



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS  
ESCUELA DE BIOANÁLISIS  
DPTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO  
CÁTEDRA COMPONENTE DE INVESTIGACIÓN  
“Dr José Rafael Luna”  
UNIDAD CURRICULAR TRABAJO DE GRADO II**



**SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE *Escherichia coli*  
UROPATÓGENA AISLADAS EN UN LABORATORIO PRIVADO DE LA  
CIUDAD DE MÉRIDA, DURANTE EL PERÍODO 2018-2019**

Trabajo presentado como requisito para optar al grado de Licenciado en  
Bioanálisis

**Autor (a): Ameyla Y Berrios M**

**C.I.: 20.767.317**

**Tutor (a): Prof. Ysheth Millán**

**Cotutor (a): Prof. Ana Ramírez**

**Mérida, Julio 2022**



**UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS  
ESCUELA DE BIOANÁLISIS  
DPTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO  
CÁTEDRA COMPONENTE DE INVESTIGACIÓN  
"Dr José Rafael Luna"  
UNIDAD CURRICULAR TRABAJO DE GRADO II**



**SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE *Escherichia coli*  
UROPATÓGENA AISLADAS EN UN LABORATORIO PRIVADO DE LA  
CIUDAD DE MÉRIDA, DURANTE EL PERÍODO 2018-2019**

Trabajo presentado como requisito para optar al grado de Licenciado en  
Bioanálisis

## DEDICATORIA

**Con el más profundo amor y agradecimiento deseo dedicar la  
culminación este trabajo:**

**Primeramente a Dios, por ser mi compañero fiel a lo largo de la vida y  
cruzar en mi camino a personas maravillosas que hacen mis días más  
felices.**

**A mis padres y hermano por acompañarme en cada paso y ser ejemplo  
de unión y amor familiar, con ustedes a mi lado sé que soy capaz de  
superar cualquier adversidad.**

**A mi compañero de vida, Dios decidió en tiempos perfectos unir  
nuestros caminos para compartir nuestros sueños y juntos luchar para  
hacerlos realidad.**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve) *Ameyla Berrios*

## AGRADECIMIENTOS

Hace algunos años emprendí este largo y maravilloso camino para convertirme en Licenciada en Bioanálisis, han sido muchos los momentos maravillosos que viví a lo largo de esta aventura. Hoy por fin comienzo a ver mis sueños materializarse, y aunque son muchas las personas que estuvieron a mi lado quiero expresar mi más profundo agradecimiento, en primer lugar a Dios todo poderoso por ser mi guía y compañero fiel en todo momento, hoy más que nunca tengo la certeza de que tus tiempos son perfectos señor y que a pesar de las adversidades siempre has estado a mi lado para guiarme y ayudarme a superar cada una de ellas.

A mis padres Fátima y Américo, no tengo como agradecer todo lo que han hecho por mí a lo largo de la vida, gracias por tomar mi mano y no soltarme nunca, gracias por no dejar que me rinda aún en los momentos más difíciles, no tengo palabras para agradecerles tanto. Los amo inmensamente.

A mi hermano Ameyber, que aunque muy a su manera siempre me apoya en cada una de las etapas de mi vida. Que mis triunfos y mis derrotas te enseñen que no hay sueño pequeño y que con la compañía de nuestra familia seremos capaces de convertirlos en realidad.

A mi tutora Ysheth Millán, gracias por todo el apoyo brindado a lo largo de estos 2 años, por las horas de dedicación con amor y paciencia. Me llevo de usted un gran ejemplo tanto profesional como personal.

A ti Antonieta Russo, la mamá que me regalo la universidad, gracias por las largas horas de conversación, tus consejos y las risas infinitas, gracias por tocar mi puerta con una taza de café y encontrar las palabras oportunas cuando más las necesitaba. Tienes un lugar irremplazable en mi corazón.

A mí ahora esposo, Ronaldo, que increíble cómo nos cambió la vida en tan corto tiempo. Gracias por compartir mis sueños y hacerlos tuyos, por respetar mis tiempos y levantarme cada vez que me sentía derrotada. Juntos somos el mejor equipo y sé que Dios tiene preparadas grandes cosas para nosotros. Te amo.

A mis amigos de siempre Eily, Lina, Luis, Daniela y Freddy, gracias por el apoyo y las risas compartidas, siempre estuvieron al otro lado del teléfono cuando los necesitaba. A mis compañeros Alfredo, Nairelys y Bethzimar, nos unió el mismo sueño, reímos, lloramos y tomamos mucho café, hoy vemos ese sueño cumplirse y juntos celebramos cada pequeño logro. Sin duda alguna ustedes hicieron mis días en la universidad más fáciles y divertidos.

A la profesora Ana Ramírez y al González-Prato Laboratorio por la valiosa colaboración en la realización de este trabajo.

A la ilustre Universidad de los Andes y la Facultad de Farmacia y Bioanálisis por abrirme las puertas, en sus aulas conocí personas maravillosas y viví momentos que atesorare en mi memoria para toda la vida. Orgullosa de ser Ulandina.

A todas y cada una de las personas y profesores que colaboraron en mi formación académica.

Gracias infinitas...

