

ARTICULO ORIGINAL

Perfil de sensibilidad de *Escherichia coli* aislados de infecciones del tracto urinario de pacientes del Hospital Regional de Villarrica en el periodo de julio 2013 a agosto 2015

Sensitivity profile of *Escherichia coli* isolated from urinary tract infections of patients of the Regional Hospital of Villarrica from July 2013 to August 2015

Cáceres Rojas, Rolando¹; Galeano Burgos, Amelia¹; Legal Arias, Julia²; Monges Alonso, César²; Battaglia Petersen, Patricia²; Santa Cruz Segovia, Francisco³

¹ Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, sede Santa Librada, Cátedra de Microbiología. Asunción, Paraguay.

² Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del Paraguay, Hospital Regional de Villarrica, Laboratorio de Bacteriología. Villarrica, Paraguay.

³ Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, sede Santa Librada, Cátedra de Fisiopatología. Asunción, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: El uso inapropiado de los antimicrobianos está conduciendo a la disminución de la sensibilidad antimicrobiana de microorganismos que producen enfermedades infecciosas. El uso clínico de los antimicrobianos ha sido paralelo al surgimiento de bacterias resistentes a su acción.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal, con muestreo no probabilístico de casos consecutivos. La selección de antibióticos incluyó solo aquellos que tienen actividad frente a bacilos gram negativos y para la interpretación de los diámetros de los halos de inhibición se tomaron en cuenta los estándares de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI versión 2015). **Resultados:** La ampicilina presentó una resistencia del 100%, en cambio la ciprofloxacina presentó una sensibilidad del 73%, la amikacina del 100% y la gentamicina del 82%. La familia de los carbapenémicos presentó una sensibilidad del 100%. Dentro del grupo de los nitrofuranos se constató una sensibilidad del 96%. El trimetoprim/sulfametoxazol, presentó una sensibilidad del 57%. Se determinó la presencia de Beta Lactamasa de Espectro Extendido (BLEE) en 13% de las cepas de *Escherichia coli* estudiadas. **Conclusiones:** La gentamicina, la nitrofurantoína y los carbapenemes presentaron una elevada sensibilidad, por lo que en presencia de cepas con BLEE serían opciones factibles acompañados siempre de la evaluación del perfil renal y clasificando la ITU como complicada o no.

Palabras Clave: Infección del tracto urinario, Perfil de Sensibilidad, *Escherichia coli*, Betalactamasa de Espectro Extendido, BLEE.

Autor correspondiente: Dr. Francisco Santa Cruz. Cátedra de Fisiopatología, Universidad Católica "Nuestra Señora de la Asunción", Campus Universitario de Asunción. Asunción, Paraguay. E-mail: fsantas@gmail.com

Fecha de recepción el 12 de Marzo del 2019; aceptado el 04 de Junio del 2019.

ABSTRACT

Introduction: The inappropriate use of antimicrobials is leading to a decrease in the antimicrobial sensitivity of microorganisms that cause infectious diseases. The clinical use of antimicrobials has been parallel to the emergence of bacteria resistant to its action. **Materials and methods:** The sensitivity profile of Escherichia coli isolated from patients with urinary tract infections (UTI) concurrent to the Regional Hospital of Villarrica in the period from 2013 to 2015 was determined. **Results:** Ampicillin showed a resistance of 100%, ciprofloxacin showed a sensitivity of 73%. Amikacin showed a sensitivity of 100% and gentamicin 82%. The family of carbapenem showed a sensitivity of 100%. Within the group of nitrofurans a sensitivity of 96% was found. Trimethoprim / sulfamethoxazole had a sensitivity of 57%. The presence of Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) was determined in 13% of the strains of Escherichia coli studied. **Conclusions:** Gentamicin, nitrofurantoin and carbapenem have a high sensitivity, so in the presence of strains with ESBL they would be feasible options always accompanied by the evaluation of the renal profile and classifying the UTI as complicated or not.

Keywords: Urinary tract infection, Sensitivity Profile, Escherichia coli, Extended Spectrum Betalactamase, ESBL.

