

Resistencia bacteriana de cultivos de orina en un hospital oncológico: seguimiento a diez años

Consuelo Velázquez-Acosta, QBP,⁽¹⁾ Patricia Cornejo-Juárez, M en C,⁽²⁾ Patricia Volkow-Fernández, MC.⁽²⁾

Velázquez-Acosta C, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P. Resistencia bacteriana de cultivos de orina en un hospital oncológico: seguimiento a 10 años. *Salud Publica Mex* 2016;58:446-452. <http://dx.doi.org/10.21149/spm.v58i4.8025>

Resumen

Objetivo. Describir los patrones de resistencia bacteriana en cultivos de orina de pacientes de un hospital oncológico en la Ciudad de México, de 2004 a 2013. **Material y métodos.** Se obtuvo el porcentaje de susceptibilidad para diferentes antibióticos, describiendo por separado las bacterias multidrogoresistentes (MDR). Se analizaron por separado las cepas obtenidas de pacientes hospitalizados de las de la comunidad. **Resultados.** Se realizaron 51 202 cultivos, de los cuales se identificaron 14 480 bacterias (28.3%). De éstas, se reportaron 11 427 Gram negativos (78.9%); 2 080 Gram positivos (14.4%); y 973 (6.6%) levaduras. *Escherichia coli* fue el principal microorganismo aislado (56.1%); 24% de las cepas de la comunidad y 66% de las nosocomiales fueron productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). *Klebsiella pneumoniae* se identificó en 705 cultivos (4.8%), 115 de los cuales fueron BLEE (16%): 13.1% de la comunidad y 29.8% nosocomiales. *Pseudomonas aeruginosa* se identificó en 593 cultivos (4.1%): 9% de la comunidad y 51% nosocomiales. **Conclusiones.** Las cepas MDR son mucho más frecuentes en muestras de origen nosocomial. Es prioritario intensificar el uso racional de antibióticos en la comunidad y el programa de desescalamiento de antimicrobianos en el hospital.

Palabras clave: orina; nosocomial; resistencia bacteriana a antibióticos; México

Velázquez-Acosta C, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P. Bacterial resistance from urine cultures at an oncological center: follow-up to 10 years. *Salud Publica Mex* 2016;58:446-452. <http://dx.doi.org/10.21149/spm.v58i4.8025>

Abstract

Objective. To describe the incidence and patterns of bacterial resistance in urine samples from a tertiary care oncology hospital in Mexico, from 2004 to 2013. **Materials and methods.** We included the strains obtained from urine cultures, describing separately multidrug-resistant (MDR) bacteria. We analyzed the susceptibility to different antibiotics. **Results.** 51 202 urine cultures were processed during the study; 14 480 (28.3%) cultures were positive. In 11 427 samples Gram negative (79%) were isolated, 2 080 Gram positive (14.4%), and 973 yeasts (6.6%). *Escherichia coli* was the most frequent bacteria identified (56.1%); 24% of the community strains and 65.7% of the nosocomial were extended-spectrum beta-lactamase producers (ESBL). *Klebsiella pneumoniae* was isolated in 705 samples (4.8%); 115 were ESBL (16%), 13.1% from community and 29.8% from nosocomial source. *Pseudomonas aeruginosa* was identified in 593 cultures (4.1%): 9% from community and 51% nosocomial. **Conclusions.** MDR bacteria were more frequent in nosocomial isolates. It should be a priority to intensify the rational use of antimicrobials in the community and antibiotic stewardship in the hospital.

Keywords: urine; nosocomial; bacterial resistance to antibiotics; Mexico

(1) Laboratorio de Microbiología, Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México.

(2) Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México, México.