*Ameyla Berrios*

## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>Antecedentes del Problema.....</b>	<b>1</b>
<b>El Problema.....</b>	<b>3</b>
<b>Antecedentes Teóricos .....</b>	<b>3</b>
<b>Trabajos Previos .....</b>	<b>3</b>
<b>Antecedentes Históricos o Epistemológicos.....</b>	<b>6</b>
<b>Bases teóricas.....</b>	<b>8</b>
<b>Aproximaciones teóricas sobre las Infecciones del tracto urinario (ITU).....</b>	<b>8</b>
<b>Etiología de las ITU .....</b>	<b>9</b>
<b>Patogenia de las infecciones del tracto urinario causadas por <i>Escherichia coli</i>.....</b>	<b>10</b>
<b>Diagnóstico de infecciones del tracto urinario.....</b>	<b>12</b>
<b>Tratamiento de las infecciones del tracto urinario.....</b>	<b>14</b>
<b>Aproximaciones teóricas sobre las características generales de <i>Escherichia coli</i>.....</b>	<b>16</b>
<b>Aproximaciones teóricas sobre la resistencia bacteriana.....</b>	<b>18</b>
<b>Categorías de resistencia bacteriana: .....</b>	<b>19</b>
<b>Definición Operacional de Términos .....</b>	<b>20</b>
<b>OPERACIONALIZACIÓN DEL EVENTO.....</b>	<b>21</b>
<b>Objetivos de la investigación.....</b>	<b>22</b>
<b>Objetivo general .....</b>	<b>22</b>
<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>22</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>22</b>

<b>Tipo de investigación .....</b>	<b>22</b>
<b>Diseño de investigación.....</b>	<b>23</b>
<b>Criterios de inclusión.....</b>	<b>24</b>
<b>Criterios de exclusión .....</b>	<b>24</b>
<b>Sistema de variables .....</b>	<b>24</b>
<b>Procedimientos Metodológicos.....</b>	<b>25</b>
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>26</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>26</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>32</b>
<b>CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>36</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>36</b>
<b>Recomendaciones.....</b>	<b>37</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>38</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>44</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla N° 1: Criterios para informar recuentos en Urocultivos.....</b>	<b>15</b>
<b>Tabla N° 2: Factores de virulencia de <i>E. coli</i>.....</b>	<b>17</b>
<b>Tabla N° 3: Operacionalización del evento de estudio.....</b>	<b>21</b>
<b>.Tabla N° 4: Clasificación de las variables.....</b>	<b>24</b>
<b>Tabla N° 5: Comparación de los porcentajes de resistencia de ECUP según el grupo etario. ....</b>	<b>28</b>
<b>Tabla N° 6: Comparación de los porcentajes de resistencia de ECUP en función del año de estudio.....</b>	<b>29</b>
<b>Tabla N° 7: Comparación de los porcentajes de resistencia de ECUP en función del sexo.....</b>	<b>30</b>
<b>Tabla N° 8: Patrones de resistencia de ECUP aislada en pacientes adultos de la comunidad, en González-Prato Laboratorio. Mérida-Venezuela. 2018-2019. ....</b>	<b>31</b>
<b>Tabla N° 9: Patrones de resistencia de ECUP aislada en pacientes pediátricos de la comunidad, en González-Prato Laboratorio. Mérida-Venezuela. 2018-2019. ....</b>	<b>31</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura N° 1: Susceptibilidad de ECUP aislada, en González Prato Laboratorio. Mérida-Venezuela. 2018-2019.....</b>	<b>26</b>
<b>Figura N° 2: Perfil de susceptibilidad de ECUP aisladas en pacientes adultos de la comunidad, en González Prato Laboratorio. Mérida-Venezuela. 2018-2019. ....</b>	<b>27</b>
<b>Figura N° 3: Perfil de susceptibilidad de ECUP aisladas en pacientes pediátricos de la comunidad, en González Prato Laboratorio. Mérida-Venezuela.2018-2019. ....</b>	<b>28</b>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS  
ESCUELA DE BIOANÁLISIS  
DTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO  
CÁTEDRA COMPONENTE DE INVESTIGACIÓN  
“Dr José Rafael Luna”  
UNIDAD CURRICULAR TRABAJO DE GRADO II



SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE *Escherichia coli* UROPATÓGENNA  
AISLADAS EN UN LABORATORIO PRIVADO DE LA CIUDAD DE MÉRIDA,  
DURANTE EL PERÍODO 2018-2019

**Autor (a):**  
Ameyla y Berios M.  
**Tutor (a):**  
Prof. Ysheth Millán  
**Cotutor (a):**  
Prof. Ana Ramírez

### RESUMEN

*Escherichia coli* es el principal agente causal de las infecciones del tracto urinario. El objetivo de esta investigación fue analizar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* uropatógena aisladas en González-Prato Laboratorio en la ciudad de Mérida, durante el período 2018-2019. Se aplicó una investigación descriptiva, retrospectiva, no experimental. Se realizó la revisión de la base de datos del mencionado laboratorio, desde el 01 de enero de 2018 hasta 31 de diciembre de 2019; estos datos fueron registrados y analizados mediante el software estadístico SPSS versión 21. Se incluyeron 289 cepas de las cuales 33,9% se catalogaron como multirresistentes. En la población adulta la resistencia fue mayor frente a ciprofloxacina 60,9% y trimetoprim/sulfametoxazol 50,6%, mientras que la sensibilidad fue mayor frente a ceftibuten 88,1%, nitrofurantoína 86,5%, cefazolina 74,1% y cefotaxima 77,2%. En la población pediátrica la resistencia fue mayor frente a ampicilina 82,5% y trimetoprim/sulfametoxazol 72,7%, así mismo los antibióticos con mayor sensibilidad fueron nitrofurantoína 92,6% y ceftibuten 85,1%. Se encontró el fenotipo BLEE en 21,6% de la población adulta y 19,8% en la población pediátrica. La resistencia para antibióticos como trimetoprim/sulfametoxazol y ampicilina/sulbactam fue mayor en niños que en adultos. Se observó un aumento estadísticamente significativo de la resistencia al ceftibuten ( $p < 0,039$ ) en el año 2019. Al comparar la resistencia global de las cepas estudiadas según el sexo se determinó que fue mayor en cepas provenientes de pacientes masculinos. Los patrones de resistencia fueron muy variados. Palabras clave: *Escherichia coli*, susceptibilidad, infecciones del tracto urinario.