INTRODUCCION

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son frecuentes, afectan a hombres y mujeres de todas las edades y varían ampliamente en sus presentaciones clínicas y en sus secuelas. Las ITU son causas comunes de morbilidad y cuando se acompañan de sepsis se pueden asociar a una tasa mortalidad significativa (1). Si bien en condiciones normales las vías urinarias están libres de bacterias, cuando ellas ascienden desde el reservorio rectal pueden ocasionar infecciones urinarias e incluso recurrencias de la misma (2).

En el ser humano, las ITU siguen en frecuencia a las infecciones del aparato respiratorio. Se estima que el 50% de las mujeres sufre un episodio de ITU a lo largo de su vida. En el niño y en el varón adulto joven, tanto la bacteriuria como la infección sintomática son muy raras. A partir de los 50 años, la prevalencia de ITU en los varones aumenta paulatinamente en relación con el desarrollo de una patología prostática o la práctica de exploraciones urológicas (3).

En la mayoría de los casos las infecciones urinarias son producidas por bacterias y en menor proporción por virus y hongos. Su diagnóstico se fundamenta en las manifestaciones clínicas y la confirmación se realiza por métodos específicos en laboratorio. En las mujeres

postmenopáusicas, con frecuencia es el resultado de una mucosa vaginal atrófica, y en los hombres como consecuencia de hiperplasia prostática o cáncer de próstata.

La ITU es también el tipo más común de infección adquirida en el hospital por el empleo frecuente de catéteres vesicales permanentes (4). El uso inapropiado de los antimicrobianos está conduciendo a la disminución de la sensibilidad a los antibióticos en microorganismos que producen enfermedades infecciosas. El descubrimiento y uso clínico de muchos de los antimicrobianos conocidos se ha presentado paralelamente al surgimiento de bacterias resistentes a su acción (5).

Las bacterias portadoras de resistencias adquiridas por elementos genéticos móviles como las Betalactamasas de Espectro Extendido, y Carbapenemasas tipo Klebsiella pneumoniae carbapenemasa (KPC), son una verdadera amenaza a la salud pública, pues conllevan una alta mortalidad y con limitadas opciones de tratamiento efectivo para pacientes con infecciones graves (6,7). Esto ha motivado a combinar antibióticos con diferentes mecanismos de acción para lograr buenos resultados en bacteriemias producidas por Klebsiella pneumoniae (8).

Si bien este trabajo solo representa una muestra aislada y limitada de la sensibilidad de *Escherichia coli* en un Hospital situado fuera de la capital del país (Villarrica) podría sin embargo, motivar a otros centros hospitalarios tanto del interior como de la capital, a publicar sus estudios microbiológicos de orina, que serían una fuente importante de información para la terapéutica antimicrobiana de las ITU.

Este tipo de publicaciones sencillas y rápidas de hacerlas, nos darían una primera aproximación de la sensibilidad de *Escherichia coli* frente a los antibióticos en diferentes ciudades del país. Se podría plantear realizar un trabajo multicéntrico en un futuro para tener un panorama real de la situación en nuestro país.

El objetivo del presente trabajo es determinar el perfil de sensibilidad de *Escherichia coli* aislados de pacientes con ITU concurrentes al Hospital Regional de Villarrica, del departamento de Guairá, dependiente del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del Paraguay, en el periodo de 2013 al 2015.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal, con muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se analizaron un total de 342 muestras, desde julio del año 2013 a agosto del año 2015, de los cuales 114 presentaron urocultivo positivo, con un recuento de colonias significativo. Se consideró que el cultivo era positivo cuando se aislaban 1 o 2 bacterias en concentraciones iguales o mayores a 105 UFC/mL y 104 a 105 UFC/mL y con el hallazgo del sedimento urinario superior a 10 leucocitos por campo usando un objetivo de 40x (aumento 40 veces) (9).

Fueron aisladas *Escherichia coli* en 30 muestras de orina, provenientes de pacientes en su mayoría internados y con edades comprendidas entre 40 a 90 años concurrentes al Hospital Regional de Villarrica en el lapso anteriormente mencionado.

Las muestras de orina fueron tomadas en frascos estériles por la técnica de orina de la porción media de la micción (OPMM) y luego fueron enviadas inmediatamente al Laboratorio de Bacteriología del Hospital Regional de

Villarrica. Las muestras fueron sembradas en Agar Sangre y Agar MacConkey, con asas calibradas de 5µL, se incubaron a 35°C por un tiempo comprendido entre 18-24 hs.

