



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DPTO. DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA
LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO E
INVESTIGACIONES MICROBIOLÓGICAS
“*Profa. Celina Araujo de Pérez*”



**SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA A LA FOSFOMICINA EN CEPAS DE
Escherichia coli PROVENIENTES DE INFECCIONES DEL TRACTO
URINARIO EN ADULTOS AMBULATORIOS**

www.bdigital.ula.ve

Autora

Br. Maira Alejandra Pérez Páez

Tutora

Profa. Kiralba Sánchez

Mérida, junio 2023



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DPTO. DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA
LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO E
INVESTIGACIONES MICROBIOLÓGICAS
“Profa. Celina Araujo de Pérez”



SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA A LA FOSFOMICINA EN CEPAS DE
Escherichia coli **PROVENIENTES DE INFECCIONES DEL TRACTO**
URINARIO EN ADULTOS AMBULATORIOS

(Trabajo presentado como requisito para optar al grado de Licenciada en Bioanálisis)

Autora
Br. Maira Alejandra Pérez Páez

Tutora
Profa. Kiralba Sánchez

Mérida, junio 2023.

DEDICATORIA

Con amor, cariño y todo mi esfuerzo dedico el siguiente trabajo:

A Dios por darme la vida, iluminarme, acompañarme en todo momento, porque en su infinito amor guía mi vida, sin él nada sería posible.

A mis padres y hermano, por su arduo esfuerzo, por apoyarme siempre en luchar por mi sueño y por inculcarme los valores necesarios para poner amor, responsabilidad y esfuerzo en todo lo que hago y, asimismo, tener respeto por mi profesión. En especial a mi madre, que es fuerza, valor y ejemplo, es mi motor en la vida y quien me enseñó a ser dedicada, perseverante y a no rendirme fácilmente hasta lograr lo que quiero, quien reza mucho y siempre me ha aconsejado, brindado su apoyo y palabras de aliento.

A Ludwin Vásquez, por ser mi compañero en este camino que compartimos por la misma meta, por ayudarme a vencer cada obstáculo e impulsarme, siendo ese pilar y motivación para seguir adelante.

Maira Alejandra

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, le agradezco a Dios todo poderoso y a la santísima virgen María, quienes siempre hacen en mí su voluntad, me han fortalecido espiritualmente ante cada situación y me han guiado para alcanzar esta meta.

A la Universidad de Los Andes, me siento muy orgullosa de ser ulandina y haberme preparado en tan prestigiosa casa de estudios con maravillosos compañeros y profesores.

A mi tutora, Profa. Kiralba Sánchez, le doy infinitas gracias por la oportunidad de haber realizado este trabajo junto a usted, y por la confianza puesta sobre mí para afrontarlo, sin su guía, correcciones, comprensión y dedicación, no hubiera llegado a ser lo que es esta investigación.

A mis padres y hermano por su apoyo, principalmente mi madre que creyó en mí y pidió por mí en sus oraciones, aconsejándome en la distancia en cada paso que di para poder cumplir con éxito este sueño lleno de esfuerzo y dedicación.

A Ludwin Vásquez, por estar en todo momento presente siendo mi apoyo imprescindible, acompañándome, comprendiéndome, motivándome en todo este camino y sobre todo haciendo fáciles los momentos difíciles que me inspiraron a querer superarme cada día.

A todas aquellas personas que colaboraron desinteresadamente en la consecución del presente trabajo y que además han sido grandes maestros para mi formación, muchas gracias y bendiciones para ustedes, profesoras, Aurora Longa, Judith Velasco, María Evelyn Alviárez, Clara Díaz, Licenciada María Eugenia Nieves y Licenciada, Yacneli Infante. De igual forma, agradezco el apoyo técnico de las auxiliares Ormary Nieto y Gerubi Sánchez.

Infinitas gracias.....

Maira Alejandra

ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTOS	iv
ÍNDICE DE CONTENIDO	vi
ÍNDICE DE TABLAS.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	x
RESUMEN.....	xi
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I.....	3
EL PROBLEMA	3
<i>Planteamiento del problema</i>	3
Justificación del Problema	5
Objetivos de la Investigación	6
<i>Objetivo General</i>	6
<i>Objetivos Específicos</i>	6
Alcances y Limitaciones	7
<i>Alcances</i>	7
<i>Limitaciones</i>	7
CAPÍTULO II	8
MARCO TEÓRICO	8
<i>Trabajos Previos</i>	8
<i>Antecedentes históricos</i>	11
Bases teóricas	13

<i>Generalidades de Escherichia coli</i>	13
<i>Factores de virulencia de Escherichia coli uropatógena</i>	14
<i>Patogenia de Escherichia coli uropatógena</i>	16
<i>Manifestaciones clínicas</i>	17
<i>Epidemiología de las ITU</i>	19
<i>Factores predisponentes de las ITU</i>	20
<i>Diagnóstico de laboratorio</i>	21
<i>Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana</i>	22
<i>Mecanismo de acción de la fosfomicina</i>	23
<i>Resistencia a la fosfomicina</i>	24
Operacionalización del evento de estudio	25
CAPÍTULO III	27
MARCO METODOLÓGICO	27
<i>Tipo de Investigación</i>	27
<i>Diseño de Investigación</i>	27
<i>Muestra poblacional</i>	27
<i>Unidad de Investigación</i>	28
<i>Sistema de Variables</i>	28
<i>Instrumento de Recolección de datos</i>	28
<i>Materiales y Métodos</i>	29
<i>Procedimientos de la investigación</i>	29
<i>Diseño de Análisis</i>	34
CAPÍTULO IV	35
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35

RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN	42
CAPÍTULO V.....	47
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	47
CONCLUSIONES.....	47
RECOMENDACIONES.....	48
REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS.....	49
ANEXO	58

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de virulencia de <i>Escherichia coli</i>	15
Tabla 2. Operacionalización del Evento de Estudio: Cepas de <i>Escherichia coli</i>	25
Tabla 3. Operacionalización del Evento de Estudio: Sensibilidad antimicrobiana a la fosfomicina.....	26
Tabla 4. Lectura e interpretación de los halos de inhibición a los diferentes antibióticos ensayados.	34
Tabla 5. Susceptibilidad a la fosfomicina en cepas de <i>E. coli</i> productora de BLEE.	36
Tabla 6. Asociación de <i>E. coli</i> sensible y resistente a la fosfomicina con patrones de susceptibilidad a los aminoglucósidos, quinolonas y nitrofuranos.	37
Tabla 7. Susceptibilidad de las cepas de <i>E. coli</i> sensibles y resistentes a la fosfomicina de acuerdo a la edad.	37
Tabla 8. Susceptibilidad antimicrobiana de la <i>E. coli</i> a la fosfomicina de acuerdo al género.....	38
Tabla 9. Relación de la susceptibilidad de <i>E. coli</i> a la fosfomicina y los antecedentes clínicos.	39
Tabla 10. Perfil de resistencia en 38 cepas de <i>E. coli</i> uropatógena aisladas de pacientes adultos ambulatorios. Mérida-Venezuela, octubre 2022 - febrero 2023.....	40

TABLAS DE FIGURAS

Figura 1. Diseño experimental del procesamiento de las cepas de <i>Escherichia coli</i> a partir del agar conservación.	32
Figura 2. Procedimiento para la realización de la prueba de difusión del disco (Kirby Bauer) a las cepas de <i>Escherichia coli</i>	32
Figura 3. Interpretación de los halos de inhibición “sensible” con colonias intrahalo en presencia de discos de fosfomicina (200 µg+50 µg G6P).	33
Figura 4. Interpretación de los halos de inhibición “resistente” con y sin colonias intrahalo en presencia de discos de fosfomicina (200 µg+50 µg G6P).	33
Figura 5. Cepas de <i>E. coli</i> mutantes “no sensibles”, paciente N° 12 y paciente N° 31..	41

www.bdigital.ula.ve

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Frecuencia de <i>Escherichia coli</i> sensibles y resistentes a la fosfomicina en pacientes adultos ambulatorios con infección del trato urinario. Mérida, octubre 2022-febrero 2023.	35
--	----

www.bdigital.ula.ve



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS
ESCUELA DE BIOANÁLISIS
DPTO. DE MICROBIOLOGÍA Y PARASITOLOGÍA
LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO E
INVESTIGACIONES MICROBIOLÓGICAS
“*Profa. Celina Araujo de Pérez*”



**SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA A LA FOSFOMICINA EN CEPAS DE
Escherichia coli PROVENIENTES DE INFECCIONES DEL TRACTO
URINARIO EN ADULTOS AMBULATORIOS**

Autora: Br. Maira Alejandra Pérez Páez. **Tutora:** Profa. Kiralba Sánchez

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo consistió en analizar la susceptibilidad antimicrobiana a la fosfomicina en cepas de *Escherichia coli* provenientes de infecciones del tracto urinario en adultos ambulatorios; así como su asociación con antecedentes clínico-epidemiológicos. Para ello, se evaluaron 52 cepas de *E. coli*, las cuales se identificaron por métodos convencionales; la susceptibilidad a los antibióticos se evaluó por medio de la técnica de difusión del disco (Kirby Bauer) a los siguientes antibióticos: fosfomicina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefatzidime, cefepime, aztreonam, gentamicina, ciprofloxacina y nitrofurantoina. La detección de BLEE se realizó por el método fenotípico de “doble difusión del disco”. La lectura e interpretación de los resultados de la prueba de susceptibilidad se realizó siguiendo los criterios del CLSI. La sensibilidad a la fosfomicina alcanzó el 86,5 % y el 11,5 % fue resistente. El 34,6 % de las cepas de *E. coli* fosfomicina sensibles presentaron el fenotipo BLEE y el 9,6 % de las resistentes a fosfomicina ($p=0,032$). No se observó asociación estadísticamente significativa entre la sensibilidad/resistencia a la fosfomicina y los aspectos clínico-epidemiológicos de la unidad de estudio. Por otra parte, los patrones de resistencia más prevalente fueron: BLEE+CIP (31,6 %), seguido del fenotipo BLEE+CIP+GN (15,8 %) y GN+CIP (13,2 %). Así mismo, se identificaron 11 (28,94%) cepas multirresistentes en la muestra poblacional. Los resultados demuestran la alta sensibilidad de *E. coli* a la fosfomicina; así mismo, se observó alta resistencia a la ciprofloxacina y baja resistencia a la nitrofurantoina.

Palabras claves: *Escherichia coli*, infección del tracto urinario, susceptibilidad, fosfomicina, BLEE, resistencia.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) comunitarias constituyen una de las patologías con mayor prevalencia en las consultas de atención primaria de salud, después de las infecciones del tracto respiratorio; considerándose un problema de salud que afecta a millones de personas cada año y de gran repercusión económica (Medina y Castillo-Pino, 2019). La prevalencia de las ITU puede variar según la edad y el género, siendo mayor su predominio en mujeres; se estima que entre 35-50 % de las mujeres desarrolla una ITU a lo largo de su vida; y esta frecuencia aumenta con la edad. Contrariamente, los hombres menores de 50 años presentan una baja prevalencia de ITU (Navarrete, Loayza, Velasco y Benites, 2021).

En cuanto a la etiología, *Escherichia coli* es el agente causal más frecuente de infecciones urinarias, ocasionando entre 75-90% de las ITU no complicadas (Pigrau, 2013; citado por Losada, Barbeito, García-Garrote, Fernández-Pérez, Malvar y Hervada, 2020). Dentro de las variantes de la especie, *E. coli* uropatógena (ECUP) ha desarrollado numerosas estrategias para evadir la acción de los mecanismos de defensa del hospedero, lo cual lo convierte en el patógeno más comúnmente asociado a infecciones recurrentes (Wagenlehner, Wullt, Ballarini, Zingg y Naber, 2017). Adicionalmente, la evolución natural y el uso indiscriminado de los antibióticos en la práctica clínica, ha favorecido el desarrollo de resistencia antimicrobiana (RAM) en este agente infeccioso (Pacherres-Bustamantez, Aguilar-Gamboa y Silva-Díaz, 2019).

La RAM es la responsable de ocasionar que un microorganismo previamente sensible, se vuelva resistente a un antibiótico, bien sea por procesos de mutación o por la adquisición de genes de resistencia. La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha declarado que la RAM es una de las principales amenazas para la salud pública a nivel mundial, debido a la alta morbi-mortalidad asociada y al gran impacto económico para los sistemas de salud de todo el mundo (OMS, 2020).

En la búsqueda de posibles soluciones ante la problemática de la resistencia a los antimicrobianos, se ha implementado la aplicación de antibióticos eficaces y con baja incidencia de resistencia que estaban en desuso (por la innovación de nuevos antibióticos), entre los cuales destaca la fosfomicina. La fosfomicina es un antibiótico de amplio espectro, empleado como alternativa para el tratamiento de las ITU bajas, por su eficiencia como agente bactericida derivado del ácido fosfónico. La fosfomicina actúa sobre una amplia variedad de bacterias, incluidas las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas (Falagas, Vouloumanou, Samonis y Vardakass, 2016).

Desde hace una década, en la literatura internacional se refiere el uso de la fosfomicina para el tratamiento de las ITU y otras enfermedades infecciosas; no obstante, la información sobre su empleo en circunstancias similares a nivel nacional es muy escasa. Este hecho motivó el interés de este grupo de investigación por estudiar la sensibilidad a la fosfomicina en aislados clínicos de *E. coli* de origen urinario y así recopilar datos que permitan sustentar el uso de este antibiótico como una alternativa en el tratamiento de las ITU no complicadas.

El objetivo general de esta investigación se circunscribe en analizar la sensibilidad antimicrobiana a la fosfomicina en cepas de *Escherichia coli* provenientes de infecciones del tracto urinario en adultos de la comunidad.

CAPITULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del problema

La resistencia antimicrobiana (RAM) se define como la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos inhibitorios de los antibióticos; es una característica inherente al propio microorganismo o puede ser una capacidad adquirida durante el proceso infeccioso (Giono-Cerezo, Santos-Preciado, Morfín-Otero, Torres-López y Alcántar-Curiel, 2020).