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOANÁLISIS  
ESCUELA DE BIOANÁLISIS  
DTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO  
CÁTEDRA COMPONENTE DE INVESTIGACIÓN  
"Dr José Rafael Luna"  
UNIDAD CURRICULAR TRABAJO DE GRADO II



SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE *Escherichia coli* UROPATÓGENNA  
AISLADAS EN UN LABORATORIO PRIVADO DE LA CIUDAD DE MÉRIDA,  
DURANTE EL PERÍODO 2018-2019

**Autor (a):**  
Ameyla y Berios M.  
**Tutor (a):**  
Prof. Ysheth Millán  
**Cotutor (a):**  
Prof. Ana Ramírez

**ABSTRACT**

*Escherichia coli* is the main causative agent of urinary tract infections. The objective of this research was to analyze the antimicrobial susceptibility profile of uropathogenic *Escherichia coli* isolated at González-Prato Laboratory in the city of Mérida, during the period 2018-2019. A descriptive, retrospective, non-experimental research was applied. The review of the database of the aforementioned laboratory was carried out, from January 1, 2018 to December 31, 2019; These data were recorded and analyzed using the statistical software SPSS version 21. 289 strains were included, of which 33,9% were classified as multiresistant. In the adult population, resistance was greater against ciprofloxacin 60,9% and trimethoprim/sulfamethoxazole 50,6%, while sensitivity was greater against ceftibuten 88,1%, nitrofurantoin 86,5%, cefazolin 74,1% and cefotaxime 77,2%. . In the pediatric population, resistance was greater against ampicillin 82,5% and trimethoprim/sulfamethoxazole 72,7%, likewise the antibiotics with the greatest sensitivity were nitrofurantoin 92,6% and ceftibuten 85,1%. The ESBL phenotype was found in 21,6% of the adult population and 19,8% in the pediatric population. Resistance to antibiotics such as trimethoprim/sulfamethoxazole and ampicillin/sulbactam was higher in children than in adults. A statistically significant increase in resistance to ceftibuten ( $p < 0,039$ ) was observed in 2019. When comparing the global resistance of the strains studied according to sex, it was determined that it was higher in strains from male patients. Resistance patterns were highly varied. **Keywords:** *Escherichia coli*, susceptibility, urinary tract infections.

# INTRODUCCIÓN

## Antecedentes del Problema

La susceptibilidad antimicrobiana se conoce como la respuesta de un microorganismo frente a concentraciones conocidas de un antibiótico<sup>1,2</sup>. Una de las actividades esenciales en los laboratorios de microbiología clínica es evaluar *in vitro* esa respuesta en las diferentes cepas bacterianas aisladas, con la finalidad de guiar las opciones terapéuticas en el paciente.<sup>1</sup> Además, el análisis de un amplio número de cepas durante un período determinado es de gran valor epidemiológico y clínico, puesto que permite conocer variaciones en las tendencias de la susceptibilidad antimicrobiana.<sup>3,4,5</sup>

Así mismo, una de las enfermedades infecciosas más frecuentes son las del tracto urinario conocidas como ITU, las cuales representan el 10% de las visitas a las consultas de atención primaria, mientras que a nivel hospitalario son la tercera causa de infecciones asociadas a cuidados de salud.<sup>6</sup> El principal agente etiológico involucrado es *E. coli*, el cual se ha reportado en 50% de las ITU asociadas a los cuidados de salud y del 70% a 95% a nivel comunitario<sup>5,6</sup> este microorganismo se caracteriza por ser un bacilo Gram negativo cuyo reservorio principal es el tracto intestinal de los seres humanos, pudiendo desde allí colonizar e infectar las vías urinarias.<sup>1</sup>

Si bien es cierto, que el tratamiento de las ITU debe indicarse sobre la base de los resultados del urocultivo, también es cierto que el uso de tratamientos empíricos favorece el pronóstico del paciente ya que se evitan complicaciones por falta de una antibioticoterapia oportuna.<sup>6</sup> Sin embargo, un enfoque óptimo del tratamiento para esta patología debe considerar si se trata de una ITU complicada o no, si es de origen comunitario o si está asociada a la atención en salud y las resistencias antimicrobianas locales de los agentes causales más frecuentes.<sup>4</sup> En general, no se recomienda como tratamiento empírico aquellos antibióticos cuya prevalencia local de

resistencia sea mayor al 20% en cuadros de cistitis y mayor a 10% en caso de pielonefritis.<sup>3,4,7</sup>

Una vez descrito el evento de estudio, es importante resaltar que esta investigación será sustentada por las siguientes aproximaciones teóricas: Nociones de las ITU, características generales de *E. coli* y conceptos básicos de la resistencia bacteriana. Estas aproximaciones teóricas permiten conocer que este microorganismo es el agente causal más frecuente de las ITU cuyo tratamiento empírico se ven afectados por la adquisición de mecanismos de resistencia, que además han evolucionado, limitando significativamente la terapéutica de esta patología.