Para la determinación de género y especie de los gérmenes se utilizaron las pruebas bioquímicas manuales, medio del three sugar iron (TSI), medio citrato de Simmons, medio sulfuro-indol-movilidad (SIM), medio movilidad-indol-ornitina (MIO) medio lisina descarboxilasa (LIA), medio phenilalanina desaminasa (PHE). La prueba de sensibilidad a antimicrobianos se realizó por el método de disco difusión de Kirby-Bauer, con un inóculo equivalente a 0,5 McFarland, se utilizó el medio de Agar Mueller Hinton(10).

La selección de antibióticos incluyó solo aquellos que tienen actividad frente a bacilos gram negativos y para la interpretación de los diámetros de los halos de inhibición se tomaron en cuenta los estándares de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI versión 2015) distinguiendo en tres niveles: sensible, intermedio y resistente(11).

Las cepas productoras de BLEE fueron identificadas por la colocación estratégica de discos de antibióticos en la placa de Mueller-Hinton con discos de cefotaxima - amoxicilina - ácido clavulánico - ceftazidima. El efecto sinérgico entre una cefalosporina de 3ra. generación y un inhibidor confirma la positividad.

La presente publicación se basa en urocultivos solicitados por médicos asistenciales del Hospital Regional de Villarrica, por motivos estrictamente clínicos, para confirmación del diagnóstico y el tratamiento correspondiente de los enfermos. En este estudio retrospectivo no se realizó ninguna manipulación de la exposición de las bacterias a los antibióticos como parte tratamiento, ni modificación o intervención alguna en el post-tratamiento y en la evolución de los pacientes. Por motivos arriba mencionados no se contactó con los pacientes ni se solicitó autorización de un Comité de Bioética.

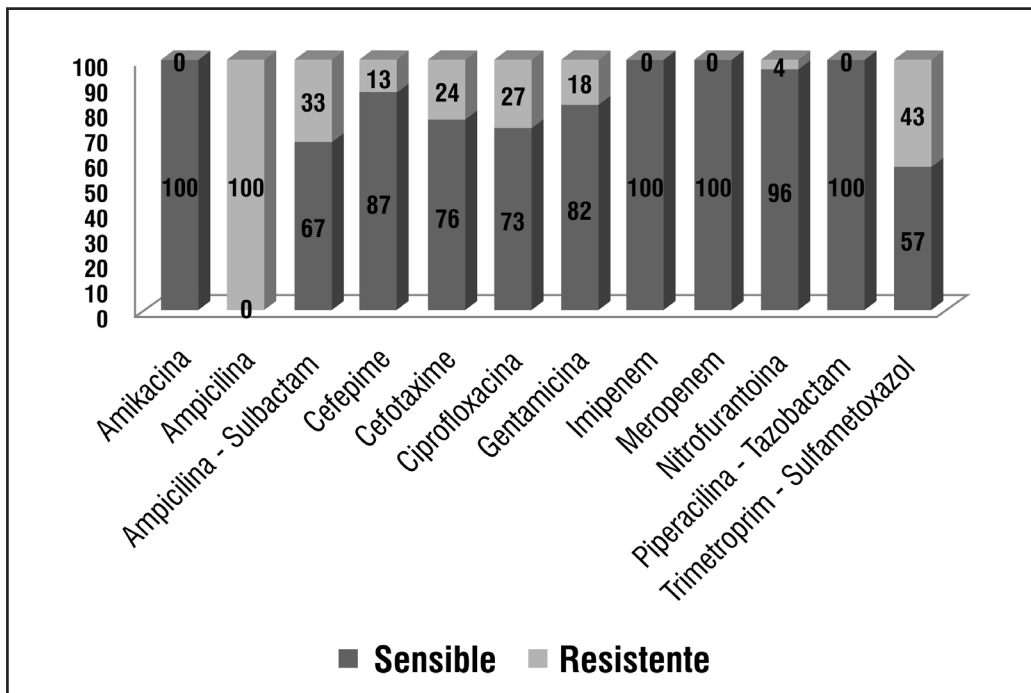
Se respetó las reglas de confidencialidad de todos los enfermos, es decir, no se reveló en ningún caso, directa o indirectamente, los datos de los resultados del urocultivo, salvo por supuesto la entrega del informe a los médicos tratantes de la institución o al paciente mismo o sus familiares.