El fenómeno de la resistencia se ha incrementado significativamente como resultado del uso indiscriminado de los antibióticos, con importantes consecuencias para la salud pública. Se estima que las infecciones por bacterias resistentes son responsables de aproximadamente 700.000 muertes por año a nivel mundial (OCDE, 2019). El último informe de la OMS, basado en datos de RAM provenientes de diferentes países, ilustra un panorama alarmante por la aparición y rápida propagación de nuevos mecanismos de resistencia, que ponen en riesgo el tratamiento farmacológico de enfermedades infecciosas comunes como las infecciones urinarias, la gonococia, la neumonía, la tuberculosis o las enfermedades de transmisión alimentaria. Particularmente, las tasas de resistencia a la ciprofloxacina, antibiótico utilizado habitualmente para tratar infecciones del tracto urinario, variaron del 8,4% al 92,9% para *Escherichia coli* y del 4,1% al 79,4% para *Klebsiella pneumoniae* (OMS, 2020).

A propósito de las infecciones del tracto urinario (ITU), éstas constituyen una de las causas de atención primaria más frecuente en la población general, considerándose como un problema de salud por la alta incidencia en todos los grupos etarios; además, por las complicaciones que se asocian y la alta tasa de recurrencia documentada, entre 27%-46% por año en mujeres (Orrego-Marín, Henao-Mejía y Cardona-Arias, 2014). En cuanto a la etiología, *Escherichia coli* es el patógeno más frecuentemente aislado,

en especial en las infecciones urinarias no complicadas (80-90%). El resto de las infecciones son producidas por otras enterobacterias, como *Proteus mirabilis* y *Klebsiella* spp. (Miranda-Estrada, Ruíz-Rosas, Molina-López, Parra-Rojas, González-Villalobos y Castro-Alarcón, 2017).

A través de los años se ha evidenciado un aumento en el nivel de resistencia adquirido por los bacilos Gram negativos, en particular por *E. coli*, a los antibióticos de uso convencional, como los betalactámicos, fluoroquinolonas y las cefalosporinas (Betrán, Lavilla, Cebollada., Calderón y Torres, 2020). Concretamente, la resistencia a los betalactámicos se puede originar por varios mecanismos, siendo el más importante la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE); estas enzimas son capaces de inhibir el mecanismo de acción de antimicrobianos como las penicilinas, aztreonam y cefalosporinas; por otro lado, los microorganismos BLEE positivo se asocian a multi-drogo-resistencia. (Cabrera, Díaz, Díaz, Carrasco y Ortiz, 2019). Este último aspecto genera aún mayor preocupación, puesto que, alrededor del 40% de la carga sanitaria de la RAM está causada por bacterias resistentes a los antibióticos de último recurso, como los carbapenémicos o la colistina. (OCDE, 2019).

Ante este panorama, la comunidad científica ha impulsado el uso de antimicrobianos “antiguos”, que fueron desarrollados hace décadas y que, por su resistencia inicial, dejaron de utilizarse. Dentro de estos agentes, la fosfomicina es un antibiótico de uso oral que tiene una amplia actividad *in vitro* contra los uropatógenos multi-drogo-resistentes (MDR). (Díez y Aguilar y Cantón, 2019; Nor, Mendy, Raspanti y Hernández, 2013).

Actualmente, la fosfomicina es el antibiótico de elección para el tratamiento de las ITU, según lo refiere la literatura internacional (Robino, Notejane, Casuriaga, Galain, García, Mas y cols., 2020). Sin embargo, en Venezuela no se encontraron publicaciones relacionadas con la susceptibilidad y/o resistencia bacteriana frente a la fosfomicina, aun cuando existe información de su uso en la práctica clínica.

En este contexto, los autores plantean el siguiente enunciado holopráxico:
¿Cuál es el patrón de sensibilidad antimicrobiana a la fosfomicina en cepas de *Escherichia coli* provenientes de infecciones del tracto urinario en adultos

ambulatorios del Municipio Libertador del estado Mérida, Venezuela, en el periodo octubre 2022 - febrero 2023?

Justificación del Problema

El presente trabajo de investigación se justifica a partir del reconocimiento por parte de la OMS en el año 2020, de que la resistencia a los antimicrobianos es una de las 10 principales amenazas de salud pública a las que se enfrenta la humanidad. Por otro lado, las ITU son una de las enfermedades infecciosas diagnosticadas con mayor frecuencia en la práctica clínica, siendo *E. coli* el uropatógeno más frecuentemente implicado en esta patología, este microorganismo ha desarrollado diferentes mecanismos de resistencia a los antibióticos de uso convencional (betalactámicos, quinolonas y trimetoprim sulfametoxazole). En consecuencia, hoy en día el tratamiento empírico presenta baja efectividad, justificándose los estudios de la susceptibilidad antimicrobiana de ECUP.

De acuerdo a la información internacional, la fosfomicina ha mostrado resultados satisfactorios cuando se prueba frente a bacterias gramnegativas como *E. coli*, en este contexto, el presente estudio resulta novedoso ya que a nivel local se desconoce el perfil de susceptibilidad de este uropatógeno a la fosfomicina. Por otro lado, es importante conocer los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana en vista de que en la práctica clínica muchas veces se indica tratamiento empírico, por lo tanto, la información que se genere en este tipo de estudios puede incidir favorablemente en el tratamiento de las ITU.

Objetivos de la Investigación

Objetivo General

Analizar la susceptibilidad antimicrobiana a la fosfomicina en cepas de *Escherichia coli* provenientes de infecciones del tracto urinario en adultos ambulatorios del Municipio Libertador del estado Mérida-Venezuela, en el periodo octubre 2022 - febrero 2023.

Objetivos Específicos

1. Establecer la frecuencia de *Escherichia coli* uropatógena sensibles y resistentes a la fosfomicina.
2. Categorizar los aislamientos de *Escherichia coli* sensibles y resistente a la fosfomicina en función de la presencia de BLEE y patrón de susceptibilidad a quinolonas, aminoglucósidos y nitrofuranos.
3. Relacionar la susceptibilidad a la fosfomicina en cepas de *Escherichia coli* BLEE positivas.
4. Estimar la frecuencia de cepas de *Escherichia coli* mutantes no sensibles a la fosfomicina.
5. Relacionar la susceptibilidad de *Escherichia coli* a la fosfomicina con antecedentes clínico-epidemiológicos.

Alcances y Limitaciones

Alcances

Los resultados de este trabajo, se correspondieron con la susceptibilidad de *E. coli* a la fosfomicina y a otros agentes antimicrobianos de uso convencional en el tratamiento de las ITU.

Las pruebas de susceptibilidad se realizaron *in vitro*, por el método de difusión del disco, siendo los resultados interpretados siguiendo los lineamientos del CLSI (2023); obteniéndose información muy importante y novedosa en el campo del diagnóstico microbiológico y de la atención médica, a nivel local y nacional.

La información obtenida servirá de base para futuras investigaciones en el campo de la microbiología clínica.

Limitaciones

Entre las limitaciones que se presentaron durante el desarrollo de este trabajo de investigación se puede mencionar, la escasa información sobre la sensibilidad de *E. coli* a la fosfomicina tanto a escala nacional como regional.

Los altos costos y la disponibilidad de los insumos necesarios para el desarrollo de la parte experimental de este trabajo, limitó la “n” muestral. Por otro lado, las fallas en el servicio de energía eléctrica, conllevaron a la repetición de pruebas de sensibilidad, y en consecuencia al gasto de insumos.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

Trabajos Previos

Santa-Cruz, Fariña, Walder, Rolón, Pereira y Ferro (2021), evaluaron la sensibilidad *in vitro* de aislados de *E. coli* obtenidos a partir de urocultivos provenientes de pacientes de la comunidad. Para ello, los autores se propusieron un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal de casos consecutivos de pacientes con ITU. Se analizaron 260 muestras de orina con desarrollo de *E. coli* mayor a 100.000 UFC/mL, el aislamiento e identificación bacteriana se realizó por métodos convencionales. Por otra parte, mediante la técnica de difusión del disco se determinó la susceptibilidad antimicrobiana de *E. coli* a los siguientes antibióticos: fosfomicina 200 µg, nitrofurantoina 300 µg, trimetoprima 5 µg, trimetoprima/sulfametoxazol 1.25/ 23.75 µg y ciprofloxacina 5 µg; así mismo, se detectó la presencia de BLEE por el método fenotípico. Para la medición de los halos de inhibición de los discos de fosfomicina, no consideraron las colonias intrahalo, según lo recomendado por el CLSI. Entre los resultados destaca la alta sensibilidad de *E. coli* frente a la fosfomicina (98,5%) y nitrofurantoina (97,7%); mientras que, para ciprofloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol exhibieron una sensibilidad menor. El 16,9% de los aislados de *E. coli* presentaron BLEE. Como conclusión, los autores resaltaron la alta sensibilidad que mostró la fosfomicina frente a cepas de *E. coli* productoras de BLEE, lo cual proyecta a la fosfomicina como una nueva alternativa para el tratamiento empírico de primera elección para cistitis aguda no complicada. Este trabajo respalda la investigación, porque se relaciona con el evento de estudio, la muestra y el método de análisis.

Gohar, Afridi, Fatima, Fatima, Afzal y Fasih (2021), realizaron una investigación con el objetivo de evaluar la eficacia de la fosfomicina y otros antimicrobianos frente a cepas de *E. coli* BLEE positivo aisladas de ITU. Se analizaron 222 muestras de orina

de pacientes hospitalizados y ambulatorios del Hospital Médico Universitario Ziauddin en Pakistán. El estudio microbiológico se realizó de acuerdo a la metodología convencional. A las cepas identificadas como *E. coli* se les determinó la presencia de BLEE por el método fenotípico; de igual manera, a los aislamientos positivos para BLEE se les probó el disco de fosfomicina de 200 µg, junto con otros antibióticos de uso común para ITU. Entre los resultados se obtuvo que la sensibilidad de *E. coli* productora de BLEE a la fosfomicina fue 94,59%, siendo ésta mayor en comparación con otros antimicrobianos, como, meropenem (89%), amikacina (83%) y nitrofurantoína (78%). Al analizar los resultados obtenidos, los autores concluyeron que la fosfomicina mostró más del 90% de sensibilidad frente a *E. coli* BLEE positivas; estas mismas cepas fueron resistentes a los antibióticos utilizados convencionalmente para ITU. Por lo tanto, la fosfomicina está siendo reconsiderada para el uso contra patógenos resistentes a múltiples fármacos, incluyendo cepas BLEE, debido a su baja resistencia, perfil de seguridad y administración oral. Este trabajo respalda la investigación, ya que involucra tanto el evento como a la unidad de estudio.

Panamá y Gallegos (2021) en Ecuador, determinaron la susceptibilidad a los antimicrobianos en cepas de *E. coli* recuperadas de urocultivo provenientes de pacientes que asistieron al laboratorio clínico Neolab. El diseño de esta investigación fue de tipo documental, cuantitativa, de corte longitudinal. Para este estudio se incluyeron 936 pacientes, de los cuales 330 urocultivos presentaron *E. coli*. La identificación bacteriana se llevó a cabo a través de métodos estandarizados y la susceptibilidad antimicrobiana se determinó por el método de difusión en disco (Kirby-Bauer). El registro de las muestras clínicas se hizo en ficha de registro secundarias que incluyeron las siguientes variables: Infección del tracto urinario, edad biológica y género biológico. Entre los resultados se observó mayor resistencia por parte de *E. coli*, hacia la amoxicilina (55,15%), seguido del ácido nalidíxico (50,91%), trimetoprim sulfametoxazol (46,67%) y ciprofloxacino (26,67%); por otro lado, se evidenció que las tasas de resistencia fueron bajas para meropenem (0,0%), fosfomicina (0,9%) y nitrofurantoína (1,5%). Los investigadores señalan que existe una alta resistencia

antimicrobiana en cepas de *E. coli* procedentes de pacientes adultos del género femenino, por lo cual son necesarios los estudios de vigilancia epidemiológica de la resistencia en ECUP por área geográfica. Este trabajo sirve de referencia al presente proyecto de investigación, puesto que, se evalúa el evento de estudio.

En España, Betrán y cols. (2020), se propusieron evaluar la sensibilidad de *E. coli* a varios antibióticos, las cepas fueron aisladas de muestras de orina de pacientes procedentes de atención primaria y hospitalaria en el Sector de Huesca, en un periodo de tres años. Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo y retrospectivo a partir de 42.004 urocultivos positivos para *E. coli*, la determinación de la sensibilidad *in vitro* se realizó mediante el método de microdilución en placa frente a los antibióticos: amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, fosfomicina, cefuroxima, cefotaxima, ciprofloxacino, nitrofurantoína, trimetoprim-sulfametoxazol, tobramicina, gentamicina y piperacilina tazobactam. De las 13.503 muestras recibidas en el año 2016, 13.402 muestras en 2017 y 15.099 en 2018, *E. coli* se detectó en 40%, 40,2% y el 46% respectivamente. Con relación a la prueba de sensibilidad, en la mayoría de los antimicrobianos, se observó una tendencia lineal significativa en la disminución de la sensibilidad de *E. coli*, durante los tres años de estudio. Pese a este incremento de la resistencia, algunos agentes como fosfomicina, nitrofurantoína, cefotaxima, gentamicina y piperacilina tazobactam mantienen buena actividad en aislados comunitarios y hospitalarios. La elevada sensibilidad a la fosfomicina a nivel global, la convierte en una alternativa de primera línea, en el tratamiento empírico de las ITU. Este trabajo es incluido como antecedente, ya que los autores relacionaron el evento de estudio con la unidad de investigación.