En Venezuela, son pocos los estudios publicados a cerca de la susceptibilidad de *E. coli* uropatógena (ECUP) a nivel ambulatorio, aun así, la situación actual del evento en estudio a nivel local se evidencia mediante la investigación realizada en el estado Mérida en el año 2015 por González *et al*, indicando los siguientes porcentajes de resistencia: Trimetoprim-sulfametoxazol (54,8%), ciprofloxacina (38,9%) y gentamicina (15,1%).<sup>8</sup> Mientras que en un estudio realizado por Altuve en el estado Lara (2017) indica los siguientes porcentajes de resistencia: nitrofurantoína (25%), ciprofloxacina (15%), amikacina (20%), trimetoprim-sulfametoxazol (50%).<sup>9</sup>

Por lo anteriormente expuesto, es necesario conocer la susceptibilidad antimicrobiana de ECUP aisladas en una población determinada, considerando que estos perfiles pueden variar de acuerdo al área geográfica, se identifica como potencialidad los datos aportados por los laboratorios clínicos sobre los resultados de las pruebas de susceptibilidad en grandes volúmenes de cepas.

En relación a los alcances de la investigación, se definen como descriptivos, debido a que mediante el análisis de la base de datos de un laboratorio de la ciudad de Mérida se darán a conocer los perfiles de resistencia más frecuentes de ECUP a nivel comunitario, así como su

distribución según edad y sexo, lo que sería de utilidad para el manejo adecuado de los tratamientos empíricos locales.

Por otro lado, durante las fases de la investigación del proyecto se destaca una limitación de tipo teórica debido a que son pocos los estudios publicados sobre susceptibilidad antimicrobiana de ECUP aisladas en pacientes ambulatorios de la ciudad de Mérida.

## **El Problema**

Una vez descrita la situación del problema en estudio, se elaboró el siguiente enunciado holopráxico:

¿Cuáles son los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de *Escherichia coli* uropatógena aisladas en un laboratorio privado de la ciudad de Mérida, durante el período 2018 -2019?

## **Antecedentes Teóricos**

### **Trabajos Previos**

Garza M, Treviño P, De la Garza L, en el año 2017 publicaron el trabajo, titulado: Resistencia bacteriana y comorbilidades presentes en pacientes urológicos ambulatorios con urocultivos positivos. El objetivo fue identificar los patrones de resistencia bacteriana y detectar las comorbilidades presentes que pueden alterar el curso de una infección urinaria, para el manejo empírico adecuado. Se revisaron los urocultivos positivos en el período diciembre de 2015 a mayo de 2016, en pacientes ambulatorios de urología de un hospital general de zona del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de Monterrey, Nuevo León, México. Los resultados de la

investigación indicaron que *E. coli* fue el germen más frecuente 61,1%. Se detectó 73% de multirresistencia en las ECUP analizadas (85/116), además reportaron que *E. coli* tuvo mayor sensibilidad para imipenem 100%, meropenem 99%, amikacina 97% y nitrofurantoína 83%. Se observó resistencia a las fluoroquinolonas en un 80% y 60% a trimetoprim-sulfametoxazol. Los autores recomiendan en pacientes ambulatorios con diagnóstico de ITU y sin urocultivo disponible, el uso de terapia antimicrobiana oral con nitrofurantoína o parental con amikacina, el uso de fluoroquinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol, queda limitado como terapia empírica, a menos que tenga un urocultivo previo que corrobore la sensibilidad a dichos antibióticos.<sup>11</sup>

Altuve P, en el año 2018 publicó su trabajo, titulado: Sensibilidad bacteriana en pacientes con infección urinaria. El objetivo de la investigación fue determinar los patrones de sensibilidad de cepas bacterianas aisladas de pacientes con ITU leve en Barquisimeto, estado Lara, enero - julio de 2017. En este estudio se analizaron 525 muestras de pacientes de la comunidad con sospecha de ITU que acudieron al ambulatorio de la Cooperativa Cecosesola, solo en 33% (175/525) de las muestras se obtuvo crecimiento bacteriano. Los resultados indican que la cepa bacteriana aislada con mayor frecuencia fue *E. coli* en un 75% (131/175), las cuales mostraron una sensibilidad del 85% a las fluoroquinolonas, 80% a la amikacina y 75% a nitrofurantoína. Además, se observó una resistencia del 50% a trimetoprim/sulfametoxazol y 40% a las cefalosporinas de primera generación. Después de discutir los datos obtenidos el autor concluye que los antimicrobianos útiles en el tratamiento empírico de ITU en la población bajo estudio son fluoroquinolonas, amikacina y nitrofurantoína.<sup>9</sup>

Cabrera L, Díaz L, Díaz S, Carrasco A, Ortiz G, en el año 2019 publicaron el trabajo de investigación: Multirresistencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* provenientes de pacientes con infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. Este estudio tuvo como objetivo determinar la

susceptibilidad antimicrobiana y los patrones de multirresistencia de las cepas en estudio. Esta investigación se llevó a cabo en el Centro Municipal de Higiene, Epidemiología y Microbiología, municipio Güines, provincia Mayabeque, Cuba, durante el período de enero a diciembre 2017. Se incluyeron 250 cepas de *E. coli* y 62 de *K. pneumoniae*, aisladas de muestras de orina provenientes de pacientes de la comunidad con sospecha de ITU. Los resultados señalan que el 57,2% (143/250) de las cepas de *E. coli* fueron catalogadas como multirresistentes, además reportan una mayor susceptibilidad frente a nitrofurantoína 88,8%, amikacina 83,8% y cefazolina 55%, mientras que los mayores porcentajes de resistencia se observaron frente a trimetoprim-sulfametoxazol 71%, ciprofloxacina 54% y cefalosporinas de tercera generación 31,2%. Los autores sugieren que los antibióticos nitrofurantoína y amikacina podrían ser utilizados como tratamiento empírico para combatir las ITU adquiridas en la comunidad.<sup>12</sup>