RESULTADOS

Los aislados de *Escherichia coli* corresponden a un 26% (30/114), de los cultivos positivos. En su mayoría fueron pacientes internados 78% 89/114, con edades comprendidas entre 40 a 90 años 66% 75/114. Los aislamientos fueron en un 73% (22/30) de pacientes del sexo femenino.

En cuanto al perfil de sensibilidad se han estudiado a los diferentes grupos de antibióticos activos frente a *Escherichia coli*. En el Gráfico 1 se muestran tanto el perfil de sensibilidad y como el de resistencia de dicho germen.

Gráfico 1. Perfil de sensibilidad de *E. coli* aislados de ITU de pacientes del Hospital Regional de Villarrica, en el periodo de julio del 2013 a agosto del 2015. (n = 30)



En el grupo de las penicilinas, la ampicilina presentó una resistencia del 100%. Las penicilinas combinados con inhibidores presentaron una sensibilidad de ampicilina-subactam en el 67% y la piperacilina/tazobactam en el 100% respectivamente.

Dentro del grupo de las cefalosporinas, la cefotaxima presentó una sensibilidad del 76% y la cefepima del 87%.

El representante del grupo de las fluoroquinolonas presentó una sensibilidad del 73%.

En el grupo de los aminoglicosidos la amikacina presentó una sensibilidad del 100% y la gentamicina 82%.

El grupo de los carbapenémicos presentó una sensibilidad del 100%.

Dentro del grupo de los nitrofuranos se constató una sensibilidad del 96%.

El trimetoprim/sulfametoxazol, presentó una sensibilidad del 57%. Se determinó la presencia de BLEE en 13% de las cepas de *Escherichia coli* estudiadas.

DISCUSION

Con respecto a los patrones de resistencia a los antimicrobianos de uso común en el tratamiento de las ITU en el Hospital Regional de Villarrica, se encontró que para el manejo de las infecciones causadas por *Escherichia coli* la ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol no son recomendables como opción terapéutica, ambos antibióticos presentaron las mayores porcentajes de resistencia, la ampicilina 100% y el trimetoprim-sulfametoxazol 43%, similar a lo hallado en otros estudios en Colombia como el de Machado JE, resistencia elevada para ampicilina 54,7%, trimetoprim-sulfametoxazole 43,8 % y también en el Paraguay por Leguizamón M., la resistencia a ampicilina fue 54,7% y al trimetoprim-sulfametoxazol fue de 51,4%.

En este estudio se observó una baja resistencia a ciprofloxacina 27%, hecho similar al estudio de Gómez en Colombia que fue de 31,4%(13) y en Paraguay por Leguizamón M. 50,8%(14). La nitrofurantoína presentó una sensibilidad del 96% y meropenem del 100% similar al estudio de Leguizamón M. 99,4 y 99,2% respectivamente (14).

La frecuencia relativa de BLEE en *E. coli* fue del 13% que es similar a lo hallado en Paraguay por Melgarejo L. 11%,(15) Nagai M. 5,73%(16), Chirico M. 2,4%(17) y por Aguinaga A. 10%, en España (18) que difiere del estudio de Leguizamón M. 24, 4% (14) con ello se evidencia que la resistencia varía entre poblaciones y en el tiempo.

Se puede deducir con este estudio que la ampicilina y el trimetoprim/ sulfametoxazol ya no son de elección para el tratamiento de las ITU. Por convención, se ha establecido que si un antimicrobiano posee una resistencia menor a 20% puede ser utilizado como opción terapéutica de manera empírica (12), por lo que se debe reevaluar el uso de ciprofloxacina en el manejo de esta entidad en la institución en la que se realizó el estudio.

La multiplicidad de uropatógenos aislados, la identificación de grupos de mayor riesgo y la diversidad de perfiles de sensibilidad y resistencia antibiótica, evidencian la necesidad de desarrollar investigaciones locales que permitan orientar las acciones en salud y vigilancia epidemiológica, acordes con las particularidades de cada población.