Aaron, Ryota, Mustapha, McElheny, Mettus, Bowler y cols (2018), plantearon un estudio para evaluar la frecuencia de aparición de mutantes de *E. coli* no sensibles a la fosfomicina e identificar los mecanismos de resistencia subyacentes. Para ello, analizaron 649 cepas de *E. coli* resistentes a cefalosporinas, aislados de muestras de orina recolectados en el Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh. El estudio

microbiológico se realizó de forma convencional, a las cepas de *E. coli* se les determinó la susceptibilidad antimicrobiana a la fosfomicina (200 µg de fosfomicina y 50 µg de G6P) por los métodos difusión del disco y CIM. Los investigadores observaron colonias dentro de la zona de inhibición alrededor del disco de fosfomicina, por este motivo repitieron la prueba para determinar la reproducibilidad. De los 20 aislamientos de *E. coli* que desarrollaron colonias internas, 5 subcultivos de las colonias mostraron resistencia. Posteriormente, las mutantes se sometieron a estudios genéticos para identificar las mutaciones presentes. Las tasas de sensibilidad de las cepas de *E. coli* a la fosfomicina oscilaron entre 94 y el 99%, por lo que siguió manteniendo una buena actividad *in vitro*. La resistencia de *E. coli* a la fosfomicina es rara, pero, puede deberse a una disminución del transporte a través de la membrana externa, por causa de una afinidad reducida del gen *MurA*, o por presencia del mecanismo más frecuente que causan la pérdida de la función del transportador de hexosa-6-fosfato *UhpT* o del transportador de glicerol-3-fosfato *GlpT* a través de cambios en los propios genes transportadores o reguladores *ptsI* y *cyaA*. Por lo tanto, las colonias internas no sensibles a la fosfomicina presentadas en las pruebas de susceptibilidad de difusión en disco de *E. coli* se debió a la pérdida del transportador UhpT; como sugerencia los autores aconsejaron, que las cepas de *E. coli* con colonias no sensibles aisladas dentro de la zona de inhibición en el rango susceptible pueden interpretarse como sensibles a la fosfomicina. Este trabajo sirvió de fundamento para la interpretación de los halos de inhibición de las cepas de *E. coli* con respecto al disco de fosfomicina.

Antecedentes históricos

El género *Escherichia* fue descrito por primera vez por el pediatra alemán Theodor Escherich, quien aisló esta bacteria en 1885 durante su investigación sobre la microbiota en las deposiciones de niños y neonatos sanos. Inicialmente fue nombrada *Bacterium coli commune* (la bacteria común del colon); posteriormente, en 1919 Castellani y Chalmers, en honor a su descubridor, la denominaron *Escherichia coli* (Barreto, 1997).

En 1944, Kauffman utilizó sueros de conejos inmunizados, con el fin de diferenciar los tipos de *E. coli* comensales de los patógenos y subclasificarlos. Esta clasificación favoreció la comprensión de la *E. coli* patógena, determinando mediante serologías las cepas que son capaces de causar enfermedades intestinales/diarreicas. *E. coli* se clasifica en 6 patotipos diferentes: *E. coli* enteropatógena diarreica (EPEC, por sus siglas en inglés), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC) y *E. coli* difusamente adherente (DAEC). Estas se diferencian clínicamente de aquellas que causan enfermedades extraintestinales tales como: *E. coli* septicemias (SEPEC), *E. coli* meningitis (MENECA) y *E. coli* uropatógena (UPEC) (Sanz, 2021).

Desde el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, se inició una era caracterizada por el desarrollo de diferentes grupos de antibióticos, que permitieron el tratamiento adecuado de infecciones graves ocasionadas por bacterias que diezaban la población mundial. La aplicación de las penicilinas en el año 1940, se vio acompañada con el descubrimiento de la resistencia bacteriana; por su parte, Ernest Chain, Howard Florey y Heatley, quienes participaron en la purificación y aplicación de las penicilinas, observaron en ciertos cultivos de *E. coli*, la inactivación de las soluciones de penicilinas por una sustancia producida por dichas bacterias (Vanegas-Múnera y Jiménez-Quiceno, 2019).

Años después del descubrimiento de la ampicilina, Kirby identificó cepas de *Staphylococcus aureus* que producían una sustancia capaz de inactivar las penicilinas, dichas sustancias resultaron ser enzimas de naturaleza proteica, las penicilinasas. Posteriormente, aparecieron otras enzimas que cumplían la misma acción de inactivación, estas fueron llamadas betalactamasas, específicamente TEM-1. Asimismo, en 1960 fue descubierta una enzima proveniente de *Klebsiella pneumoniae*, capaz de inactivar tanto a las aminopenicilinas, carboxipenicilinas, las ureidopenicilinas, así como a las cefalosporinas de primera generación, a estas enzimas se les clasificó como SHV-1 (García, 2013).

Un nuevo tipo de BLEE aislada de enterobacterias hizo su aparición en 1989 de forma simultánea en Alemania, Argentina y Francia, fueron llamadas CTX-M, se comprobó que no tenían relación alguna con las BLEE descritas hasta ese momento, es decir, eran filogenéticamente diferentes a las TEM y SHV (García, 2013).

La fosfomicina, inicialmente nombrado fosfomicina, fue descubierto en España en 1969, durante el curso de una investigación conjunta llevada a cabo por la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos y la Casa Merck Sharp Dohne de Estados Unidos de América. Se aisló a partir de hongos del género *Streptomyces* y sus tres especies: *S. fradiae*, *S. viridochromogenes* y *S. wedmorensis*. La fosfomicina actúa inhibiendo la UDP-N-acetilglucosamina-enolpiruvil transferasa (MurA), enzima responsable de catalizar la formación de N-acetilmurámico, precursor del peptidoglucano, a través de la unión de N-acetilglucosamina y fosfoenolpiruvato, provocando la lisis bacteriana (Méndez, Mendoza, Rodicio, M y Hardisson, 1978).

Pedreira, Anzalone, Álvez y Cafferatta (2003) en Uruguay, durante el periodo comprendido entre 1995 y 2001, obtuvieron evidencias sobre la utilización de la nueva formulación de la fosfomicina-trometamol (FOT), la cual presentó una excelente actividad *in vitro*. Por otra parte, se evidenció que la sal de trometamol favorece la absorción digestiva de la fosfomicina, evitando que sea inactivada por la acidez gástrica, además, de la capacidad de disminuir la adherencia bacteriana a las células del urotelio tanto de bacterias sensibles como resistentes.

Bases teóricas

Generalidades de Escherichia coli

Escherichia coli son bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos, que pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae*. Sus dimensiones son de aproximadamente 1,1–1,5 µm de ancho por 2,0–6,0 µm de largo. Se caracterizan por ser fermentadores de la glucosa y la lactosa, reducir nitratos a nitritos, y producir gas; son mesófilas, ya

que crecen a 37°C. Esta especie produce la enzima catalasa, son oxidasa negativa y productoras de indol a partir del triptófano. Además, poseen mecanismos de adhesión como fimbrias y flagelos peritricos, que le permiten movilizarse y fijarse a receptores específicos de las células (Gutiérrez, 2021). Taxonómicamente, *E. coli* se ubica en el Dominio: Bacteria, Phylum: Proteobacteria, Clase: Gammaproteobacteria, Orden: Enterobacterales, Familia: Enterobacteriaceae, Género: *Escherichia* (Pérez, 2019).

En cuanto a su hábitat, *E. coli* se encuentra en el suelo, agua, vegetación y habitan como microbiota habitual en el intestino de los seres humanos y animales. Su presencia es esencial ya que participan en la absorción de nutrientes y en la producción de vitaminas B y K. Asimismo, pueden comportarse como patógenos oportunistas, cuando alcanzan los tejidos fuera de su nicho ecológico habitual. Cuando las defensas del hospedero son inadecuadas, los microorganismos adquieren factores de virulencia especializados tales como adhesinas y exotoxinas, provocando enfermedades intestinales y extraintestinales (Tabla 1) (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2011).

Factores de virulencia de Escherichia coli uropatógena

E. coli uropatógena (UPEC) es un subgrupo de la clasificación de *E. coli* extraintestinal. Se origina en la microbiota intestinal y entra en la vejiga por una ruta ascendente, a través de la uretra, con una fase intermedia de colonización periuretral y uretral distal. Una vez que coloniza, se enfrenta a los mecanismos de defensa del hospedero, que incluyen moléculas antibacterianas, el flujo masivo de orina y, la entrada de células efectoras del sistema inmune. Para superar, persistir y evadir estas defensas, la UPEC ha desarrollado una serie de factores de virulencia, que le permiten adherirse a los tejidos del hospedero e invadirlos (Sanz, 2021)

Tabla 1. Factores de virulencia en *Escherichia coli*

Factores de virulencia	Acción biológica
Fimbrias	Permiten el anclaje de las bacterias a las células del huésped para establecer la infección, por medio de proteínas llamadas adhesinas (Canal, Cubillos, Zamora, Reinhardt, Paredes, Ildefonso y cols., 1999).
Sistema de Secreción Tipo 3	Inyección de proteína Intimina con su receptor Tir a la célula que participa en el anclaje celular (Vidal, Canizalez-Román, Gutiérrez-Jiménez, A. y Navarro-García y cols., 2007).
Flagelos	Están formado por la flagelina (antígeno H), proteína que permite la propulsión de la bacteria al interior del epitelio celular (Piedrola, 2003).
Cápsula	Proporciona a la bacteria la capacidad de sobrevivir a la fagocitosis por parte del sistema inmune, causando infecciones invasivas (Millán, Hernández, Millán y Araque, 2014).
Lipopolisacáridos (LPS)	Ejerce su efecto sobre la síntesis de citoquinas como la interleukina 1 y el factor de necrosis tumoral, ocasionando el aumento de la respuesta inflamatoria e induciendo una respuesta antigénica contra el antígeno somático O, además, también resisten el poder bactericida del suero (Romero y Iregui, 2010).
Shiga 1 y Shiga 2 (Stx1 y Stx2) (Exotoxina)	Interrumpen la síntesis proteica, provocando la destrucción de microvellosidades intestinales (Hannaoui, Villalobos y Martínez, 2009).
Termolábiles (LT) y termoestables (STa y STb) (Endotoxinas)	Causan desequilibrio de la homeostasis intestinal, causando así, hipersecreción de fluidos dando lugar a la producción de diarreas (Arias y Huguet, 2019).
Sideróforos	Permite recolectar una cantidad suficiente de hierro que le permita sobrevivir en un ambiente bajo de nutrientes (Aguado-Santacruz, Moreno-Gómez, Jiménez, García-Moya y Ortiz y cols., 2012).
Biofilms	Permiten que la bacteria colonice y resista mecanismos de defensa del huésped (Lasa, Pozo, Penadés y Leiva, 2005).

Los factores de virulencia de estos microorganismos cumplen con dos funciones: adhesión e invasión de tejidos. La primera función la realizan los pili de tipo 1 y las adhesinas fimbriales, que se encuentran en la superficie celular, además, poseen la capacidad de formar biopelículas e inducción de citosinas. Los pili tipo 1 están formados por repeticiones de subunidades de pilinA y FimA. La parte distal del pili está compuesta por 2 adaptadores (las proteínas FimF y FimG) y la adhesina unida a manosa, FimH. Esta adhesina FimH, es la responsable de la adherencia del microorganismo a las glucoproteínas que se encuentran en el epitelio de la vejiga, y se encargan de la unión de la bacteria al hospedero (Sanz, 2021).

La segunda función la realizan la alfa hemolisina (HlyA), el factor citotóxico necrotizante tipo 1 y la toxina secretada autotransportadora, que se forman dentro de la célula bacteriana y son exportados al sitio de infección, cumplen con la función de inducir la lisis de las células hospedera (Sanz, 2021).

Por otro lado, entre los mecanismos de patogenicidad en Enterobacteriales la resistencia antimicrobiana es uno de los factores con mayor impacto clínico, siendo la producción de enzimas del tipo betalactamasas el mecanismo de resistencia más importante. Los genes que codifican estas enzimas, pueden encontrarse en el cromosoma bacteriano o en plásmidos, y se producen de manera constitutiva o inducible. En cuanto a los mecanismos de resistencia descritos, se encuentra las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), las betalactamasas de tipo AmpC y las carbapenemasas (García, Castillo y Salazar, 2014).

Patogenia de Escherichia coli uropatógena

La patogenia comprende la serie de eventos que intervienen desde que el agente infeccioso entra en contacto con las células del hospedero. En este contexto, las cepas ECUP, poseen la capacidad de propagarse a tejidos profundos, luego de que se interrumpe la integridad celular, de esta manera obtiene acceso a los nutrientes dentro

de la célula hospedadora. Este medio de propagación se da a través de la expresión de la alfa hemolisina (HlyA) también denominada “toxina formadora de poros”, que produce la lisis celular una vez que se inserta en la membrana celular del hospedero, ocasionando que se libere hierro y nutrientes que favorecerán el crecimiento del patógeno microbiano (Rodríguez, 2002).

Por otra parte, el factor citotóxico necrotizante tipo 1, conduce a una activación de las Rho GTPasas. Esto provoca cambios celulares, basados en reordenamiento del citoesqueleto de actina de la célula, ocasionando la apoptosis de las células de la vejiga y estimulando su exfoliación. A su vez, la UPEC posee la toxina secretada auto-transportadora, la cual es de naturaleza proteica y se caracteriza por tener efectos citopáticos en el riñón y la vejiga; además estas cepas se asocian a pielonefritis (Sanz, 2021).

Cabe destacar que ECUP puede ocasionar diferentes tipos de infecciones urinarias, con signos y síntomas específicos según la parte de las vías urinarias que esté infectada. La capacidad de virulencia de la UPEC y de los factores predisponentes como edad, género, estado inmunológico, malformaciones renales, entre otros, determinan las formas clínicas de presentación, entre las que destacan: la pielonefritis, cistitis o uretritis, con evolución aguda o crónica (Díaz, Cabrera, Fernández, González, Carrasco y Bravo, 2006).

Manifestaciones clínicas

El tracto urinario es un sistema cerrado encargado del drenaje de orina desde los riñones, almacenándose en la vejiga y, finalmente expulsada al exterior por la uretra. Existen varios mecanismos que permiten la esterilidad del tracto urinario, no obstante, una alteración de estos, producirá una infección. Las ITU se definen como la colonización de microorganismos en el tracto urinario, ocasionando una patogenia en la mayoría de los casos (Lozano, 2003)

Las ITU pueden clasificarse desde el punto de vista anatómico en:

- ITU bajas o no complicadas: son aquellas donde las bacterias colonizan la uretra y la vejiga, causando cistitis y uretritis; pueden cursar con síntomas leves como disuria, polaquiuria, turbidez y olor fétido de la orina, y no muestran presencia de alteraciones funcionales o anatómicas (Echevarría, Sarmiento, Osorio-Plenge, 2006).
- ITU altas: la colonización bacteriana ocurre a nivel ureteral y del parénquima renal. Puede manifestarse con signos y síntomas sistémicos tales como: escalofríos, fiebre, dolor lumbar, náuseas y vómitos. A su vez, las ITU altas pueden ocasionar patologías como pielonefritis o absceso renal (Lozano, 2003).