Las infecciones de vías urinarias (IVU) constituyen una de las patologías infecciosas más frecuentes tanto en las comunidades como en los hospitales. Ocupan la tercera causa de consulta médica, después de las infecciones de vías aéreas superiores y de las infecciones gastrointestinales.¹ Las IVU pueden complicarse con bacteriemia y sepsis, lo cual incrementa la morbimortalidad, los días de estancia hospitalaria y los costos relacionados.² En la última década se identificó un incremento en las cepas bacterianas resistentes en orina, tanto de pacientes de la comunidad como de pacientes hospitalizados.³

Los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de infecciones debido a la inmunosupresión condicionada por la enfermedad *per se*, así como por el tratamiento, además de que algunos pacientes pueden presentar obstrucción anatómica del tracto urinario secundaria al tumor. Es frecuente que estos pacientes reciban diferentes esquemas de antibióticos, lo que condiciona presión selectiva bacteriana y favorece el desarrollo de cepas multidrogresistentes (MDR).³

Conocer los principales microorganismos involucrados, así como los patrones de susceptibilidad en los centros hospitalarios, permite iniciar un tratamiento antimicrobiano empírico dirigido, el cual es de gran utilidad especialmente para pacientes inmunosuprimidos o con datos de sepsis grave.⁴

El objetivo de este estudio fue describir los patrones de susceptibilidad antimicrobiana en los microorganismos identificados en cultivos de orina, de 2004 a 2013 en el Instituto Nacional de Cancerología (Incan). Se describieron por separado las bacterias MDR y se analizaron las muestras obtenidas de pacientes con infecciones urinarias nosocomiales y los pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad.

Material y métodos

El Incan es un hospital de tercer nivel, centro de referencia de toda la República mexicana, de pacientes adultos con cáncer; cuenta con 135 camas. En él se reporta anualmente una media de 35 000 aplicaciones de quimioterapia, 3 500 cirugías y 7 500 egresos hospitalarios.

Se realizó un estudio retrospectivo, que incluyó la identificación y susceptibilidad de los aislamientos en urocultivos realizados del 1 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2013, basados en los informes del Laboratorio de Microbiología. Se analizaron por separado los cultivos clasificados como nosocomiales de los de la comunidad. Se consideraron infecciones nosocomiales aquellos cultivos positivos después de 72 horas de estancia hospitalaria, de acuerdo con los criterios de la Norma Oficial Mexicana NOM-045.⁵ No se incluyeron

pacientes con nefrostomías, debido a que estos dispositivos pueden estar colonizados en forma prolongada con flora polimicrobiana.

Se consideró cultivo positivo aquel con una cuenta bacteriana >100 000 unidades formadoras de colonias (UFC)/mL.⁶ Las muestras de orina se inocularon en medios agar sangre, MacConckey y Sabouraud. Se distinguieron patrones de susceptibilidad de acuerdo con los parámetros establecidos por CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) según el año de estudio.⁷ La identificación y susceptibilidad antimicrobianas se realizaron a través de métodos de microdilución automatizados (Microscan de 2004 a 2010, *Siemens Laboratory Diagnostics*; y BD-Phoenix de 2011 a 2013, *Becton, Dickinson and Company*).

Se describieron los resultados de las cepas aisladas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter sp.*, *Citrobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Candida no albicans*. Los antibióticos analizados para las bacterias Gram negativas fueron Amikacina (Ak), Ceftazidima (CAZ), Trimetoprim/Sulfametoxazol (STX), Ciprofloxacina (Cp), Imipenem (IMP) y Nitrofurantoina (Fd). Para *P. aeruginosa* se excluyó CAX, STX y Fd.

Para *E. faecium* y *E. faecalis* se analizó Cp, Fd, Tetraciclinas (Te), Levofloxacina (LVX), Ampicilina (Am) y Vancomicina (Van). Para *S. aureus*, se analizó Eritromicina (E), Clindamicina (Cd), Oxacilina (OX), Rifampicina (Rif), Van y STX.

Se hizo una comparación con un reporte previo realizado en este instituto de 1998 a 2004⁸ para evaluar las tendencias en el aislamiento de gérmenes y en la susceptibilidad antibacteriana.

Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo con base en los porcentajes de susceptibilidad de los microorganismos identificados, por cada uno de los antibióticos estudiados. Se utilizó prueba de Ji cuadrada o Prueba exacta de Fisher, considerando una diferencia estadísticamente significativa de $p \leq 0.05$.

Resultados

Durante el periodo de estudio se tomaron 51 202 muestras de orina; 12 772 (24.9%) fueron positivas y se identificaron 14 480 bacterias (28.3%); 854 muestras tuvieron dos gérmenes identificados. De éstas, se reportaron 11 427 Gram negativos (78.9%); 2 080 Gram positivos (14.4%) y 973 levaduras (6.7%). Se reportaron

12 030 bacterias aisladas de muestras de la comunidad (83.1%) y 2 450 de muestras hospitalarias (16.9%). Estos datos se compararon con un estudio previo realizado en el mismo hospital entre 1998 y 2004, sin encontrar diferencias significativas (cuadro I y figura 1).

El germen identificado con mayor frecuencia, tanto en las muestras comunitarias como en las del hospital, fue *E. coli* (n=8 190, 56.5%); 2 507 de éstas (17.3%) fueron productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE): 1 686 (20.7%) de la comunidad y 821 (65.9%)

Cuadro I
TOTAL DE CULTIVOS TOMADOS, CULTIVOS POSITIVOS, CLASIFICADOS DE LA COMUNIDAD O NOSOCOMIALES, Y PRINCIPALES GRUPOS DE GÉRMESES IDENTIFICADOS. MÉXICO, INCAN, 1998-2013

Año	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Total de urocultivos	5 343	5 716	6 066	7 536	4 718	4 867	4 819	5 328	5 483	4 682	3 565	4 069	4 772	5 502	6 407	6 575	85 448
Cultivos positivos (%)	1 048 (18.2)	1 264 (23.2)	1 335 (26)	1 217 (23.2)	1 158 (24.5)	1 189 (20.1)	961 (19.9)	1 012 (18.9)	930 (16.9)	1 129 (24.1)	1 274 (35.7)	1 384 (34)	1 740 (36.4)	1 913 (34.7)	2 050 (31.9)	2 087 (31.7)	21 691 (25.3)
Gram negativos (%)	805 (77)	985 (78)	1033 (77)	940 (77)	923 (80)	952 (80)	755 (78.6)	853 (84.3)	798 (85.8)	917 (81.2)	911 (71.6)	1 077 (77.8)	1 313 (75.5)	1 462 (76.4)	1 652 (80.6)	1 688 (80.9)	17 064 (78.6)
Gram positivos (%)	198 (19)	161 (13)	194 (15)	152 (13)	161 (14)	169 (14)	134 (13.9)	99 (9.8)	89 (9.6)	154 (13.6)	265 (20.8)	185 (13.3)	277 (16)	333 (17.4)	256 (12.5)	287 (13.7)	3 114 (14.3)
Levaduras (%)	45 (4)	118 (9)	108 (8)	125 (10)	74 (6)	68 (6)	72 (7.5)	60 (5.9)	43 (4.6)	58 (5.2)	98 (7.6)	122 (8.9)	148 (8.5)	118 (6.2)	142 (6.9)	112 (5.4)	1 511 (7.1)
Comunitarios (%)	944 (90.1)	1 152 (91.1)	1 233 (92.4)	1 138 (93.5)	1 098 (94.8)	1 131 (95.1)	824 (85.7)	866 (85.6)	814 (87.5)	940 (83.2)	1 051 (82.5)	1 079 (77.9)	1 412 (81.2)	1 577 (82.4)	1 688 (82.3)	1 779 (85.2)	18 726 (86.3)
Nosocomiales (%)	104 (9.9)	112 (8.9)	102 (7.6)	79 (6.5)	60 (5.2)	58 (4.9)	137 (14.3)	146 (14.4)	116 (12.5)	189 (16.8)	223 (17.5)	305 (22.1)	328 (18.8)	336 (17.6)	362 (17.7)	308 (14.8)	2 965 (13.7)

