocultivos la administración previa de quinolonas repercute de manera positiva en la resistencia a quinolonas en las enterobacterias BLEE.

Después, mediante la regresión lineal, se verificó si la relación descrita era estadísticamente significativa. Al analizar los hemocultivos se encontró una R-squared de 0.80, lo que indica que 80% de la resistencia a la quinolona se explica por la administración previa de la misma, la relación fue estadísticamente significativa según la prueba T-statistic (15.60). El coeficiente de regresión fue de 0.9732, lo que confirma la causalidad positiva y traduce una relación directa que se anticipaba con los coeficientes de correlación.

En el caso de los urocultivos, se observó un valor de R-squared de 0.84, lo que indica que 85% de la variabilidad de los casos que mostraron resistencia a quinolonas se debe a la variabilidad de la administración previa de quinolonas; la relación fue estadísticamente significativa según la prueba T-statistic (22.95). El coeficiente de regresión fue de 2.3669, lo que confirma la causalidad positiva entre ambos eventos (Cuadro 1).

DISCUSIÓN

Las enterobacterias productoras de betalactamasas son un fenómeno relativamente reciente que se ha incrementado potencialmente en las últimas décadas. Estas enterobacterias cobran importancia porque son el reflejo de la mala prescripción de antibióticos, lo que propicia resistencias bacterianas importantes, no sólo a los antibióticos betalactámicos, sino también a otras familias de antimicrobianos de prescripción

Cuadro 1. Correlación de Pearson y regresión lineal con mínimos cuadrados ordinarios entre la administración previa de quinolona y la resistencia a quinolonas en enterobacterias BLEE

	Correlación con la administración previa de quinolona	Regresión lineal con mínimos cuadrados (coeficiente de regresión)
Resistencia a quinolona en urocultivos	R= 0.940588 (94%)	0.847328 (85%) (0.9732)
Resistencia a quinolona en hemocultivos	R= 0.964396 (96%)	0.804018 (80%) (2.3669)

Valor de r -1 relación lineal negativa; 0 sin relación lineal; +1 relación lineal positiva.

amplia en el primer nivel de atención y a nivel intrahospitalario.

Al encontrarnos ante esta familia de bacterias la administración empírica de carbapenémicos se recomienda ampliamente a nivel internacional y nacional; sin embargo, se ha observado resistencia importante en microorganismos nosocomiales asociada con el abuso de esta familia de antimicrobianos.^{11,18,19} Con base en esto, en la bibliografía se recomienda la administración de fluoroquinolonas, porque en el antibiograma se ha encontrado sensibilidad a las mismas. Sin embargo, existe la limitante de la identificación reciente del incremento de la resistencia a esta familia de antibióticos en enterobacterias productoras de BLEE.²¹

En la Universidad de Filadelfia se realizó un estudio en el que se observó resistencia a quinolonas en enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido de 56% de manera global. Asimismo, correlacionaron la resistencia con la administración 30 días previos de fluoroquinolona y aminoglucósidos.²¹ En otro estudio, realizado en la Universidad de Iowa, por medio de la División de Microbiología y Patología en conjunto con la División de Enfermedades Infecciosas y el Departamento de Medicina

en el Hospital del Colegio Médico de China, en Taichung, Taiwán, se observó resistencia a ciprofloxacino de 18.5%, con insistencia en la asociación de la resistencia bacteriana con la presión local de la administración de quinolonas, más que con la diseminación del microorganismo como tal a nivel intrahospitalario. Otros estudios en los que se ha encontrado resistencia importante a fluoroquinolonas, específicamente en *Klebsiella pneumoniae*, son los realizados por Lautenbach en 2001 en Estados Unidos,²¹ Shahcheraghi en 2007 en Irán,²² y Tumbarello en 2006 en Italia,²³ con 60, 48 y 32% de resistencia, respectivamente. En México se realizó un estudio por la Universidad Autónoma de Nuevo León y el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en 2010, en el que también observaron resistencia a quinolonas mayor de 50% en las enterobacterias con betalactamasa de espectro extendido.^{24,25}

Con referencia a nuestro estudio, se encontró una resistencia importante y elevada a quinolonas con predominio en las cepas de *Escherichia coli*, a diferencia de la bibliografía, que reporta mayor frecuencia en *Klebsiella*. La resistencia encontrada fue de 89% en los urocultivos y de 90% en hemocultivos, lo que es un dato alarmante porque es un porcentaje mayor del reportado en la bibliografía nacional e internacional. En nuestro hospital se analizó la correlación de la administración de quinolonas al menos un mes previo y el desarrollo de enterobacterias BLEE, que fue estadísticamente significativa.

Al partir de este punto debemos identificar los factores de riesgo asociados con la resistencia a quinolonas en infecciones causadas por enterobacterias BLEE, de manera que podamos intervenir en el incremento de esta resistencia y preservar estos agentes como tratamiento alternativo y viable, disminuyendo la dependencia de los carbapenémicos.