Por otro lado, una clasificación de las ITU de gran utilidad desde el punto de vista clínico, es la que distingue entre tipos complicadas o crónicas, no complicadas o agudas y la bacteriuria asintomática:

- Complicadas: son aquellas que aparecen en niños, embarazadas, portadores de sonda urinaria, pacientes con alteraciones estructurales o funcionales del tracto urinario tales como: presencia de cálculos, obstrucción, anomalías anatómicas o algún cuerpo extraño; en tal sentido, ciertos factores de riesgo pueden hacer más complicada una ITU. También se incluyen aquí las causadas por patógenos resistentes a los antibióticos y las ITU recurrentes (Hernández, 2010).
- No complicadas: son aquellas en las cuales no se incluye ningún criterio de las complicadas (Lozano, 2003).
- La bacteriuria asintomática: se define por la presencia de un recuento cuantitativo $> 10^5$ UFC/mL, en dos urocultivos consecutivos de uropatógenos en mujeres y en un único urocultivo en varones y embarazadas con orinas obtenidas de forma adecuada, sin que existan síntomas clínicos de infección del tracto urinario, cabe destacar que sus mecanismos patológicos, así como su etiología, son pocos descritos, aunque se observa mayor incidencia en mujeres. *E. coli* procedentes del aparato digestivo son la causa más frecuente de las bacteriurias asintomáticas en la edad adulta. Por otra parte, se han planteado múltiples teorías sobre la importancia de las ITU asintomáticas, entre ellas, su

influencia en el estado de salud y su posible progresión hacia la aparición de infecciones urinarias sintomáticas, ya que el que produzcan o no sintomatología va a depender de la interrelación entre los mecanismos de defensa del propio huésped y de la virulencia de los microorganismos (García y cols., 2011).

Por último, cuando las ITU se producen de forma recurrente se pueden clasificar en recidivas y reinfecciones. En las recidivas, la infección es debida al mismo germen que produjo la primera infección, y suele ocurrir por lo general entre una y dos semanas después de finalizar el tratamiento. Asimismo, este tipo de infecciones pueden ser debidas a la persistencia del microorganismo en el tracto urinario, a un tratamiento inadecuado o muy corto, a anomalías genitourinarias o simplemente al acantonamiento de los microorganismos en cierta zona de protección. Por otra parte, las reinfecciones son mucho más frecuentes que las recidivas, estas se producen por un mismo microorganismo que persiste en la vagina o intestino, u otros órganos distintos (Hernández, 2010).

Otra clasificación importante se relaciona con el origen o la procedencia de la ITU, éstas pueden ser de origen nosocomial o comunitarias. Las infecciones urinarias intrahospitalarias o infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS), son aquellas que se adquieren durante la estancia en el hospital; están asociadas a procedimientos invasivos y se manifiestan 48 horas después de su ingreso. Por el contrario, las infecciones urinarias comunitarias, se caracterizan por presentar bacteriurias causadas por uropatógenos menos virulentos, ya que, en el entorno hospitalario, los microorganismos tienden a desarrollar más mecanismos de resistencia a los antibióticos; además, pueden estar causados por actividad sexual o mala higiene personal (Cires, Freijoso, Vergara, Machado, Salas, Borrero y cols., 2012).

Epidemiología de las ITU

Las ITU son infecciones muy comunes en la atención primaria de salud en el adulto. La etiología infecciosa más frecuente es *E. coli* (>80% de los casos) seguida de

Klebsiella pneumoniae, *Proteus mirabilis* y *Enterococcus* spp, entre otros (Marrache, 2021).

Las ITU se presentan principalmente en mujeres sin enfermedades de base u otras complicaciones. De este modo, la incidencia de ITU en mujeres es superior a la observada en hombres; se calcula que entre el 50 y el 60% de las mujeres adultas tendrá al menos un episodio de ITU en su vida. El mayor pico de incidencias de ITU se observa en mujeres en las edades de máxima actividad sexual, generalmente entre las edades de 18-39 años (Nemirovsky, López, Prímula, Vedia, Colque, Barcelona y cols., 2020).

Por otro lado, las ITU también son muy comunes en niños, en hombres y mujeres de edad avanzada, con complicaciones urológicas y hospitalizaciones. Los estudios epidemiológicos han demostrado que 15-20% de las mujeres entre 65-70 años, así como 20-50% de las mujeres mayores de 80 años, tienen bacteriuria. La incidencia de infecciones urinarias en la etapa postmenopausia varía entre 10 y 30% (Nemirovsky y cols., 2020).

www.bdigital.ula.ve

Factores predisponentes de las ITU

Los factores predisponentes son aquellos que aumentan en una persona el riesgo de presentar una afección o enfermedad. Los factores predisponentes para el desarrollo de ITU en las mujeres son: la postmenopausia y la edad avanzada. En la edad avanzada, es muy común ver ciertas condiciones asociadas como lo son la incontinencia urinaria, el sondaje, la comorbilidad y la disminución de la respuesta inmunológica relacionada con la edad y la alteración de las defensas naturales (Jiménez, Broseta y Gobernado, 2002).

Durante el embarazo aumenta también el riesgo de ITU, debido a los cambios anatómicos como el crecimiento de los riñones por el aumento del flujo sanguíneo, también debido a factores hormonales como el aumento de la progesterona, y al aumento del peso del útero por la gestación, ocasionando presión sobre la vejiga (Marrache, 2021).

Por otra parte, las ITU se pueden asociar con diversas comorbilidades, como la diabetes, la cual es una enfermedad progresiva que se caracteriza por un estado de hiperglucemia crónica. En pacientes con este tipo de enfermedad, las ITU son más frecuentes, severas y complicadas. Por otra parte, también existen alteraciones estructurales o funcionales que pueden predisponer a una ITU, como es el caso de la hipertensión arterial y la enfermedad renal crónica (Olmo y Gorostidi, 2013).

El uso de antibióticos y la hospitalización previa, así como el uso de catéter urinario y sonda vesical, aumentan el riesgo de bacteriuria, cistitis e ITU recurrentes. Los pacientes con antecedentes de hospitalización, suelen tener presencia de cepas BLEE y multirresistentes, que se relacionan con antibioticoterapia (Yábar, Curi-Pesantes, Torres, Calderón-Anyosa, Riveros y Ochoa, 2017).

Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico microbiológico de una ITU, se fundamenta en el estudio de una muestra de orina de segundo chorro, obtenida asépticamente y emitida en un recolector estéril, la cual debe ser transportada rápidamente o en su defecto, refrigerada. Posteriormente, se realizan una serie de pasos para el análisis de la muestra, que incluyen: examen macroscópico de la orina (color, olor, densidad y pH), el examen químico con tira reactiva y el estudio microscópico, que comprende el sedimento urinario y la coloración de Gram (Ramírez, García, Longa, Sánchez, Nieves, Velasco y cols., 2006).

En el sedimento urinario, se investiga la presencia de leucocitos, cilindros, cristales y bacterias; el hallazgo de más de 5 leucocitos por campo (objetivo de 40x) en orina centrifugada será indicador de infección urinaria. Por otra parte, la coloración de Gram, permite la clasificación bacteriana en cocos o bacilos Gram positivos o Gram negativos, que indicará el procedimiento microbiológico a seguir (Ramírez y cols., 2006).

Con la orina sin centrifugar se inoculan los medios de cultivo, esta siembra se practica con asa calibrada (método de Kass). Para ello, se utilizan agar sangre, agar

Mac Conkey o agar CLED. El hallazgo de más de 100.000 UFC/mL de orina, confirma la presencia de infección urinaria (Ramírez y cols., 2006).

Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana

Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (PSA), son herramientas *in vitro*, implementadas para la selección de los agentes antimicrobianos que presenten el máximo desempeño para el tratamiento de un proceso infeccioso. Esto permitirá establecer un manejo más confiable del caso, evitando el uso indiscriminado de los antibióticos; así mismo, permitirá la posibilidad de identificar las resistencias en las cepas bacterianas (Velasco, Araque, Araujo, Longa, Nieves, Ramírez y cols., 2008).

Para que los estudios de sensibilidad a los antibióticos tengan validez clínica, es necesario que los procedimientos de laboratorio sean confiables. Por ello, el método más recomendado por los laboratorios clínicos, es el método de difusión del disco conocido comúnmente como Kirby-Bauer. Este se caracteriza por ser rápido, práctico y reproducible; además muestra una excelente correlación con la concentración mínima inhibitoria. Desde el punto de vista práctico, una bacteria es sensible a un antibiótico cuando éste inhibe el crecimiento del microorganismo a la dosis recomendada y se produce la curación de la infección; por el contrario, es resistente cuando su crecimiento sólo puede ser inhibido a concentraciones superiores a las que el fármaco puede alcanzar en el lugar de la infección (Velasco y cols., 2008).

Para evaluar la susceptibilidad *in vitro* a la fosfomicina, se utiliza el método de difusión del disco, en el que se aplican discos comerciales de fosfomicina de 200 µg. La zona donde se ha inhibido el crecimiento, será directamente proporcional a la susceptibilidad de la bacteria y se categoriza como sensible (S), intermedio (I) o resistente (R) en base a puntos de corte establecidos por organizaciones internacionales como CLSI (2023) ó EUCAST (2023) Por otro lado, también se emplean métodos de dilución en caldo o agar, empleando diferentes concentraciones que cuantifican la actividad *in vitro* de los antimicrobianos, de esta forma se obtiene la concentración

mínima inhibitoria (CMI); es decir, la menor dilución con menor concentración del antibiótico y que impida el desarrollo microbiano por completo (SEIMC, 2011).

Mecanismo de acción de la fosfomicina

La fosfomicina es un antibiótico de amplio espectro, derivado del ácido fosfónico. Su mecanismo de acción consiste en que la fosfomicina se transporta al interior de la bacteria, mediante los transportadores del glicerol 3-fosfato, de la glucosa 6-fosfato (G6P), del glicerol-3-fosfato-permeasa (GlpT) y de la hexosa-fosfato (UhpT). Una vez en el interior de la célula bacteriana, la fosfomicina inhibe la enzima UDP-N-acetilglucosamina-enolpiruvil transferasa (MurA), responsable de catalizar la formación de N-acetilmuránico (precursor del peptidoglucano) a través de la unión de N-acetilglucosamina y fosfoenolpiruvato, provocando así la lisis de la célula bacteriana (Candel, Matesanz y López, 2019).

La fosfomicina permite la reducción de la adherencia de las bacterias a algunos epitelios, como el epitelio urinario. Por tal motivo, se considera como un antibiótico de primera línea para el tratamiento de las ITU, ya que ejerce un excelente resultado frente a uropatógenos. La fosfomicina se excreta de forma inalterada en orina y apenas se une a proteínas plasmáticas, distribuyéndose ampliamente en el parénquima renal, vejiga o próstata no inflamada (Portillo, 2022).

Por otro lado, la fosfomicina es una alternativa para el tratamiento de infecciones sistémicas graves, causadas por bacterias multirresistentes. Esta indicación es debido a que poseen una excelente actividad *in vitro* frente a una variedad de patógenos, que incluyen *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM); así como Enterobacterales y *Pseudomonas aeruginosa*, que presentan mecanismos de resistencias que incluyen β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y β -lactamasas tipo carbapenemasas (Diez-Aguilar y Moreno, 2019).

Resistencia a la fosfomicina

La resistencia a la fosfomicina se puede producir por tres mecanismos diferentes: la afectación del transporte, la alteración del blanco de acción y la inactivación enzimática. En primer lugar, la afectación del transporte se origina por mutaciones en genes cromosómicos de los transportadores GlpT o UhpT o en sus genes reguladores, impidiendo la llegada de fosfomicina a su lugar de acción; este tipo de resistencia se ha descrito esencialmente en aislados de *E. coli* y *P. aeruginosa*. En *E. coli* se encuentran con relativa frecuencia mutantes con el centro activo de MurA alterado. Así mismo, la hiperproducción de MurA también provoca que la fosfomicina no ejerza su acción inhibitoria, siendo el microorganismo insensible a la acción de este antibiótico. (Diez-Aguilar y Moreno, 2019).

El mecanismo de resistencia con mayor importancia epidemiológica, es la inactivación enzimática de la fosfomicina. Dicho mecanismo, se puede producir por metaloenzimas que destruyen de forma eficiente este antibiótico, bloqueando su acción inhibitoria sobre MurA. Se han descrito diferentes metaloenzimas, entre ellas FosX y FosA, que inactivan la fosfomicina mediante la apertura del anillo epóxido, por incorporación de una molécula de agua o de glutatión, respectivamente. FosB, otra metaloenzima, lo hace mediante la adición de una molécula de cisteína. Por otro lado, el gen *fosA* y sus diferentes genes homólogos, como *fosA2*, *fosA3*, *fosA4*, *fosA5* o *fosA6*, se han encontrado asociados a plásmidos en cepas de *E. coli* productoras de BLEE o en *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas. (Diez-Aguilar y Moreno, 2019).

Operacionalización del evento de estudio

Las variables son características que definen en términos, las acciones que realiza el investigador para observar un fenómeno. La definición operacional, permite identificar los elementos y los datos empíricos, que definen y caracterizan una variable;

dándole significado por medio de su descripción en términos observables y comparables. Estas definiciones se miden por el grado de precisión en relación con los indicadores. (Palella y Martins, 2006).

A continuación, se presenta los cuadros de operacionalización del evento de estudio: (Tablas 2 y 3).

Tabla 2. Operacionalización del Evento de Estudio: Cepas de *Escherichia coli*.