González A, Terán E, Durán A, Alviárez M, en el año 2019 publican el trabajo titulado: Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad. El objetivo de este estudio fue Identificar los principales agentes etiológicos y el perfil de resistencia a los antibióticos, presentado por los microorganismos más frecuentemente aislados de los urocultivos de pacientes con infección urinaria que acudieron al Laboratorio "Luis Razetti" Mérida -Venezuela, entre enero y junio de 2015. En este estudio, se incluyeron 149 muestras de pacientes provenientes de la comunidad. Los resultados indican que el microorganismo aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* (84,6%). Altos niveles de sensibilidad se observaron frente a gentamicina 82,5%, ceftibutem 80,95 % y nitrofurantoína 80,95 %, mientras que los porcentajes más altos de resistencia se encontraron en ampicilina 92,06%, ampicilina/sulbactam 68,25% y trimetoprim-sulfametoxazol 54,76%, también reportan que 5,15 % de las cepas de *E. coli* se mostraron fenotípicamente productoras de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido (BLEE). Los autores concluyeron que tanto ECUP

como los demás uropatógenos aislados presentaron niveles de sensibilidad a nitrofurantoína superiores al 75% constituyendo este antibiótico la mejor opción para el tratamiento empírico.<sup>8</sup>

Bastidas M, Paredes A, Gómez J, Valencia A, Rojas J, publicaron en el año 2019 el trabajo que lleva por título: Perfil de susceptibilidad bacteriana en Infección del tracto urinario en población infantil de Cali-Colombia. Este trabajo tuvo como objetivo: Caracterizar la susceptibilidad bacteriana en la infección urinaria adquirida en la comunidad de la población pediátrica atendida en una institución de Cali-Colombia. En este estudio se evaluaron 196 urocultivos positivos de niños con edades comprendidas entre 1 mes hasta los 18 años, que acudieron a la Fundación Clínica Infantil Club Noel de Cali – Colombia durante el período 1 de enero al 31 de diciembre del 2015. *E. coli* se identificó como principal agente etiológico aislado (84,7% 166/196). Se observó una sensibilidad de 100% frente a amikacina y 96,39% a nitrofurantoína, la resistencia fue mayor para ampicilina (68,07%) y trimetoprim- sulfametoxazol (45,78%). Se detectó el fenotipo BLEE en 7,1% de los aislamientos de *E. coli*. Los autores concluyen que persiste una alta resistencia a antibióticos de uso habitual como ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol por lo que no deben ser utilizados como tratamiento empírico ambulatorio para el control de las ITU en pacientes pediátricos.<sup>13</sup>

### **Antecedentes Históricos o Epistemológicos**

En el siglo XVII Antony van Leeuwenhoek describió pequeños seres a los que llamó “animáculos”, usando una combinación de lentes de aumento (primeros microscopios). Sin embargo, fue Louis Pasteur hasta finales del siglo XIX quien estableció la asociación entre estos organismos y las enfermedades.<sup>14</sup>

En 1928 Alexander Fleming descubre la penicilina, llamada así por ser producida por el hongo *Penicillium notatum* y se convirtió en el primer antibiótico de la historia, el cual sería utilizado masivamente después de 1940 cuando los científicos Howard Florey y Ernest Chain lograron aislarla sintéticamente y crearla en estado puro, sin embargo con el paso del tiempo tanto los antibióticos como las bacterias han evolucionado en conjunto, de tal manera, que estos microorganismos han generado mecanismos de resistencia para sobrevivir a la acción de los agentes antimicrobianos, es así como en 1940 se describe la primera  $\beta$ -lactamasa y en 1965 se explica la capacidad de *E. coli* de transmitir por plásmidos la información genética que codifica para una  $\beta$ -lactamasa. Posteriormente, en 1971 se reporta una cefalosporinasa producida por *Klebsiella* spp, la cual se denomina  $\beta$ -lactamasa tipo SHV-1.<sup>15</sup> En la actualidad son más de 300 tipos de  $\beta$ -lactamasas y la gran mayoría derivan de mutaciones de estas primeras enzimas, siendo las más frecuentes las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).<sup>15</sup>

Lo descrito anteriormente, indica que la resistencia antibacteriana no es un fenómeno de reciente aparición y cada día se incrementa la capacidad de los microorganismos de adquirir mecanismos que permitan sobrevivir en presencia del antibiótico. Es por ello, que para el año 1987 se crea el Programa Venezolano de vigilancia de la Resistencia Bacteriana a los Antimicrobianos. Esta red forma parte de un Sistema Internacional de Vigilancia de la Resistencia (WHONET), que depende de la Organización Mundial de la Salud, en el que participan 53 países del mundo y en 1996, se organiza la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA) para fortalecer la vigilancia mediante programas de garantía de calidad sostenibles en esta región.<sup>14</sup>

Estudios realizados en Venezuela durante el año 1998, en muestras provenientes de 29 hospitales del país indicaban que 61% de las cepas *E. coli* eran resistentes a ampicilina, 50% a trimetoprim-sulfametoxazol, 6% a

amikacina y 10% a gentamicina, se observó con preocupación el ascenso de la resistencia a fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación; lo que podía sugerir que se estaba en presencia de cepas productoras de BLEE.<sup>1</sup>