Fuente: Laboratorio de Microbiología; Instituto Nacional de Cancerología⁸

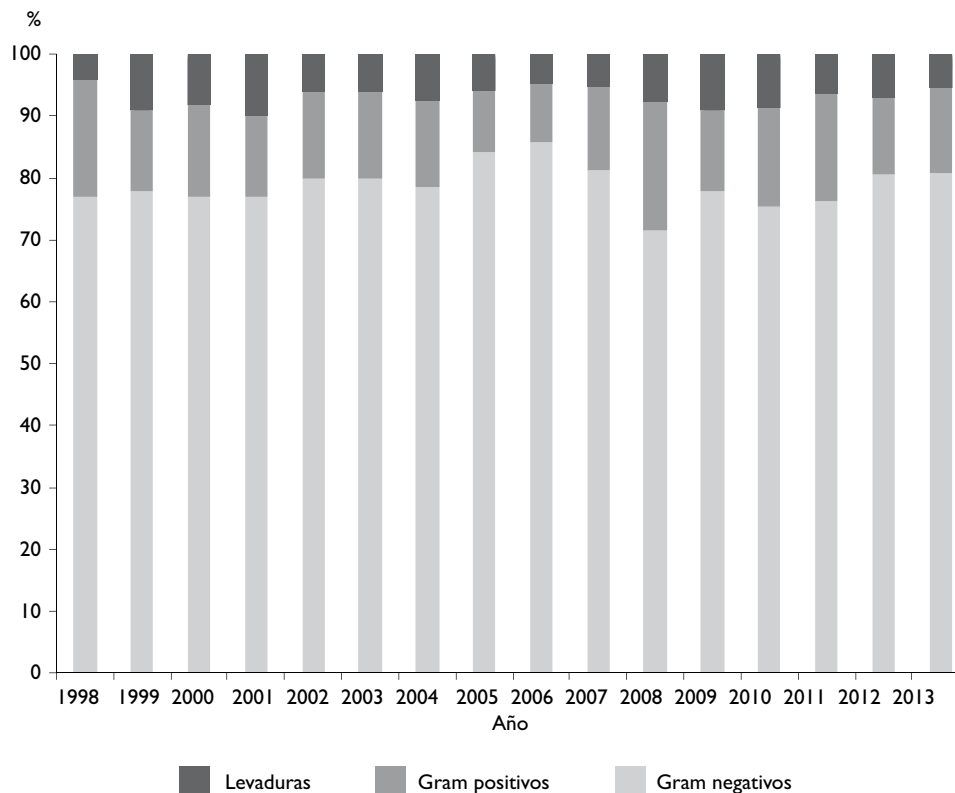


FIGURA I. PRINCIPALES GRUPOS DE GÉRMESES IDENTIFICADOS EN UROCULTIVOS. MÉXICO, INCAN, 1998-2013

nosocomiales, observando una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.001$) (cuadro II). Se presentó una disminución en la susceptibilidad a CAZ entre 2007 y 2010, que se observa más aceleradamente en las cepas comunitarias que en las nosocomiales. Asimismo, la susceptibilidad a Cp disminuyó de 50% en 2004, a 30% en 2013 (figura 2).