Se recomiendan las siguientes medidas contra una cepa de enterobacteria BLEE: identificar a los pacientes hospitalizados con colonización de esas bacterias, aislamiento del paciente en habitación individual, instruir al personal y familia acerca de las medidas de contacto, con el fin de evitar la diseminación de ese microorganismo, usar guantes (pueden ser no estériles) para la manipulación del paciente, aseo de manos en los cinco momentos recomendados por la Organización Mundial de la Salud, al manejar secreciones o fluidos se recomienda el uso de mascarilla, evitar en lo posible los procedimientos invasivos, así como limitar el uso de los mismos de manera que no se realicen por mayor tiempo del requerido. Será importante instruir a médicos de primer nivel en referencia a las enterobacterias productoras de BLEE y los factores de riesgo asociados con las resistencias antimicrobianas en relación con betalactámicos y otros grupos de antibióticos. Por último, en caso de tener un cultivo con crecimiento de enterobacteria BLEE sensible a quinolona deberá considerarse una opción terapéutica previa a la administración de carbapenémico para evitar la resistencia en otros patógenos nosocomiales.

Será importante realizar estudios posteriores para analizar la adquisición de estas bacterias a través de la diseminación de persona a persona a nivel intrahospitalario, de manera que podamos hacer mayor hincapié en la importancia de las barreras de precaución para la diseminación de infecciones resistentes, como las de este tipo.

REFERENCIAS

1. Bush K, Jacoby GA, Madeiros AA. A functional classification scheme for betalactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-1233.
2. Sirot D. Extended-spectrum plasmid-mediated β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:19-34.
3. Jacoby GA. Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to oxymino beta-lactams. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:875-887.



4. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis 2001;32:1162-1171.
5. Gales AC, Sader HS, Jones RN; SENTRY Participants Group (Latin America). Urinary tract infection trends in Latin American hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-2000). Diagn Microbiol Infect Dis 2002;44:289-299.
6. Anton YP, David CH. Hospital-Acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med 2010;362:1804-1813.
7. Silva J, et al. Outbreak of infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a Mexican hospital. J Clin Microbiol 2001;39:3193-3196.
8. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late-generation cephalosporins. Ann Intern Med 1993;119:353-358.
9. Asensio A, Oliver A, Gonzalez-Diego P, Baquero F, Perez-Díaz JC, et al. Outbreak of a multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as a risk factor for colonization and infection. Clin Infect Dis 2000;30:55-60.
10. Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M, Lobardi G, et al. Bacteremia due to *Klebsiella pneumoniae* isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin. Clin Infect Dis 2004;38:243-251.
11. Laurent P, Evangelia L, Marisa C, Cindy F, et al. Nosocomial outbreak of extended-spectrum beta-lactamase SHV-5 producing isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in Athens, Greece. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:2277-2279.
12. Masuda N, Ohya S. Cross-resistance to meropenem, cephems, and quinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1847-1851.
13. Bermejo J y col. Factores de riesgo asociados con las infecciones debidas a *Klebsiella pneumoniae* resistentes a ceftazidima. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21:72-76.
14. Strausbaugh LJ, Crossley KB, Nurse BA, Thrupp LD. Antimicrobial resistance in long-term-care facilities. Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:129-140.
15. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. Am J Med 1991;91:72s-75s.
16. Meyer KS, Urban C, Eagan JA, Berger BJ, Rahal JJ. Nosocomial outbreak of *Klebsiella* infection resistant to late generation cephalosporins. Ann Intern Med 1993; 119:353-358.
17. Wiener J, et al. Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. JAMA 1999;281:517-523.
18. Rahal JJ, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA 1998;280:1233-1237.
19. Urban C, Go E, Mariano N, Berger BJ, et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype anitratus. J Infect Dis 1993;167:448-451.
20. Karas JA, Pillay DG, Muckart D. Treatment failure due to extended-spectrum β -lactamase. J Antimicrob Chemother 1996;37:203-204.
21. Lautenbach E, Strom BL, Bilker WB, Patel JB, et al. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. CID 2001;33:1288-1294.
22. Shahcheraghi F, Moezi H, Feizabadi MM. Distribution of TEM and SHV beta-lactamase genes among *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from patients in Tehran. Med Sci Monit 2007;13:247-250.
23. Tumbarello M, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:498-504.
24. Garza-Gonzalez E, Mendoza Ibarra SI, Llaca-Díaz JM, Gonzalez GM. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae isolates at a tertiary care centre in Monterrey, Mexico. J Medical Microbiol 2011;60:84-90.
25. Muro S, et al. Risk factors associated with extended-spectrum-beta-lactamase-producing enterobacteriaceae nosocomial bloodstream infections in a tertiary care hospital: a clinical and molecular analysis. Chemotherapy 2012;58:217-224.