1. Evento	2. Definición Conceptual ¿Qué es?	3. Definición operacional ¿Cómo se mide?
Objeto de estudio: Cepas de <i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i> son bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos, que pertenecen a la familia <i>Enterobacteriaceae</i> . Su hábitat es el suelo, el agua, la vegetación y microbiota habitual intestinal de los seres humanos y animales. Asimismo, pueden comportarse como patógenos oportunistas cuando alcanzan los tejidos fuera del intestino, además, adquieren factores de virulencia especializados, tales como adhesinas y exotoxinas, que pueden ocasionar enfermedades intestinales y extraintestinales. (Gutiérrez, 2021).	• Técnica de coloración de Gram, por observación microscópica. • Metabolismo de Carbohidratos y proteínas.
4. Dimensiones	5. Indicador	
<i>Escherichia coli</i> presente	Bacilos gramnegativos, extensión de crecimiento en unidades formadoras de colonias (UFC), fomentadoras de Glucosa y Lactosa (+), Oxidasa (-), Catalasa (+), Desaminación de la lisina (-), Descarboxilación de la lisina (+), urea (-), Citrato (-), Motilidad (+), Indol (+), Ornitina (+), producción de gas (+) y ausencia de producción de H ₂ S.	
<i>Escherichia coli</i> ausente		

Fuente: Pérez y Sánchez, 2023.

Tabla 3. Operacionalización del Evento de Estudio: Sensibilidad antimicrobiana a la fosfomicina.

1. Evento	2. Definición Conceptual ¿Qué es?	3. Definición operacional ¿Cómo se mide?
Sujeto de Estudio: Sensibilidad antimicrobiana a la fosfomicina.	La evaluación de la respuesta <i>in vitro</i> de los microorganismos ante la fosfomicina, involucra la aplicación de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. Como difusión del disco, en el que se aplican discos de fosfomicina de 200 µg. La zona de inhibición o halo de inhibición del crecimiento, será directamente proporcional a la susceptibilidad de la bacteria (Velasco y otros, 2008).	Prueba de susceptibilidad antimicrobiana: Método de difusión del disco (Kirby- Bauer), empleando discos de fosfomicina de 200 µg.
Dimensiones	Indicador	
• Sensibilidad a la Fosfomicina • Resistencia a la Fosfomicina	Puntos de corte: Método de difusión del disco: Diámetro del halo de inhibición (mm): Sensible ≥ 16 Resistente ≤ 12 Intermedio 13-15 (CLSI, 2023).	

Fuente: Pérez y Sánchez, 2023.

CAPITULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de Investigación

La investigación responde a un tipo particular de objetivo, en tal sentido, la investigación holística ha organizado y clasificado los objetivos, así como también, a sus correspondientes tipos de investigaciones. Específicamente, los tipos pueden ser: exploratoria, descriptiva, analítica, comparativa, explicativa, predictiva, proyectiva, interactiva, confirmatoria y evaluativa. (Hurtado, 2010). El presente trabajo de investigación corresponde a una investigación de tipo analítica, ya que pretende conocer la relación entre las variables del evento de estudio en una unidad y contexto determinados.

Diseño de Investigación

El diseño de investigación explica los aspectos operativos de la misma. Así como el tipo de investigación se describe de acuerdo al objetivo, el diseño de investigación se refiere al procedimiento, se determina a través de estrategias aplicadas para recolectar información, en un periodo de tiempo específico y una amplitud asociada a la investigación (Hurtado, 2010). En concordancia con lo antes expuesto, la presente investigación es de tipo analítica, con un diseño de investigación de laboratorio, mixto, contemporáneo y transversal.

Muestra poblacional

La “n” muestral es no probabilística por conveniencia, para el desarrollo experimental. Se recibieron 63 cepas de *E. coli* de origen urinario de pacientes comunitarios con sintomatología clínica de ITU, las cuales fueron obtenidas de cuatro laboratorios privados de la ciudad de Mérida, cedidas por las Licenciadas: Aurora

Longa, Judith Velasco, María Evelyn Alviárez y Clara Díaz, durante el periodo octubre 2022-febrero 2023.

Unidad de Investigación

De la muestra poblacional se seleccionaron 52 cepas de *E. coli*, las cuales cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Cepas provenientes de adultos con sintomatología clínica de infección urinaria.
- Procedencia de la comunidad.
- Con información clínico-epidemiológica de interés para los autores del trabajo de investigación. (Anexo 1).

Aspectos éticos. Los datos se obtuvieron de una fuente secundaria, respetando la confidencialidad de los datos personales de quienes concurrieron libremente y por indicación médica a realizarse las pruebas analíticas en diferentes laboratorios privados del Municipio Libertador, Mérida-Venezuela.

Sistema de Variables

Las variables no se sistematizaron en variables dependientes e independientes, dado que esta investigación es de tipo analítica. Las variables relacionadas con esta investigación están representadas de acuerdo al objeto de estudio: las cepas de *Escherichia coli*, además, se consideró como criterio de análisis la sensibilidad o resistencia a la fosfomicina.

Instrumento de Recolección de datos

Para la recolección de los datos pertinentes al estudio se diseñó una ficha para organizar la información clínico-epidemiológica de los pacientes a partir de los cuales se aislaron las cepas de *E. coli* (Anexo 1); de igual manera, se elaboró una tabla en

Excel para sistematizar los datos del estudio microbiológico correspondiente a los resultados del trabajo.

Materiales y Métodos

- Material propio de un laboratorio de Microbiología, microscopio, asa de platino calibrada, estufa a 35°C, centrifuga, nevera, horno y material fungible.
- Medios de cultivo: agar sangre (HIMEDIA), agar Mac Conkey (HIMEDIA), agar Mueller Hinton (Hopebio), agar cerebro corazón (BBL™) y agar conservación.
- Pruebas bioquímicas: agar Kligler (HIMEDIA), Lisina Hierro Agar (HIMEDIA), medio Motilidad Indol Ornitina (DIFCO™), agar citrato de Simmons (HIMEDIA) y agar urea.
- Reactivos: tinción de Gram, reactivo de oxidasa (solución acuosa al 1% de diclorhidrato de tetrametil-p-fenilendiamina) y reactivo de Kovac's.
- Cepas de referencia: se utilizó la cepa de referencia de la *American Type Culture Collection* (ATCC), *E. coli* ATCC 25922 para control de las pruebas de identificación y sensibilidad.
- Otros: patrón Mc Farland 0.5 y discos de antibióticos de fosfomicina 200 µg+50 µg de G-6-fofato, amoxicilina/ácido clavulánico 10 µg, ceftazidime 30 µg, cefepime 30 µg, aztreonam 30 µg, gentamicina 10 µg, nitrofurantoína 300 µg y ciprofloxacina 5µg.

Procedimientos de la investigación

El trabajo experimental se realizó en el Laboratorio de Diagnóstico e Investigaciones Microbiológicas “Prof. Celina Araujo de Pérez”, Departamento de

Microbiología y Parasitología de la Facultad de Farmacia y Bioanálisis de la Universidad de Los Andes.

Las cepas de *E. coli* fueron admitidas en agar conservación y almacenadas a temperatura ambiente. A continuación, se describe cada etapa del proceso analítico (Figura 1):

1. Activación de las cepas de *Escherchia coli*: Se le agregó 2 mL de caldo BHI a los tubos de conservación que contenían las cepas de estudio, y se incubaron en aerobiosis a 37 °C por 2 horas.
2. Subcultivo: A cada cepa se le realizó subcultivo en agar sangre (AS) y agar Mac Conkey (MK), la inoculación se llevó a cabo por la técnica de siembra sobre superficie, tratando de obtener colonias aisladas. Luego se procedió a la incubación de los medios de cultivo en aerobiosis, a 37°C por 18-24 horas.
3. Revisión de cultivo: se realizó la observación del crecimiento en AS y MK confirmándose la viabilidad y la pureza de la cepa. Se registraron las características metabólicas en MK (fermentación de la lactosa).
4. Repique en medio básico: a partir del crecimiento en MK de cada cepa se realizó un repique en agar BHI, se incubó en aerobiosis, a 37 °C por 18-24 h.
5. Identificación bacteriana: a partir del agar BHI se realizó la prueba de la oxidasa y la inoculación de medios de cultivo diferenciales como, KIA, LIA, MIO, agar citrato y agar urea. La batería bioquímica se incubó a 37 °C, en aerobiosis, por 18-24 horas. Al cabo de este tiempo se procedió a interpretar cada prueba y los resultados se cotejaron con la tabla de identificación (Ramírez y cols., 2006).
6. Pruebas de susceptibilidad por el método de difusión del disco (Kirby-Bauer): A partir del crecimiento de cada cepa de *E. coli* en BHI, se preparó el inóculo bacteriano con solución salina fisiológica hasta alcanzar una turbidez comparable al patrón 0.5 de McFarland; luego se humedeció un hisopo estéril con la suspensión procediendo a la siembra en césped sobre la superficie del agar Mueller Hinton (MH). Se utilizaron dos placas por cepa, en una de estas se colocaron los discos: fosfomicina, gentamicina, nitrofurantoína y

ciprofloxacina; en la otra se aplicaron los discos de antibióticos para la investigación de BLEE (Figura 2).

7. Detección de BLEE: se utilizó el método de aproximación de disco “doble difusión de disco”, para ello se usó una placa de Mueller Hinton inoculada con la suspensión bacteriana preparada, sobre esta se dispuso un disco de amoxicilina/ ácido clavulánico en la mitad de la placa a una distancia de 20 mm del disco de ceftazidime de un lado y el cefepime del lado contrario; posteriormente, se incubó a 35°C por 18-24h. La lectura interpretada de la prueba se realizó siguiendo los lineamientos del CLSI (CLSI, 2023); la misma consiste en la observación de la distorsión en la zona de inhibición alrededor del disco de amoxicilina/ ácido clavulánico provocada por la sinergia de las cefalosporinas a su alrededor, lo cual fue tomado como evidencia de producción de BLEE.
8. Lectura de los halos de susceptibilidad: se realizó con la ayuda de una regla milimetrada, midiendo el diámetro mayor de cada halo de inhibición generado frente a cada uno de los antibióticos ensayados. La interpretación de los halos se realizó utilizando las tablas confeccionadas por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2023). Los resultados se expresaron mediante las categorías siguientes: sensible, resistente e intermedio (Tabla 4). La producción de BLEE se evidenció por la distorsión en la zona de inhibición alrededor del disco de amoxicilina/ ácido clavulánico provocada por la sinergia de las cefalosporinas a su alrededor, lo cual fue tomado como evidencia de producción de BLEE.
9. Lectura e interpretación de los halos de susceptibilidad en los discos de fosfomicina: para ello se aplicó los criterios dispuestos en el manual del EUCAST (2023), categorizando de esta manera, como sensible, a aquellas cepas con halos de inhibición bien definidos y que presentaron escasas o moderadas colonias internas o “intrahalo” (colonias dentro de la zona de inhibición) distantes del disco (Figura 3). Por otro lado, las cepas que mostraron una zona de inhibición o doble, con colonias internas cercanas al disco y

dispersas sobre la zona de inhibición, fueron consideradas resistentes (Figura 4).

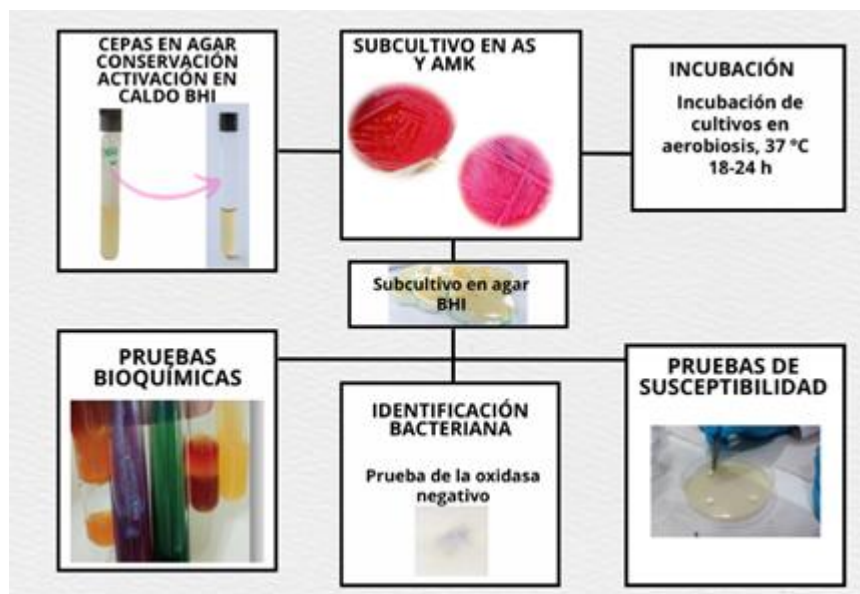


Figura 1. Diseño experimental del procesamiento de las cepas de *Escherichia coli* a partir del agar conservación.



Figura 2. Procedimiento para la realización de la prueba de difusión del disco (Kirby- Bauer) a las cepas de *Escherichia coli*.

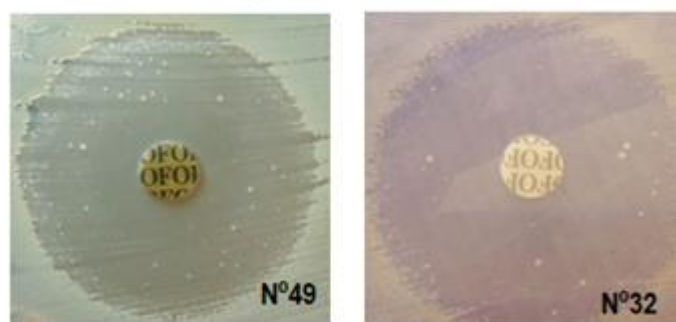


Figura 3. Interpretación de los halos de inhibición “sensible” con colonias intrahalo en presencia de discos de fosfomicina (200 µg+50 µg G6P).

Fuente: Pérez y Sánchez, 2023.



Figura 4. Interpretación de los halos de inhibición “resistente” con y sin colonias intrahalo en presencia de discos de fosfomicina (200 µg+50 µg G6P).

Fuente: Pérez y Sánchez, 2023.

Tabla 4. Lectura e interpretación de los halos de inhibición a los diferentes antibióticos ensayados.