## **Bases teóricas**

### **Aproximaciones teóricas sobre las Infecciones del tracto urinario (ITU)**

Las ITU se definen como una respuesta inflamatoria del uroepitelio a la invasión bacteriana, la cual cursa con bacteriuria y leucocituria con o sin presencia de síntomas.<sup>6,7</sup>

Las ITU son clasificadas de diversas formas:

#### **De acuerdo a la presencia o no de síntomas**

- **Sintomáticas:** Se define como la presencia de síntomas clínicos atribuidos al tracto genitourinario en asociación con bacteriuria significativa. Los síntomas pueden ser micciones frecuentes, dolor al orinar, turbidez y mal olor en la orina, pirexia, escalofríos, dolor en la parte baja del abdomen y dolor lumbar en uno o ambos lados de los riñones.<sup>7,16</sup>
- **Asintomáticas:** Se define como la presencia de bacteriuria significativa en las muestras de orina de un paciente sin sintomatología urinaria.<sup>7,16</sup>

#### **De acuerdo al órgano afectado**

- **Cistitis:** En este caso la infección se limita a la mucosa de vejiga y uretra cuyos síntomas son disuria, tenesmo vesical, polaquiuria y dolor supra púbico al orinar, acompañado o no de orina turbia y/o maloliente, leucocituria o hematuria, es infrecuente la presencia de fiebre, dolor lumbar o una puñopercusión positiva.<sup>7</sup>
- **Pielonefritis:** Hay compromiso de órganos sólidos como riñones, pelvis renal o próstata se caracteriza por fiebre alta (>38°C),

escalofríos y sudoración asociados a dolor lumbar intenso constante, unilateral o bilateral, acompañados de síndrome miccional y orina mal oliente, en ocasiones hematuria y eventualmente con náuseas, vómitos, deshidratación y alteraciones del estado general.<sup>7</sup>

### **Según las condiciones clínicas del paciente**

- **No complicadas:** Son las que ocurren en pacientes con un tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas y sin historial de instrumentación reciente.<sup>7,16</sup>
- **Complicadas:** Son aquellas que ocurren en pacientes con patologías de base, pacientes que presentan anomalías funcionales y/o estructurales del tracto urinario y en poblaciones especiales como son los niños y las mujeres gestantes.<sup>7,16</sup>

### **De acuerdo a los episodios de ITU sufridos en el último año**

- **Recurrentes:** Ocurre cuando un paciente sufre tres o más episodios de ITU sintomáticas en el transcurso de 12 meses o si presenta dos o más episodios de ITU sintomáticas en un periodo de 6 meses.<sup>7,16</sup>

### **De acuerdo al origen de la infección**

- **Comunitaria o extrahospitalaria:** Es la que aparece en pacientes de tipo ambulatorio, sin tener relación con el ambiente hospitalario.<sup>7</sup>
- **Hospitalarias o asociadas a la Atención de Salud (IAAS):** Es la que aparece en el paciente hospitalizado después de las 48 horas de su ingreso o en el paciente ambulatorio, pero que recibe asistencia sanitaria. Habitualmente aparece en relación con el uso de catéteres urinarios o tras la realización de procedimientos urológicos.

## **Etiología de las ITU**

Más del 95% de las infecciones urinarias son monobacterianas.<sup>1</sup> Los bacilos Gram negativos, específicamente las Enterobacterias, son los agentes causantes involucrados con mayor frecuencia en ITU, *E. coli* es la

responsable del 70% a 95% a nivel comunitario seguida por *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp y *Citrobacter* spp. De las bacterias Gram positivas, se aíslan entre un 5% y 15% de los casos *Streptococcus* del grupo B, *Staphylococcus saprophyticus* y los *Enterococcus* spp.<sup>17,18</sup> Por otro lado, en las ITU asociadas a los cuidados de salud, *E. coli* sigue siendo el principal agente causal (50%), aunque aumentan en frecuencia otras enterobacterias, además de *Pseudomonas* spp, *Staphylococcus* spp, *Enterococcus* spp y levaduras.<sup>6</sup>

### **Patogenia de las infecciones del tracto urinario causadas por *Escherichia coli***

Hasta hace poco tiempo se creía que en condiciones normales, el sistema urinario se encontraba libre de microorganismos.<sup>18,19,20</sup> Sin embargo, estudios moleculares han demostrado que el tracto urinario se encuentra colonizado por una microbiota urinaria única, conocida como microbioma urinario o urobioma.<sup>20</sup> Los datos referentes al urobioma normal son escasos, se ha descrito la presencia predominante del género *Lactobacillus* en mujeres jóvenes, mientras que en los hombres jóvenes predominan bacterias Gram positivas.<sup>20</sup>

Por otro lado, la porción distal de la uretra y el área perianal esta colonizada por microbiota del intestino grueso que pueden ascender desde la uretra hacia la vejiga y eventualmente llegar a riñón desencadenando un proceso infeccioso. En extrañas ocasiones la infección también puede darse por vía hematógica, observándose principalmente en pacientes con bacteremia.<sup>18,19</sup>

En circunstancias normales estas bacterias son eliminadas por barrido, mediante el flujo urinario unidireccional desde el riñón a la vejiga urinaria y la uretra, además de esto, las características propias de la orina como el pH

bajo, la presencia de sales, urea y ácidos orgánicos reducen la supervivencia de las bacterias en el tracto urinario (TU), de igual forma, la orina contiene inhibidores de adherencia bacteriana, como la proteína uromucoide de Thamm Horfall que al unirse a ECUP forma un complejo que es eliminado por micción.<sup>6, 21</sup>