CONCLUSIONES

La gentamicina, la nitrofurantoína y los carbapenemes presentan una elevada sensibilidad, por lo que en presencia de cepas con BLEE serían opciones factibles acompañados siempre de la evaluación del perfil renal y clasificando la ITU como complicada o no.

Los resultados obtenidos mediante esta investigación ratifican los hallazgos descritos por otros autores en relación con los cambios variables en la resistencia y sensibilidad de los microorganismos causantes de ITU en el ser humano, específicamente *Escherichia coli*.

Por tanto, las publicaciones de datos acerca del perfil de sensibilidad de gérmenes causantes de ITU tienen un impacto para direccionar una conducta terapéutica apropiada disminuyendo de esta manera el riesgo de diseminación y sepsis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-54.
2. Arnold JJ, Hehn LE, Klein DA. Common Questions About Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *Am Fam Physician.* 2016;93(7):560-9.
3. Schaeffer AJ, Nicolle LE. Urinary Tract Infections in Older Men. *N Engl J Med.* 2016;374(22):2192.
4. Pigrau C. Nosocomial urinary tract infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(9):614-24.
5. Pastor-Sánchez, R. Alteraciones del nicho ecológico: resistencias bacterianas a los antibióticos. *Gac Sanit.* 2006;20(Supl 1):175-81.
6. Carmeli Y, Akova M, Cornaglia G, Daikos GL, Garau J, Harbarth S, Rossolini GM, Souli M, Giamarellou H. Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(2):102-11.

7. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: Here is the storm! Trends Mol Med. 2012;18(5):263-72.
8. Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, Kilayko MC, Sandovsky G, Sordillo E et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(4):2108-13.
9. Michael L. Wilson Loretta Gaido, Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections in Adult Patients Clinical Infectious Diseases, Volume 38, Issue 8, 15 April 2004, Pages 1150–1158.
10. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. Am J Clin Pathol. 1966;45(4):493-6.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-first Informational Supplement M100-S21 2015 Wayne, PA, USA CLSI. In: <https://clsi.org> Última visita: Enero 2019.
12. Machado JE, Murillo MM. Evaluación de sensibilidad antibiótica en urocultivos de pacientes en primer nivel de atención en salud de Pereira. Rev Salud Pública 2012; 14(4): 710-9.
13. Gómez CP, Plata M, Sejnau J, Rico CL, Vanegas S. Resistencia de la *E.coli* en urocultivos de pacientes con sospecha de infección urinaria intra y extrahospitalaria en la Fundación Santa Fe de Bogotá. Urol Colomb. 2009; 18(1): 53-8.
14. Leguizamón M., Samudio M., Aguilar G., Sensibilidad antimicrobiana de enterobacterias aisladas en infecciones urinarias de pacientes ambulatorios y hospitalizados del Hospital Central del IPS. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2017; 15(3): 41-49.
15. Melgarejo L., Walder A., Ovando F., Velázquez G., Chirico C., Santa Cruz F., Susceptibilidad in vitro a los antibióticos de bacterias productoras de infecciones urinarias en la mujer: Evaluación retrospectiva de 5 años, Rev Nefrol Dial Traspl. 2017; 37 (2): 96-103.
16. Nagai M., Alvarez M., Torales J., Frecuencia de Agentes Bacterianos y su Perfil de Sensibilidad en Urocultivos Procesados en el Laboratorio Central de Salud Pública en el 2010. Rev. Inst. Med. Trop. 2011;6 (Suplemento); Noviembre 2011.
17. Chirico M, Sotomayor V, Britez S, Genes M, Benitez S, Paravicini E. Etiología de las Infecciones Urinarias en Menores de 3 Meses. Rev. Inst. Med. Trop. 2011;6(Suplemento): 35-36.
18. Aguinaga A, Gil-Setas A, Mazón Ramos A, Alvaro A, García-Irure JJ, Navascués A, Ezpeleta Baquedano C. Uncomplicated urinary tract infections. Antimicrobial susceptibility study in Navarre. An Sist Sanit Navar. 2018;41(1):17-26.