Antibióticos	Sigla	Disco	Interpretación de las lecturas de los halos		
		Concentración del disco (µg)	S	I	R
Fosfomicina	FOF	200µg	≥ 16 mm	13-15 mm	≤ 12 mm
Amoxicilina/ Ác. clavulánico	AUG	30 µg	≥ 18 mm	14-17 mm	≤ 13 mm
Ceftazidime	CTX	30 µg	≥ 21 mm	18-20 mm	≤ 17 mm
Cefepime	CEP	30 µg	≥ 25 mm	19-24 mm	≤ 18 mm
Aztreonam	AZT	30µg	≥ 21 mm	18-20 mm	≤ 17 mm
Gentamicina	GN	10µg	≥ 18 mm	15-17 mm	≤ 14 mm
Ciprofloxacina	CIP	5µg	≥ 26 mm	22-25 mm	≤ 21 mm
Nitrofurantoina	NIT	00 µg	≥ 17 mm	15-16 mm	≤ 14 mm

Leyenda: µg: microgramos; mm: milímetros; S: sensible; I: intermedio; R: resistente.
Fuente: CLSI, 2023.

Diseño de Análisis

En esta investigación los datos recolectados se analizaron mediante un enfoque cualitativo y cuantitativo. Para el análisis descriptivo se aplicó el programa estadístico para las ciencias sociales (SPSS, versión 22) y Excel; se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Por otra parte, se determinaron asociaciones estadísticas de las variables categóricas para lo cual se aplicó Chi cuadrado de Pearson, aceptándose como significativo cuando la $p < 0,05$. Los resultados se presentaron a través de tablas y gráficos.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS

Se procesaron 52 cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos provenientes de adultos ambulatorios con infecciones del tracto urinario. Entre las características epidemiológicas de los aislamientos de *E. coli* destaca el hecho que el mayor porcentaje procede de pacientes femeninos (76,9 %; n= 40); mientras que, el 23,1 % (n=12) de los aislamientos provenían del género masculino. Por otra parte, el promedio de edad de los pacientes fue de 58, 26 años (DE= 18,35), en un rango de 18-88 años.

Susceptibilidad de *E. coli* a la fosfomicina

Del total de las cepas de *E. coli* estudiadas (n=52), el 86,54 % (n=45) fue sensible a la fosfomicina, 1,92 % (n=1) correspondió a sensibilidad en el rango intermedio; mientras que, el 11,54 % (n=6) de las cepas fueron resistentes a la fosfomicina (Gráfico 1).

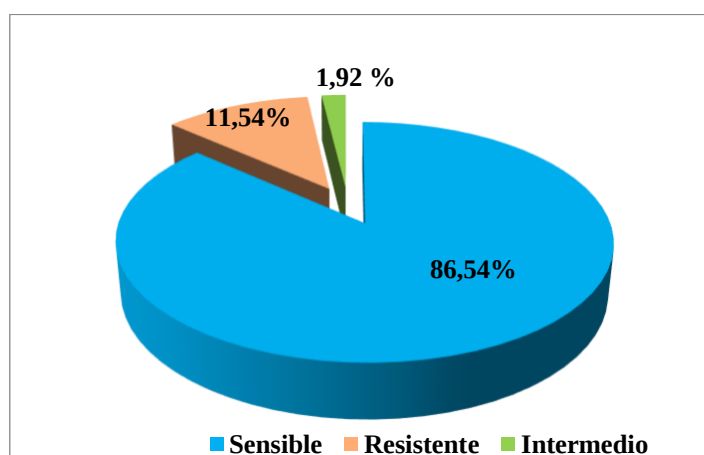


Gráfico 1. Frecuencia de *Escherichia coli* sensibles y resistentes a la fosfomicina en pacientes adultos ambulatorios con infección del trato urinario. Mérida, octubre 2022-febrero 2023. Fuente: Instrumento de recolección de datos. Pérez y Sánchez, 2023.

Perfil de susceptibilidad de *E. coli* uropatógena sensibles y resistentes a fosfomicina en función de la presencia de BLEE y susceptibilidad a otros antibióticos pertenecientes a las familias: quinolonas, aminoglucósidos y nitrofuranos.

Tanto las cepas de *E. coli* sensibles como resistentes a la fosfomicina fueron categorizadas de acuerdo al patrón de susceptibilidad que presentaron frente a diferentes antibióticos pertenecientes a las familias betalactámicos, quinolonas, aminoglucósidos y nitrofuranos. Del análisis se desprende lo siguiente:

- a) De las 45 cepas de *E. coli* fosfomicina sensibles, el 34,6 % presentaron el fenotipo BLEE; así mismo, de las 6 cepas resistentes a la fosfomicina 9,6 % fueron BLEE positivos. El análisis mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,032$) entre las variables estudiadas (Tabla 5).
- b) De las cepas *E. coli* sensibles a la fosfomicina, 14/15 presentaron resistencia a la gentamicina, 29/33 cepas fueron resistentes a la ciprofloxacina y 1/2 fue resistente a la nitrofurantoína (Tabla 6).

Tabla 5. Susceptibilidad a la fosfomicina en cepas de *E. coli* productora de BLEE.

Fosfomicina	Productora de BLEE				Total	
	Si		No			
	n	%	n	%	n	%
Sensible	18	34,6	27	51,9	45	86,5
Resistente	5	9,6	1	1,9	6	11,6
Intermedio	1	1,9	0	0,0	1	1,9
Total	24	46,2	28	53,8	52	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos. Pérez y Sánchez, 2023.
 $p= 0,032$

Tabla 6. Asociación de *E. coli* sensible y resistente a la fosfomicina con patrones de susceptibilidad a los aminoglucósidos, quinolonas y nitrofuranos.

Resistencia	Fosfomicina		Total		p*
	Resistente	Sensible			
	n	n	n	%	
Gentamicina	1	14	15	30,0	0,435
Ciprofloxacina	4	29	33	66,0	0,620
Nitrofurantoina	1	1	2	4,0	0,219
Total	6	44	50	100	

Fuente: Instrumento de recolección de datos. Pérez y Sánchez, 2023.

*X² Chi cuadrado.

Asociación de la susceptibilidad de *E. coli* a la fosfomicina y grupo etario

En la tabla 7 se puede observar que el 59,6 % de las ITU se presentaron en pacientes mayores de 60 años; por consiguiente, el 52 % de las cepas sensibles a la fosfomicina se encontraron en este mismo grupo etario. Por su parte, las cepas resistentes se distribuyeron en igual porcentaje (5,7 %) entre menores de 39 años y mayores de 70 años. De acuerdo al análisis no se observó asociación entre la variable edad y la susceptibilidad de *E. coli* a la fosfomicina (p= 0,611).

Tabla 7. Susceptibilidad de las cepas de *E. coli* sensibles y resistentes a la fosfomicina de acuerdo a la edad.

Grupo de Edad	Sensibilidad a la fosfomicina						Total	
	Sensible		Resistente		Intermedio			
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 30 años	2	3,8	2	3,8	0	0,0	4	7,7
30 - 39 años	7	13,5	1	1,9	0	0,0	8	15,4
40 - 49 años	2	3,8	0	0,0	0	0,0	2	3,8
50 - 59 años	7	13,5	0	0,0	0	0,0	7	13,5
60 - 69 años	13	25,0	0	0,0	0	0,0	13	25,0
70 - 79 años	11	21,2	1	1,9	1	1,9	13	25,0
> 80 años	3	5,8	2	3,8	0	0,0	5	9,6
Total	45	86,5	6	11,5	1	1,9	52	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos. Pérez y Sánchez, 2023.

*p= 0,611

Distribución de las cepas de *E. coli* sensibles y resistentes a la fosfomicina de acuerdo al género

Con respecto a la distribución de las cepas de *E. coli* sensibles y resistentes a la fosfomicina de acuerdo al género, se observó que la mayoría de las cepas sensibles se presentaron tanto en género femenino 34/45 (75,5%) como en el masculino 11/45 (24,4 %). Del análisis de los datos no se encontró significancia estadística ($p= 0,210$) entre la variable género y la sensibilidad y/o resistencia de *E. coli* a la fosfomicina (Tabla 8).

Tabla 8. Susceptibilidad antimicrobiana de la *E. coli* a la fosfomicina de acuerdo al género.

Fosfomicina	Género				Total	
	Femenino		Masculino			
	n	%	n	%	n	%
Sensible	34	65,4	11	21,2	45	86,6
Resistente	5	9,6	1	1,9	6	11,5
Intermedio	1	1,9	0	0,0	1	1,9
Total	40	76,9	12	23,1	52	100,0

Fuente: Instrumento de recolección de datos. Pérez y Sánchez, 2023.
 $p=0,210$

Relación entre la susceptibilidad de *E. coli* a la fosfomicina con antecedentes clínicos

En la unidad de estudio evaluada, todas las cepas de *E. coli* sensibles a la fosfomicina provenían de pacientes con uno o más antecedentes clínicos; siendo la ITU recurrente (26/45) e ITU previa (14/45) las condiciones más comunes, seguido de hipertensión arterial (HTA). Es interesante el hecho de que se observó alta sensibilidad a la fosfomicina en presencia de antecedentes como ITU recurrentes (83,9 %), ITU previas (82,4 %), hipertensión arterial (80 %), antibioticoterapia previa (75 %); así como, diabetes y hospitalización previa cada una con 66,7 %.

De igual forma, las cepas resistentes a fosfomicina se asociaron principalmente a ITU recurrente (4/6) y antibioticoterapia previa (3/6) No se observó diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (Tabla 9).

Tabla 9. Relación de la susceptibilidad de *E. coli* a la fosfomicina y los antecedentes clínicos.

Antecedentes Clínicos	Susceptibilidad a la Fosfomicina						Total		p*
	Sensible		Resistente		Intermedio				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Diabetes	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3	5,8	0,468
HTA	8	80,0	1	10,0	1	10,0	10	19,2	0,117
ERC	2	66,7	1	33,3	0	0,0	3	5,8	0,468
Hospitalización previa	1	50,0	1	50,0	0	0,0	2	3,8	0,22
Sonda vesical	2	100,0	0	0,0	0	0,0	2	3,8	0,851
ITU previo	14	82,4	2	11,8	1	5,9	17	32,7	0,348
ITU recurrente	26	83,9	4	12,9	1	3,2	31	59,6	0,649
Antibioticoterapia previa	9	75,0	3	25,0	0	0,0	12	23,1	0,224

Leyenda: ERC: enfermedad renal crónica. ITU: infección del tracto urinario. HTA: Hipertensión Arterial. *p= probabilidad calculada por la medida paramétrica Chi cuadrado. Fuente: Pérez y Sánchez, 2023.

Perfil de resistencia de 38 cepas de *E. coli* uropatógenas

En la unidad de estudio, 14 (26,92 %) cepas de *E. coli* resultaron sensibles a todos los antibióticos ensayados y 38 (73,08 %) presentaron algún mecanismo de resistencia (tabla 10), observándose un amplio espectro de fenotipos, siendo el patrón BLEE+CIP el más frecuente (31,6 %), seguido del fenotipo BLEE+CIP+GN (15,8 %) y GN+CIP (13,2 %). Así mismo, se identificaron 11 (28,94%) cepas multirresistentes en la muestra evaluada.

Tabla 10. Perfil de resistencia en 38 cepas de *E. coli* uropatógena aisladas de pacientes adultos ambulatorios. Mérida-Venezuela, octubre 2022-febrero 2023.

Patrón de resistencia	Nº	Frecuencia (%)
FOF	1	2,6
BLEE	1	2,6
CIP	5	13,2
GN	2	5,3
BLEE+FOF	1	2,6
BLEE+CIP	12	31,6
GN+CIP	5	13,2
BLEE+CIP+FOF	3	7,9
BLEE+CIP+GN	6	15,8
GN+CIP+NIT	1	2,6
BLEE+CIP+GN+NIT+FOF	1	2,6
Total	38	100

Leyenda: BLEE: betalactamasa de espectro extendido, CIP: ciprofloxacina; GN: gentamicina; FOF: fosfomicina; NIT: nitrofurantoina.
Fuente: Pérez y Sánchez, 2023.

En el presente trabajo se comprobó la alta frecuencia de resistencia a la ciprofloxacina (63,5 %), seguido de *E. coli* BLEE positivo (46,2%); por otro lado, hubo una resistencia moderada a la gentamicina (28,8 %) y baja resistencia a la fosfomicina (11, 5%) y nitrofurantoina (4,8 %).

Frecuencia de cepas de *Escherichia coli* mutantes “no sensibles”

El porcentaje de aislamientos de *E. coli* mutantes “no sensibles” a la fosfomicina fue bajo, correspondiendo a 3,8 % (n=2). Estas cepas se presentaron en dos pacientes del género femenino entre 20 y 79 años de edad. Ambas cepas fueron productoras de BLEE y una fue resistente a la ciprofloxacina. En la figura 5 se puede observar las

características fenotípicas que se consideraron para la clasificación como *E. coli* mutantes “no sensibles”.

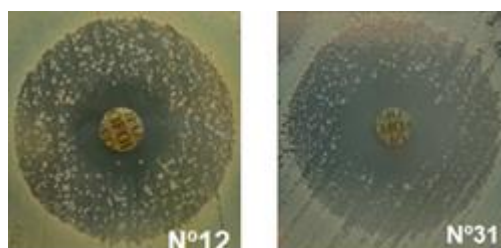


Figura 5. Cepas de *E. coli* mutantes “no sensibles”, paciente N° 12 y paciente N° 31.

Fuente: Pérez y Sánchez, 2023.

www.bdigital.ula.ve

DISCUSIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las consultas más frecuentes en centros de atención primaria de salud, después de las infecciones del tracto respiratorio; considerándose un problema de salud que afecta a millones de personas cada año (Medina y Castillo, 2019). El agente más comúnmente asociado tanto a ITU complicadas y no complicadas es la bacteria *E. coli* uropatógena (ECUP) (Miranda-Estrada y cols., 2017), la cual ha desarrollado un alto grado de resistencia a los antibióticos de uso común como betalactámicos, fluoroquinolonas y cotrimoxazole (Panamá y Gallegos, 2021; Blas, Gerónimo, Ulloa, Huaman, 2021). Las ITU no complicadas generalmente son tratadas de forma empírica, de allí la importancia de conocer los diferentes patrones de sensibilidad de uropatógenos locales para ofrecer un tratamiento efectivo para el tratamiento de las infecciones urinarias.