K. pneumoniae se identificó en 705 cultivos (4.8%); 115 fueron cepas productoras de BLEE (16.3%): 75 en muestras comunitarias (13.1%) y 40 en muestras nosocomiales (29.8%). La susceptibilidad a CAZ disminuyó de 85 a 60% durante el periodo de estudio, Cp de 85 a 60% y SXT de 75 a 50%, tanto en las cepas nosocomiales como en las de la comunidad. Se identificó la primera

Cuadro II
PRINCIPALES GÉRMENES IDENTIFICADOS EN UROCULTIVOS DE LA COMUNIDAD Y NOSOCOMIALES, CON ANÁLISIS POR SEPARADO LAS BACTERIAS RESISTENTES. MÉXICO, INCAN, 2004-2013

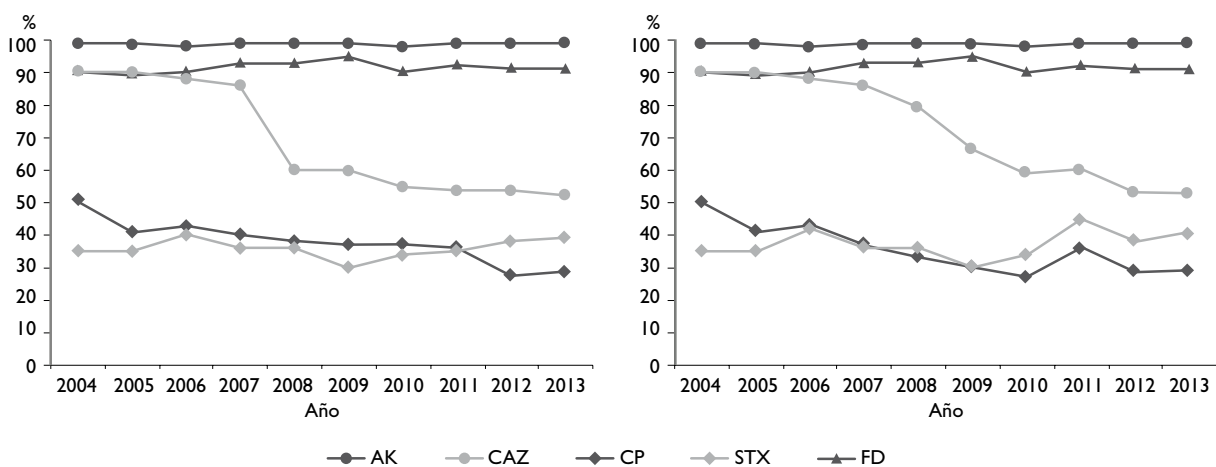
Gérmens aislados N (%)	Comunitario 12 030 (83.1)	Nosocomial 2 450 (16.9)	Total 14 480	P
<i>Escherichia coli</i>	6 944 (57.7)	1 246 (50.8)	8 190 (56.6)	-
<i>E. coli</i> – BLEE*	1 686 (20.7)	821 (65.9)	2 507 (30.6)	<0.001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	571 (4.7)	134 (5.5)	705 (4.8)	-
<i>K. pneumoniae</i> – BLEE*	75 (13.1)	40 (29.8)	115 (16.3)	<0.001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	474 (3.9)	119 (4.8)	593 (4.1)	-
<i>P. aeruginosa</i> – MDR‡	43 (9)	61 (51.2)	104 (17.5)	<0.001
<i>Acinetobacter baumannii</i>	22 (0.2)	25 (1)	47 (0.3)	-
<i>A. baumannii</i> – MDR‡	3 (13.6)	12 (48)	15 (31.9)	0.01
<i>Enterococcus faecalis</i> §	373 (3.1)	449 (18.3)	822 (5.7)	-
<i>Enterococcus faecium</i>	165 (1.4)	227 (9.2)	392 (2.7)	-
<i>E. faecium</i> – Van R#	22 (13.3)	31 (13.6)	53 (13.6)	0.926
<i>Candida albicans</i>	380 (3.2)	166 (6.8)	546 (3.8)	0.901
<i>Candida no albicans</i>	297 (2.5)	132 (5.4)	429 (2.9)	

* BLEE: Beta-lactamasas de espectro extendido. El porcentaje de las cepas resistentes se calculó en relación con el total de la misma bacteria