Si *E. coli* logra sobrepasar las primeras líneas de defensas antes mencionada se inicia la fase de colonización con la adherencia a través de las adhesinas fimbriales como FimH, PapG, SfaS, FocH, CsgA y DrA localizadas en la parte distal de diferentes fimbrias entre ellas las de tipo 1, P, S, F1C, curli y Dr, respectivamente.<sup>19</sup> La interacción de estas adhesinas con sus receptores específicos localizados en las células del tracto urinario puede activar el proceso de invasión intracelular lo que le permite a la bacteria formar comunidades bacterianas intracelulares evadiendo la respuesta inmune del hospedero y pueden ser liberadas para nuevos ciclos de infección.<sup>18</sup>

Esa primera interacción también estimula un proceso de apoptosis y la descamación de las células protectoras del TU dejando al epitelio intermedio expuesto y susceptible de ser colonizado nuevamente por ECUP, en esta fase *E. coli* puede entrar en un estado quiescente por periodos prolongados favoreciendo infecciones recurrentes por la misma cepa.<sup>19</sup>

Otros factores de virulencia que median la citotoxicidad en el TU son la toxina autotransportadora secretada (Sat), la  $\alpha$ -hemolisina (HlyA) y el factor necrotizante citotóxico (CNF-1), mientras que los sistemas de captación de hierro yersiniabactina y aerobactina son necesarios para la persistencia y la colonización de ECUP en una zona anatómica con bajo aporte de hierro.<sup>18,19</sup>

Por otro lado, en el hospedero la lactoferrina, la uromodulina, los anticuerpos IgA y la catelicidina son secretados por diversos tipos celulares para inhibir la unión de *E. coli* al TU, si esta respuesta falla se activa la producción de citoquinas tipo IL-6 e IL-8, estimulando la migración de células

inflamatorias para eliminar las bacterias y las células infectadas, pudiendo esto último conducir a una lesión tisular local.<sup>18,19</sup>

Finalmente, la respuesta inmune humoral se lleva a cabo mediante la presentación de antígenos de ECUP a las células T que ayudan a la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas para producir anticuerpos específicos contra estructuras como la cápsula, lipopolisacáridos y pilis. Esta última respuesta es poco efectiva en procesos infecciosos posteriores dada la variabilidad antigénica de dichas estructuras.<sup>18,19</sup>

### **Diagnóstico de infecciones del tracto urinario**

El diagnóstico de ITU se basa fundamentalmente en la combinación del cuadro clínico y el estudio microbiológico de la orina. En relación con el diagnóstico clínico la evaluación de los pacientes debe comenzar con una historia clínica y examen físico detallado, que permitan identificar factores de riesgo para una ITU. De acuerdo con lo descrito por Yuste *et al* 2018 la presencia de al menos dos síntomas como disuria y urgencia urinaria permiten sospechar de una ITU.<sup>3</sup>

Aunado a esto, exámenes paraclínicos como el uroanálisis permite establecer un diagnóstico de sospecha, cuando se observen bacterias de moderadas a abundantes asociadas a más de 5 leucocitos/campo en el sedimento urinario con objetivo de 40x de aumento.<sup>3,6</sup>

Desde el punto de vista microbiológico, el diagnóstico de certeza viene definido por el urocultivo, el cual permite cuantificar e identificar los agentes causales y estudiar su sensibilidad a los antibióticos.<sup>6</sup> La calidad de este tipo de diagnóstico depende en gran medida de las condiciones de asepsia aplicadas en el momento de la recolección de la muestra por micción espontánea, para lo cual es necesario utilizar un recipiente estéril, evitar en el caso de las mujeres el contacto de la muestra con los genitales externos y

en el hombre con el pliegue del pene. Además, se recomienda que sea la primera orina de la mañana por existir mayor concentración bacteriana. Cuando no es posible obtener espontáneamente una muestra de orina, se pueden recolectar mediante sondaje vesical o por punción suprapúbica. Finalmente, la muestra debe ser trasladada al laboratorio en un recipiente con hielo.<sup>2, 3,22</sup>

Una vez en el laboratorio se deben obtener los datos epidemiológicos del paciente y en la fase analítica realizar un examen directo del sedimento urinario para evaluar la calidad de la muestra y determinar la presencia de los distintos elementos celulares que indiquen una posible ITU.<sup>3,22</sup>

Una vez corroborada la calidad de la muestra con la presencia de escasas células epiteliales, se procede a inocularla en medios primarios como agar sangre, agar Mac Conkey o agar cistina lactosa electrolitos deficientes (CLED) utilizando el método del asa calibrada que permite cuantificar y expresar los resultados en unidades formadoras de colonias por mililitro de orina (UFC/mL) del microorganismo aislado<sup>22</sup>, la valoración del crecimiento bacteriano obtenido se realiza tomando en cuenta los criterios referidos por Zboromyrska Y *et al.* 2019 permitiendo establecer si se trata del agente causal de la ITU o de una contaminación (Tabla 1).<sup>1,23</sup>

Posteriormente, se realiza la identificación del microorganismo, basándose en lo observado en el Gram de la colonia y en el resultado de la prueba clave, datos importantes para decidir la batería de identificación adecuada. Finalmente, se realizan las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana tomando en cuenta el microorganismo aislado, características clínicas y epidemiológicas del paciente, así como las distintas metodologías existentes para realizar un antibiograma.<sup>22</sup>

Aunque en la actualidad existen diferentes técnicas para realizar pruebas de susceptibilidad, tales como el método de dilución en caldo o agar, el método epsilométrico o E-test para determinar la concentración inhibitoria

mínima (CIM), el más utilizado es el método de difusión del disco en agar mejor conocido como prueba de Kirby- Bauer.<sup>1,22</sup>