El presente estudio se realizó con la finalidad de determinar la susceptibilidad a la fosfomicina en 52 aislamientos urinarios de *E. coli*; al respecto, los resultados revelaron una alta frecuencia de *E. coli* sensibles a la fosfomicina (86,54 %), datos similares se reportan en la literatura. A nivel de Latinoamérica se alcanzan porcentajes de sensibilidad a la fosfomicina entre 72 % y 84% (Galván, Agapito, Bravo, Lagos y Tamariz, 2017). En contraste, algunos países europeos y en Norteamérica registran valores de sensibilidad a la fosfomicina alrededor del 96 % (Hirsch, Zucchi, Chen, Raux, Kirby y McCoy y cols., 2016).

Con relación a la producción de BLEE, en el presente trabajo se detectó una alta frecuencia (46,2 %) de *E. coli* productora de este tipo de betalactamasa, a diferencia de los reportes a nivel internacional, donde Santacruz y cols (2021) encontraron 16,9 % y Losada y cols (2020) registraron un 6 % de BLEE en población comunitaria. Así mismo, estos resultados contrastan con los descritos por Berrios y Millán (2022) en un estudio retrospectivo con 289 cepas de *E. coli*, en Mérida-Venezuela, quienes obtuvieron un porcentaje de 21,6 % de ECUP productoras de BLEE.

Desde la década de los 90`s hasta la actualidad, ha habido un incremento continuo de la resistencia de *E. coli* a los antibióticos de uso común en ITU, como betalactámicos, quinolonas y cotrimoxazole, debido a la rápida diseminación de plásmidos portadores de genes codificadores de mecanismos de resistencias, lo cual ha promovido el uso de un antibiótico antiguo como la fosfomicina, a manera de una alternativa terapéutica (López- Montesinos y Horcajada, 2019). En este estudio, el 86,5 % de las cepas *E. coli* productoras de BLEE fueron sensibles a la fosfomicina; resultados similares publicaron Lifonzo, Tamariz y Champi (2018) con una prevalencia del 72,2 %. Por otro lado, Hareem y cols (2021) en Pakistán, encontraron una un alto porcentaje de *E. coli* BLEE positivo sensibles a la fosfomicina en 94,59 % (210/222).

Actualmente, la tasa de resistencia de ECUP a quinolonas oscila entre el 10 % y 30 % (Betrán y cols., 2020). En el presente trabajo, la resistencia a la ciprofloxacina se detectó en el 63,5 % de las cepas de las analizadas; resultados semejantes obtuvo de 60,9% Berrios y Millán 70% (2022); por otra parte, contrasta con lo reportado a nivel internacional por Hareem y cols (2021). En la unidad de estudio, 29/45 (64,44 %) cepas resistentes a la ciprofloxacina fueron sensibles a la fosfomicina. Este hallazgo sustenta la efectividad de este fármaco en el tratamiento empírico de las infecciones urinarias ocasionadas por *E. coli* a nivel local. Existen estudios que han defendido la utilidad de las quinolonas en el tratamiento empírico de las cistitis no complicadas, incluso con porcentajes de resistencia entre 20%-30 %, debido fundamentalmente a la alta concentración que alcanza este antibiótico en la orina. Sin embargo, su uso es desaconsejado debido a los efectos colaterales que se han reportado recientemente en la literatura (Millar, Siebert y McInnes, 2019).

Entre otros antibióticos ensayados que presentaron moderada resistencia se encuentra la gentamicina con 28,8 % y la nitrofurantoina con baja resistencia (4,8 %). Estos hallazgos contrastan con lo descrito por Losada y cols. (2020), quienes registraron una resistencia relativamente baja a la gentamicina (9,1 %); mientras que, para la nitrofurantoina consiguieron datos similares a los reportados en el presente trabajo. La nitrofurantoína, a pesar de su elevada sensibilidad (95,2 %) y su probada

eficacia en el tratamiento de las ITU, se emplea muy poco por su potencial toxicidad pulmonar (Betrán y cols., 2020); quizá por ello, el porcentaje de sensibilidad se ha mantenido estable en los últimos años en diferentes países.

La elevada actividad *in vitro* de la fosfomicina frente a *E. coli* (86,5 %), así como, la alta sensibilidad en cepas productoras (34,6 %) y no productoras de BLEE (51,9 %), convierte a la fosfomicina en una alternativa de primera línea en el tratamiento empírico de las ITU no complicadas en nuestro medio. De acuerdo a la literatura la fosfomicina posee tasas de erradicación inferiores a las conseguidas con quinolonas o trimetoprim-sulfametoxazol; no obstante, la fosfomicina presenta ventajas como su cómoda posología, su mecanismo de acción y un aspecto muy importante es que no se utiliza en alimentación animal ni veterinaria. Por ello, puede considerarse como antimicrobiano de primera línea (Betrán y cols., 2020; Santa-Cruz y cols., 2021).

Al analizar el perfil de susceptibilidad de las cepas de *E. coli* uropatógena de la población adulta estudiada, se determinó que este es amplio, con mayor presencia de la categoría BLEE+CIP (31,6 %), seguido del patrón BLEE+CIP+GN (15,8 %) y GN+CIP (13,2 %); estos resultados sugieren la circulación a nivel comunitario de cepas portadoras de genes de resistencia a diferentes grupos de antimicrobianos, de hecho, en este estudio se detectó 28,94 % de cepas multirresistentes.

En otro orden de ideas, las ITU son más frecuentes en mujeres, además las recurrencias, así como las resistencias se incrementan con la edad (Losada y cols., 2020; Alviz, Gamero, Caraballo, 2017). Chervet, Lortholary, Zahar, Dufougeray, A., Pilmis y Partouche (2015) comunicaron mayores tasas de enterobacterias productoras de BLEE en ITU comunitarias asociadas con la edad avanzada como factor de riesgo. En esta investigación, la mayoría de las ITU se presentaron en mujeres (76,9 %) y en mayores de 60 años en ambos géneros; por consiguiente, la más alta proporción de cepas sensibles a la fosfomicina se encontraron en estos grupos epidemiológicos; con

respecto a esto último, Losada y cols (2020) encontraron una excelente respuesta de la fosfomicina tanto en hombres como en mujeres con ITU.

Entre los factores de riesgo descritos para el desarrollo de resistencias figuran la edad avanzada, tratamiento antimicrobiano previo, cateterización con sonda urinaria, infección urinaria complicada e ITU a repetición (Alos, 2005; citado por Betrán y cols., 2020). En el presente estudio, cuando se analizó la relación entre los antecedentes clínicos con la sensibilidad/resistencia a la fosfomicina en 52 cepas de *E. coli*, se observó que, la mayor sensibilidad a la fosfomicina se asoció a ITU recurrentes (83,9 %), ITU previa (84 %), hipertensión arterial (80 %), antibioticoterapia previa (75 %) y hospitalización previa (66,7 %). Estos índices de sensibilidad elevada a la fosfomicina, en adultos con antecedentes clínicos, corrobora el uso de la fosfomicina como antibiótico de primera elección para el tratamiento de ITU.

Desde el punto de vista de laboratorio, la lectura e interpretación de la susceptibilidad a la fosfomicina en la prueba de difusión del disco, resulta problemática ya que hasta en el 41% de los aislados de *E. coli* pueden aparecer colonias en el interior del halo (Aguilar- Diez y Canton, 2019). Recientemente se ha comunicado la presencia de mutantes con pérdida de la expresión de *uhpT*, que ocasionan fenotípicamente el crecimiento de colonias de *E. coli* en el halo de inhibición, sin existir correlación con la clínica (Aaron, Ryota y Mustapha, 2018) En los métodos de difusión, se añade la G6P al disco o a las tiras en gradiente, la carga de los discos recomendada tanto por EUCAST como por el CLSI es de 200 µg con 50 µg de G6P. EUCAST ha estandarizado su lectura para *E. coli*, propone ignorar las colonias que se encuentren dentro de los diámetros considerados como sensibles, siempre y cuando se encuentren escasas. Lucas, Ito, Mustapha, McElheny, Mettus, Bowler y cols (2018) han estudiado mediante secuenciación de genomas completos las colonias que se observan en el interior de los halos, estimando que solo en el 0,8% de los casos estas colonias tienen halos de inhibición considerados como resistentes cuando se estudian nuevamente por difusión con discos.

En este contexto, el presente estudio detectó que el 90,4 % de las pruebas de susceptibilidad a la fosfomicina frente a *E. coli* presentaron colonias internas escasas en la zona de inhibición, consideradas como sensibles por sus diámetros.

Finalmente, es imperioso continuar con los estudios sobre la vigilancia a la resistencia a los antibióticos, específicamente a la fosfomicina, dada que, en los últimos años se ha observado que la prescripción de este fármaco ha aumentado significativamente, producto de la eficacia de este antibiótico sobre microorganismos multirresistentes en los que constituye una alternativa terapéutica, bien sea como monoterapia o en combinación con otros antibióticos.

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de *E. coli* sensibles a la fosfomicina fue alta 86,5 % (n=45); mientras que la resistencia fue del 11,5 % (n=6).
2. La presencia de *E. coli* BLEE positivo alcanzó el 46,2 % en el grupo de estudio.
3. El 34,6 % (18/45) de las cepas de *E. coli* sensibles a la fosfomicina fueron productoras de BLEE (p=0,032).
4. El 50% de las cepas ECUP se presentaron en pacientes mayores de 60 años, el 52 % de las cepas sensibles a la fosfomicina se encontraron en este mismo grupo etario.
5. El 75,5 % (34/45) de las cepas sensibles a la fosfomicina pertenecieron al género femenino y 24,4 % (11/45) al género masculino (p=0,210).
6. Hubo alta sensibilidad a la fosfomicina en presencia de antecedentes como ITU recurrentes (83,9 %), ITU previas (82,4 %), hipertensión arterial (80 %), antibioticoterapia previa (75 %); así como, diabetes (66,7 %) y hospitalización previa (66,7 %).
7. Catorce (26,92 %) cepas de *E. coli* resultaron sensibles a todos los antibióticos ensayados; mientras que, 38 (73,08 %) presentaron algún mecanismo de resistencia.
8. El patrón de resistencia BLEE+CIP fue el más frecuente (31,6 %), seguido del fenotipo BLEE+CIP+GN (15,8 %) y GN+CIP (13,2 %).
9. Se detectaron 11 (28,94%) cepas multirresistentes en la unidad de estudio.
10. Se comprobó la alta frecuencia de resistencia a la ciprofloxacina (63,5 %), resistencia moderada a la gentamicina (28,8 %) y baja resistencia a la nitrofurantoina (4,8 %).
11. La fosfomicina y la nitrofurantoina constituyen la mejor opción terapéutica en las *E. coli* asociadas a ITU no complicadas a nivel comunitario.

RECOMENDACIONES

- Proponer una investigación con una muestra poblacional representativa de la población de adultos ambulatorios.
- Realizar este tipo de estudios en otros grupos de edades para ampliar el conocimiento sobre las resistencias de uropatógenos a nivel local.
- Mantener la vigilancia de la resistencia antimicrobiana en ECUP a la fosfomicina y a otros grupos de antibióticos en esta área geográfica.
- Difundir los hallazgos de esta investigación a nivel académico como en el campo profesional.

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS

- Aaron, E. L., Ryota, I., Mustapha, M., M., McElheny, L., Mettus, R., Bowler, S. L., Kantz, S. F., Pacey, M. M., Pasculle, A. W.M y Cooper, V. S. (2018). Frecuencia y mecanismos de falta de susceptibilidad espontánea a fosfomicina observada en la prueba de difusión en disco de *Escherichia coli*. *American Society for Microbiology*, 56 (1).
- Aguado-Santacruz, G., Moreno- Gómez, B., Jiménez-Francisco., García-Moya, R., y Ortiz., R. (2012). Impacto de los sideróforos microbianos y fitosidéforos en la asimilación de hierro por las plantas: una síntesis. *Revista fitotecnica mexicana*, 35 (1), 9-21.
- Aguilar-Gamboa, F. R., Pacherrres-Bustamantez, L. E., y Silva-Díaz, H. (2019). Frecuencia y características epidemiológicas de las Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en la unidad de cuidados intensivos de un hospital del norte del Perú. *Revista Peruana de medicina experimental*, 5 (2), 1-5.
- Alviz-Amador, A., Gamero- Tafur, K., Caraballo- Marimon, R y Gamero- Yafur, J. (2017). Prevalencia de infección del tracto urinario, Uropatógenos y perfil de susceptibilidad en un hospital de Cartagena, Colombia, 2016. *Revista de la Facultad de Medicina*, 66 (3). 313-7.
- Arias, I. y Huguet, J. (2019). Detección molecular de toxinas termoestable y termolábil de *Escherichia coli* mediante hibridación. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 19 (4), 193-196.
- Barreto, G. (1997). *Escherichia coli*: un reto después de 111 años de estudio. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 1 (2), 1-5.
- Berrios, A. y Millán, Y. (2022). Susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* uropatógena aisladas en un laboratorio privado de la ciudad de Mérida, durante el período 2018-2019. (Tesis de Grado). Universidad de Los Andes. Venezuela.