‡ MDR: Multidrogorresistente

§ Todas las cepas de *E. faecalis* fueron sensibles a vancomicina

Van R: Vancomicina resistente



AK=Amikacina, CAZ=Ceftazidima, CP=Ciprofloxacino, STX=Trimetoprim/Sulfametoxazol, FD=Nitrofurantoina

FIGURA 2. SUSCEPTIBILIDAD DE *ESCHERICHIA COLI* EN UROCULTIVOS (COMUNIDAD Y NOSOCOMIALES) IDENTIFICADOS. MÉXICO, INCAN, 2004-2013

cepa de *K. pneumoniae* BLEE en 2007, procedente de un aislamiento hospitalario. Asimismo, al momento actual sólo se han identificado dos cepas productoras de carbapenemasas (KPC), ambas aisladas en 2013 en dos pacientes portadores de sondas urinarias (figura 3).

El aislamiento de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE durante el periodo de estudio se muestra en la figura 4.

P. aeruginosa se identificó en 593 cultivos (4.1%); 104 cepas fueron MDR: 43 (9%) aisladas de la comunidad y 61 (51.2%) nosocomiales. La primera cepa de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos se aisló en 2008; a partir de este año se observó una tendencia en la disminución de la susceptibilidad para Ak, CAZ, Cp e IMP.

Se identificaron 47 aislamientos de *A. baumannii* (0.3%), de los cuales 15 fueron MDR: 3 comunitarios (6.4%) y 12 nosocomiales (25%). Todas estas cepas se identificaron en 2011 cuando se presentó un brote de infecciones por *A. baumannii* MDR en la Unidad de Cuidados Intensivos.

E. faecium se aisló en 392 muestras (2.7%). El primer aislamiento resistente a vancomicina (EVR) fue en 2009. A partir de esa fecha se han reportado 53 cepas de EVR (13.5%), sin diferencia entre los aislamientos de la comunidad y los del hospital.

E. faecalis se reportó en 822 cultivos (5.7%): 373 de la comunidad (3.1%) y 449 del hospital (18.3%). No se reportaron cepas resistentes a vancomicina.

Otros microorganismos reportados con menor frecuencia fueron *P. mirabilis* (n=507, 3.5%); *M. morgani*

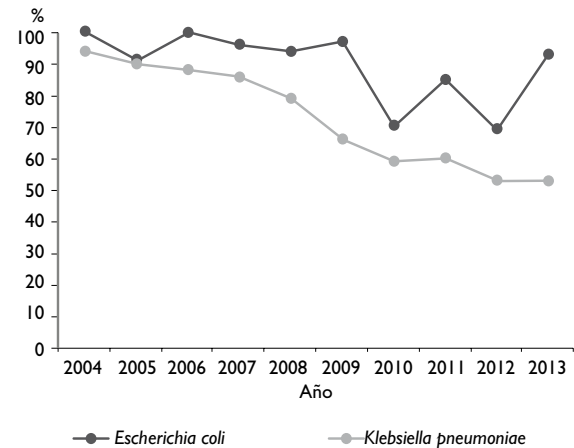
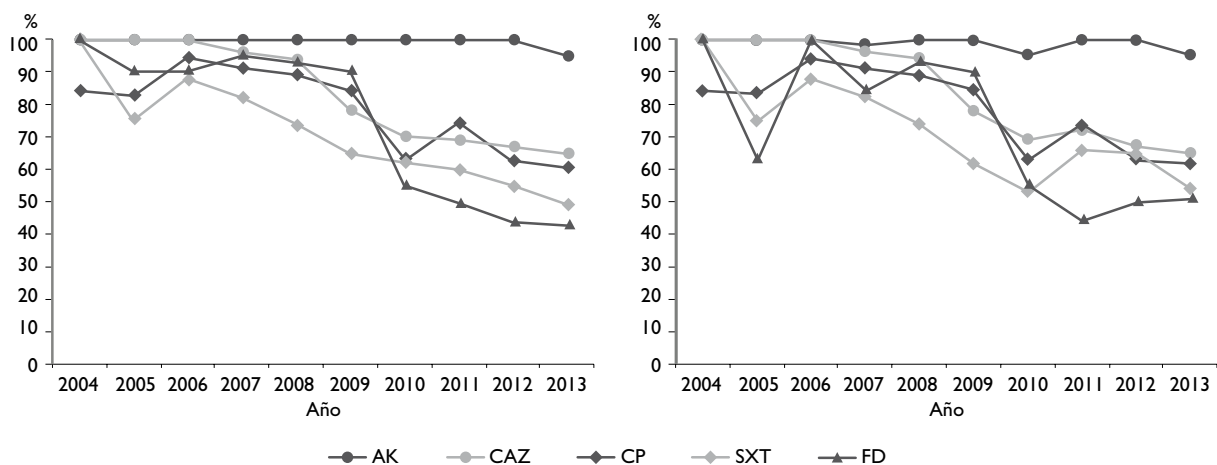