- Betrán, A., Lavilla, M., Cebollada., Calderón, J. y Torres., L. (2020). Resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en infecciones urinarias nosocomiales y adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Huesca 2016-2018. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 13 (3), 198-202.
- Blas, W., Gerónimo, I., Ulloa, G., Huaman, M. (2021). Multidrogorresistente en urocultivos realizados en el Instituto nacional materno perinatal de Lima, Perú. *Revista peruana de medicina experimental y salud pública*, 8 (4). 668-9.
- Cabrera, L., Díaz, L., Díaz, S., Carrasco, A., y Ortiz, G. (2019). Multirresistencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* provenientes de pacientes con infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 35 (1), 26-40.
- Canal, A., Cubillos, M., Zamora, M., Reinhardt, G., Paredes, E., Ildefonso, R., Alberdi., y Macias, T. (1999). Identificación de fimbrias de *Escherichia coli* enteropatógeno mediante inmunohistoquímica en cerdos. *Archivos de medicina veterinaria*, 31 (1).
- Candel, F., Matesanz, M. y López, D. (2019). Nuevas perspectivas para la reevaluación de la fosfomicina: aplicabilidad en la práctica clínica actual. *Revista Española de Quimioterapia*, 32 (1), 1-7.
- Cantón, R., Díez-Aguilar, M. (2019). Nuevos aspectos microbiológicos de la fosfomicina. *Revista Española Quimioterapia*, 32 (1). 8-18
- Carriel, M. y Ortiz, J. (2021). Prevalencia de infección del tracto urinario y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en Enterobacterias. *Revista de Investigación en Salud* 89 (4), 217 – 228.
- Chervet, D., Lortholary, O., Zahar, J. R., Dufougeray, A., Pilmis, B y Partouche, H. (2018). Antimicrobial resistance in community-acquired urinary tract infections in Paris in 2015. *Médecine Maladies Infec.*, 48 (1). 88–192.
- Cires, M., Freijoso, E., Vergara, F., Machado, O., Salas, L., Borrero, A., Hernández, D., Reyes, L., Sansó, F., y Breto, A., (2012). Guía para la práctica clínica en

- infecciones del tracto urinario. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 18 (2).
- Clinical and Laboratory Standards Institute. (2023). Performance Standars for Antimicrobial Susceptibility Testing. <http://clsi.org/about/press-releases/clsi-publishes-laboratory-internal-audit-program-2nd-edition/>
- Díaz, L., Cabrera, L., Fernández T., González, O., Carrasco, M. y Bravo, L. (2006). Etiología bacteriana de la infección urinaria y susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Escherichia coli*. *Revista Cubana de Pediatría*, 78 (3), 1-7.
- Díez-Aguilar, M. y Cantón, E., (2019). Nuevos aspectos microbiológicos de la fosfomicina. *Revista Española de Quimioterapia*, 32 (1), 8-18.
- Echevarría, J., Sarmiento, E., Osoreo-Plenge, F., (2006). Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta Medica Peruana*, 23 (1), 26-31.
- EUCAST (European Commitee on Antimicrobial Susceptibility Testing). 2023. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
- Falagas, M. E., Vouloumanou, E.K., Samonis, J y Vardakass. (2016). Fosfomicin. *Revista de Microbiología Médica*. 29 (2). 321-47
- Galván F, Agapito J, Bravo N, Lagos J, Tamariz J. (2017). Caracterización fenotípica y molecular de *Escherichia coli* productoras de β -Lactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios de Lima, Perú. *Rev Med Hered*, 27(1), 22-29.
- García, M., (2013). Betalactamasas de espectro extendido. *Revista Cubana de Medicina*, 52 (4), 272-280.
- García, T., Castillo, A., y Salazar, D., (2014). Mecanismos de resistencia a betalactámicos en bacterias gramnegativas. *Revista Cubana de Salud Pública*, 40 (1).

- Giono-Cerezo, S., Santos-Preciado, J., Morfín- Otero, M., Torres-López, F., y Alcántar-Curiel, M., (2021). Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla, *Revista Médica México*, 156 (2), 172-180.
- Gohar, M., Afridi, F., Fatima, M., Fatima, A., Afzal, N y Fasih, F. (2021). Effectiveness of Fosfomycin against Extended, Spectrum Beta-Lactamase Producing *Escherichia coli* in Urinary Cultures. *The pakistan journal of Medicine and dentristy*, 10 (04), 44-50.
- Gutiérrez, M. (2021). *Sensibilidad antimicrobiana de los uropatógenos frente a los antibióticos de elección en pacientes ambulatorios que acuden al Hospital Regional "Miguel Ángel Mariscal Llerena" Ayacucho, enero a diciembre 2018*. (Trabajo de Grado). Universidad nacional de Trujillo. Perú.
- Hannaoui, E., Villalobos, L. y Martínez, R., (2009). *Escherichia coli* shigatoxigénica: Patogénesis, diagnóstico y tratamiento. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 29 (1), 13-20.
- Hernández, E., (2010). *Escherichia coli* productores de BLEE aislados de urocultivos. *Implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria*. (Tesis de Grado no publicada). Universidad de Madrid. España.
- Hirsch, E. B., Zucchi, P. C., Chen, A., Raux, B. R., Kirby, J. E., McCoy, C y Eliopoulos, G. M. (2016). Susceptibilidad de los aislados de orina gramnegativos resistentes a múltiples fármacos a los antibióticos orales. *Antimicrob Agents Chemother*, 60 (5). 3138–3140
- Hurtado, J. (2010). Guía para la comprensión holísticas de la ciencia. Caracas. Ediciones Quirón.
- Jiménez, J., Broseta, E., y Gobernado, M., (2002). Infección urinaria. *Actas urológicas españolas*, 26 (7), 563-573.
- Lasa, I., Pozo, J., Penadés, J. y Leiva, J. (2005). Biofilms bacterianos e infección. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 28 (2), 163-175.

- Lifonzo-Mucha, S., Tamariz- Zamudio, P., Champi-Merino, R., (2018). Sensibilidad a fosfomicina en *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 35 (1), 68-71.
- López- Montesinos, I. y Horcajada, J. (2019). Fosfomicina oral e intravenosa en infecciones complicadas del tracto urinario. *Revista Española de Quimioterapia*, 32 (1). 37-44.
- Losada, I., Barbeito, G., García-Garrote, F., Fernández-Pérez, B., Malvar, A. y Hervada, X. (2020). Estudio de la sensibilidad de *Escherichia coli* productores de infecciones del tracto urinario comunitarias en Galicia. Período 2016-2017. *Aten Primaria*, 52(7), 462-468.
- Lozano, J. (2003). Infecciones del tracto urinario. *Offarm*, 22 (11), 96-100.
- Lucas, A. E., Ito, R., Mustapha, M. M., McElheny, C. L., Mettus, R. T., Bowler, S.L., y cols (2018). Frequency and mechanisms of spontaneous fosfomycin nonsusceptibility observed upon disk diffusion testing of *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*, 56 (1). 1368-17
- Marrache, G. (2021). *Factores epidemiológicos asociados al desarrollo de infecciones urinarias en las gestantes del Hospital amazónico de Yarinacocha durante el periodo 2018-2019*. (Tesis de Grado). Universidad Nacional de Ucayali. Perú.
- Medina M, Castillo-Pino, E. (2019). An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*, 11, 3-7.
- Méndez, L. J., Mendoza, M.C., Rodicio, M y Hardisson, C. (1978). Estudios sobre el antibiótico fosfomicina: obtención de protoplastos y transmisión de la fosfomicín-resistencia en bacterias gram-negativas. *Repositorio Institucional de la Universidad de Oviedo*. 17 (19). 143-154
- Miranda-Estrada, L., Ruíz-Rosas, M., Molina-López, J., Parra-Rojas, I., González-Villalobos, E., y Castro-Alarcón. (2017). Relación entre factores de virulencia,

resistencia a antibióticos y los grupos filogenéticos de *Escherichia coli* uropatógena en dos localidades de México. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35 (7), 426–433.

Millán, Y., Hernández, E., Millán, B., y Araque, M., (2014). Distribución de grupos filogenéticos y factores de virulencia en cepas de *Escherichia coli* uropatógena productora de β -lactamasa CTX-M-15 aisladas de pacientes de la comunidad en Mérida, Venezuela. *Revista Argentina de Microbiología*, 46 (3), 175-181.

Millar, N., Siebert, S., McInnes, I. (2019). Europe rules on antibiotic harm. *Nature*. 566, 326-330.

Murray, P., Rosenthal, K., y Pfaller, M. (2011). Papel de las bacterias en la enfermedad. En P. Murray. *Microbiología médica* (pp.219-220). España: Elsevier.

Navarrete, P., Loayza, M., Velasco, J. y Benites J. (2021). Caracterización clínica de infecciones de tracto urinario producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 40 (1). 599.

Navarro, F., Calvo, J., Cantón, J., Fernández, F., Mirelis, B. (2011). Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos, *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(7), 524-534.

Nemirovsky, C., López, M., Prykuka, D., Vedia, L., Colque, A., Barcelona, L. y cols (2020). Consenso argentino intersociedades de infecciones urinarias 2018-2019. *Medicina*, 80 (3), 229-240.

Nor, D., Ferre, J., Mendy, N., Raspanti, G., y Hernández, R., (2013). Fosfomicina Tratamiento de enfermedades por enterobacterias multirresistentes. *Revista Española Quimioterapia*, 16 (1), 1-11.

Olmo, R., y Gorostidi, M., (2013). Presión arterial y progresión de la enfermedad renal crónica. *NefroPlus*, 5 (1), 4-11.

- OCDE. [Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico]. (2019). Averting the AMR crisis POLICY BRIEF 32 what are the avenues for policy action for countries in Europe? Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2021/10/Informe-RAM-2021.pdf>
- OMS., (2020). Resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- Orrego-Marin, C., Henao-Mejia, C., y Cardona-Arias, J. (2014). Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. *Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal*, 39 (4), 352-358.
- Pacherres-Bustamante, L., Aguilar-Gamboa, F., Silva-Díaz, H. (2019). *Rev Exp Med*, 5(2), 70-75.
- Palella, S., Martins, F. (2006). Metodología de la investigación cuantitativa. Fondo editorial de la Universidad pedagógica experimental libertador.
- Panamá, T., y Gallegos, J., (2021). Resistencia antimicrobiana en *Escherichia coli* aislada de urocultivos. *Revista de Investigación en Salud*, 4 (12), 521-533.
- Pedreira, W., Anzalone, L., Àlvez M., y Cafferatta, A. (2003). Fosfomicina trometamol. Una opción terapéutica válida en infecciones urinarias bajas. *Revista Médica Uruguay*, 19 (2), 107-116.
- Pérez, G. (2019). *Sensibilidad de Escherichia coli obtenida de urocultivos en pacientes de 11 a 40 años de edad*. (Trabajo de Grado). Facultad de ciencias químicas y de la salud carrera de bioquímica y farmacia. Ecuador.
- Pigrau, C. (2013). Infección del tracto urinario. *Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria.*, 23 (4). 3-8.
- Piédrola, G. (2003). La adherencia bacteriana en la patogenia de las infecciones urinarias. *Real Academia Nacional de Medicina*. 43. <https://www.ranm.es/sesiones-y-actos/archivosesiones/2003/175-sesion-del-dia-29-de-abril-del-2003.html?start=1>

- Portillo, I. (2022). *Heterorresistencia a fosfomicina en Escherichia coli: bases moleculares y efecto en su potencial terapéutico*. (Trabajo de Grado). Universidad de Sevilla.
- Ramírez, A., García, E., Longa, A., Sánchez, K., Nieves, M., Velasco, J., Araque, M., y Mosqueda, N. (2006). *Manual práctico de bacteriología general*. Publicaciones Vicerrector Académico.
- Rodríguez, A. (2002). Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. *Salud Pública de México*, 44(5), 464-475.
- Robino, L., Notejane, M., Casuriaga, A., Galain, B., García, C., y Más, M. y Giachetto, G., (2020). Fosfomicina en el tratamiento de la infección urinaria baja en niños mayores de 6 años. Evolución clínico-microbiológica. *Scientific Electronic Library Online*, 91 (2), 24-33.
- Romero, S. y Iregui, C., (2010). El Lipopolisacárido. *Revista de Medicina Veterinaria*, 19, 37-45.
- Santa- Cruz, F., Fariña, N., Walder, A. L., Rolón, M., Pereira, A y Ferro, E. (2021). Sensibilidad in vitro de *Escherichia coli* a la fosfomicina en urocultivos en un Servicio Asistencial Privado de Asunción. *Facultad de Ciencias Médicas Asunción*, 54 (2). 61- 68.
- Sanz, L. (2021). *Estudio de factores de virulencia en Escherichia coli*. (Trabajo de Grado). Facultad de Medicina Universidad de Valladolid. España.
- SEIMC. (2011). Susceptibilidad antimicrobiana. <https://seimc.org/>
- Vanegas-Múnera, J. y Jiménez- Quiceno, J. (2019). Resistencia antimicrobiana en el siglo XXI: ¿hacia una era postantibiótica? *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, 38 (1).
- Vidal, J., Canizález-Román, A., Gutiérrez-Jiménez, A. y Navarro-García, F. (2007). Patogénesis molecular, epidemiología y diagnóstico de *Escherichia coli* enteropatógena, *Salud Pública de México*, 49 (5), 376-386.

- Velasco, J., Araque, M., Araujo, E., Longa, A., Nieves, M., Ramírez, A., Sánchez, K., Velasco, E., (2008). Manual práctico bacteriología clínica. Publicaciones Vicerrector Académico.
- Wagenlehner F, Wullt B, Ballarini S, Zingg, D. y Naber, K. (2017). Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 18, 107–117.
- Yábar, M., Curi-Pesantes, B., Torres, C., Calderón-Anyosa, R., Riveros, M. y Ochoa, T. (2017). Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 34 (4), 660-665.

www.bdigital.ula.ve

ANEXO 1



SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA A LA FOSFOMICINA EN CEPAS DE *Escherichia coli* PROVENIENTES DE INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO EN ADULTOS AMBULATORIOS



Nº paciente: _____

Datos epidemiológicos

Nombre y Apellido:	Edad (años)	Género		Gestante	
		<u>M</u>	<u>F</u>	<u>SI</u>	<u>NO</u>

Antecedentes clínicos:

Condición clínica	SI	NO	Descripción
Diabetes			Tipo:
HTA			
Enfermedad Renal crónica			
Hospitalización previa			
Sonda vesical			
ITU previa			
ITU recurrente			
Antibioticoterapia previa			Especifique tipo de antibiotico y fecha última dosis:
Observaciones de interés:			

HTA: hipertensión arterial. ITU: infección urinaria.

Resultados de prueba de difusión del disco en milímetros

Antibiótico	<u>S</u>	<u>R</u>	<u>I</u>
Fosfomicina (halo)			
Ciprofloxacina			
AMC			
Cefoxitin			
Cefepime			
Ceftazidime			
Imipenem			
Aztreonam			
Nitrofurantoina			
Gentamicina			

**Presencia de
betalactamasa:**

SI ☐

NO ☐