FIGURA 4. INCREMENTO EN LA PRODUCCIÓN DE CEPAS DE *ESCHERICHIA COLI* Y *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PRODUCTORAS DE BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE). MÉXICO, INCAN, 2004-2013

(n=258, 1.8%); *C. freundii* (n=189, 1.3%); y *S. agalactiae* 140 (1%).

Candida sp. se identificó en 975 cultivos (6.7%): *C. albicans* en 546 (3.8%) y *Candida no albicans* en 429 (2.9%). La proporción de aislamientos de levaduras se ha mantenido estable durante los años de estudio, así como la distribución entre las especies de *Candida*.



AK=amikacina, CAZ= Ceftazidima, CP=Ciprofloxacino, SXT=Trimetoprim/Sulfametoxazol, FD= Nitrofurantoína

FIGURA 3. SUSCEPTIBILIDAD DE *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* EN UROCULTIVOS (COMUNIDAD Y NOSOCOMIALES) IDENTIFICADOS. MÉXICO, INCAN, 2004-2013

Discusión

En este estudio describimos los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias aisladas en urocultivos de pacientes atendidos en un centro oncológico de referencia, separando las infecciones de la comunidad de las adquiridas en el hospital.

Las enterobacterias fueron los microorganismos identificados con mayor frecuencia en IVUs.⁸⁻¹¹ *E. coli* ocupó el primer lugar, como ha sido ampliamente descrito, con una frecuencia de 56%, aunque hay algunos estudios que han reportado una proporción mayor (70 a 80%).¹²⁻¹⁴ Se observó un aumento en las cepas productoras de BLEE, lo cual se ha estabilizado en 50% en los últimos dos años estudiados. Esto ha sido un comportamiento generalizado en el hospital estudiado, ya que el reporte de cepas de *E. coli*- BLEE se ha incrementado en hemocultivos y en cultivos de heridas quirúrgicas.¹⁶ El porcentaje de resistencia a Cp fue de 50% y a SXT de 60%. Reportes de resistencia de *E. coli* a Cp y SXT en diferentes hospitales, incluyendo centros oncológicos, varían entre 30 y 98% para Cp, y entre 27 y 85% para SXT.¹⁷ Particularmente en Latinoamérica se reporta entre 20 y 45% para Cp y entre 30 y 60% para SXT, lo cual refleja la diseminación a nivel global de estas cepas resistentes.¹⁸ Por lo anterior, estos antibióticos que se utilizan comúnmente en pacientes con IVU son de poca utilidad en los pacientes de este estudio.

K. pneumoniae se identificó en una proporción de 4.8%, menor que lo reportado en otros estudios donde fluctúa entre 10 y 20%.^{17,18} *K. pneumoniae* - BLEE se reportó en 16.3%, similar a lo reportado en infecciones urinarias de cepas procedentes de Latinoamérica.¹⁸ En relación con la producción de carbapenemasas, solamente se identificaron dos cepas de *Klebsiella* en pacientes portadores de catéter urinario. Esto es un número muy reducido si se compara con los aislamientos de otros hospitales.^{19,20}

P. aeruginosa se reportó con una prevalencia de 4.1%. Es importante destacar que 61 / 119 aislamientos hospitalarios fueron MDR (51%), a diferencia de solamente 43 / 474 de los de la comunidad (9%). Cp ha presentado un decremento progresivo en la susceptibilidad durante los años de estudio que se reporta en 63% en 2013; sin embargo, CAZ y Ak se mantuvieron estables (78% para ambas), con 66 y 56%, respectivamente, ligeramente por arriba de lo que se reportó en un estudio realizado en el mismo hospital de 1998 a 2005.⁸

Los cultivos de orina de microorganismos relacionados con infecciones intrahospitalarias mostraron porcentajes de resistencia significativamente mayores cuando se compararon con cepas de la comunidad, particularmente *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, además de *E. coli* previamente descrita, como se

ha hecho en estudios previos.^{8,21} Existe una asociación de mayor riesgo para el aislamiento de cepas MDR en pacientes portadores de catéteres urinarios: algunos reportes describen infección en 10% en los pacientes con catéter por menos de siete días, y hasta de 15% en los pacientes con catéteres por más de este tiempo; el riesgo se incrementa 5% por día.²²⁻²⁴ En este estudio no se analizaron por separado los cultivos procedentes de pacientes con catéter urinario.

Dentro de los Gram positivos cabe destacar que *Enterococcus sp.* se identificó en 1 214 cultivos (8.4%): 44% de la comunidad y 57% nosocomiales. Únicamente se documentaron 53 cepas (13.5%) de *E. faecium* vancomicina resistente. No se identificaron cepas de *E. faecalis* resistente a vancomicina. Un estudio reportó una prevalencia de 30 y 20% en la resistencia a vancomicina para cada una de estas especies.²⁵

Las levaduras son patógenos importantes de IVU tanto de tipo comunitario como nosocomial. Reportes de hospitales oncológicos y no oncológicos en Estados Unidos presentan una frecuencia similar (comunitarias 2.6% y nosocomiales 6.8%).²⁶ En un estudio realizado en pacientes con neoplasias hematológicas se reportó una frecuencia de 10%.¹¹ El porcentaje de aislamientos de levaduras se mantuvo estable a lo largo de la década; es de destacar que en el hospital estudiado no hubo un incremento significativo de los aislamientos de *Candida sp.*, tampoco en los de la comunidad ni en los nosocomiales.

Los resultados de este estudio (2004-2013) se compararon con los datos obtenidos en un estudio previo (1998-2005):⁸ la distribución de patógenos Gram positivos, Gram negativos y levaduras fue muy similar (figura 1). Sin embargo, la proporción de cepas de la comunidad que se había reportado en 93%, en este estudio fue de 83%. La proporción de *E. coli* también había sido menor (41.3%) comparado con 58% en el estudio actual. La susceptibilidad antimicrobiana de los principales aislamientos bacterianos ha disminuido en el curso del tiempo, como se ha mencionado para cada uno de los patógenos, pero ha tendido a estabilizarse durante los últimos dos años.

La alta prevalencia de cepas MDR y el incremento observado en la institución estudiada son un problema de salud mundial, de origen multifactorial.^{26,27} En el Incan se lleva a cabo un estricto control en la prescripción de antibióticos de amplio espectro dentro del hospital; sin embargo, el uso de fluoroquinolonas está ampliamente extendido en los pacientes ambulatorios, lo cual se ve reflejado en el alto porcentaje de resistencia de enterobacterias a este antibiótico.

Las limitaciones de este trabajo son que es un estudio retrospectivo y que no se hizo diferencia con los pacientes