Este método de difusión del disco consiste en inocular una placa de agar Müller-Hinton con la cepa problema, cuyo inóculo previamente se ha estandarizado con el patrón de turbidez 0,5 de McFarland, posteriormente se colocan en la superficie del agar pequeños discos de papel filtro impregnados con concentraciones conocidas de un antibiótico y se incuban por 18-24 horas a 37 °C en aerobiosis.<sup>2</sup>

Una vez que el antibiótico difunde radialmente desde el disco a través del medio de cultivo; se forma un gradiente de concentración.<sup>2</sup> Transcurrido el tiempo de incubación se miden los halos de inhibición y se comparan dichas medidas con los puntos de corte indicados en el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) del año, para de esta manera categorizar la cepa como sensible, susceptibilidad intermedia o resistente.<sup>22</sup>

www.bdigital.ula.ve

### **Tratamiento de las infecciones del tracto urinario**

Las ITU son tratadas generalmente de manera empírica de acuerdo con la edad del paciente y a la gravedad de la misma, por ejemplo; para cistitis no complicada el tratamiento de elección es la Nitrofurantoina o en su defecto fluoroquinolonas, cefalosporinas de segunda generación y amoxicilina/ácido clavulánico. Mientras que las pielonefritis pueden ser tratadas con cefalosporinas de tercera generación, carbapenemos y piperacilina/tazobactan, las ITU asociadas a sondaje vesical y con sepsis graves, se tratan con carbapenemos como imipenem y meropenem combinados con amikacina y piperacilina/tazobactan.<sup>4,16</sup>

En la población pediátrica se recomienda el uso de cefalosporinas de tercera generación y aminoglucósidos como tratamiento empírico.<sup>23</sup> El trimetoprim-sulfametoxazol puede ser considerado una buena opción

terapéutica, pero debido a su elevado porcentaje de resistencia, solo debe ser utilizado si el resultado del antibiograma lo permite.<sup>24,25</sup>

**Tabla N° 1: Criterios para informar recuentos en Urocultivos.**

Tipo de muestra	Condición del paciente	UFC/ml de orina	Interpretación
<b>Punción suprapúbica</b>	Cualquier paciente	Cualquier recuento	Aislamiento significativo
<b>Chorro medio</b>	Paciente femenina Sintomática y leucocitaria	$\geq 10^2$	Aislamiento significativo
<b>Chorro medio</b>	Paciente masculino Sintomático y leucocitario	$\geq 10^3$	Aislamiento significativo
<b>Sondaje vesical</b>	Cualquier paciente leucocitario	$\geq 10^2$	Aislamiento significativo
<b>Chorro medio</b>	Paciente con bacteriuria asintomática	$\geq 10^5$	En la mujer se deben obtener dos urocultivos positivos con el mismo patógeno para considerarlo significativo. En caso de paciente masculino con un solo cultivo es suficiente.

**NOTA:** Cultivos mixtos deben ser valorados en pacientes hospitalizados o sondados cuyas muestras hayan sido recolectadas correctamente para minimizar el riesgo de contaminación.  
 Recuentos  $\leq 10^4$  UFC/ml de orina no se considera significativa, si no hay alguna de las condiciones anteriormente descritas.  
 Zboromyrska Y *et al.* 2019.<sup>23</sup>

## **Aproximaciones teóricas sobre las características generales de *Escherichia coli***

*E. coli* es un bacilo Gram negativo nutricionalmente no exigente, anaerobio facultativo, móvil por flagelos peritricos, en algunos casos inmóvil, se caracteriza por ser oxidasa negativa, produce indol a partir de triptófano, descarboxila la lisina, reduce nitratos a nitritos y produce ácido y gas a partir de glucosa; además es lactosa positiva en la mayoría de los casos y son negativas a la reacción de Voges-Proskauer, ureasa y fenilalanina desaminasa.<sup>1</sup>

Taxonómicamente se caracteriza por pertenecer al Dominio: Bacteria, Phylum: Proteobacteria, Clase: Gammaproteobacteria, Orden: Enterobacterales, Familia: *Enterobacteriaceae* Género: *Escherichia*.<sup>26</sup>

La pared celular de *E. coli* es delgada y compleja, consta de una membrana externa, el espacio periplásmico y una fina capa interna de peptidoglicano. La membrana externa está compuesta por una doble capa de fosfolípidos y una de lipopolisacáridos. Estos últimos a su vez están formados por dos elementos importantes el lípido "A" conocido como endotoxina y el polisacárido "O" conocido como antígeno somático "O", el cual junto con el antígeno flagelar "H" en las cepas móviles y el antígeno capsular "K" en las cepas que la producen, son los tres elementos que establecen la estructura antigénica de *E. coli* y su clasificación serotípica particular.<sup>1</sup>

El espacio periplásmico de la pared celular de *E. coli* es la zona comprendida entre la membrana citoplasmática y la membrana externa, en él se localizan diversas enzimas hidrolíticas importantes como son: fosfatasas alcalinas, proteasas, nucleosidasas,  $\beta$ -lactamasas y aminoglucosidofosfocilasas. Seguidamente le continúa una delgada capa de peptidoglicano le proporciona rigidez a la pared celular bacteriana y está

constituido por largas cadenas de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina.<sup>1</sup>

El principal reservorio de *E. coli* es el tracto intestinal de los seres humanos y animales, además, estas cepas tienen la habilidad de sobrevivir en el medio ambiente, por lo tanto, se aíslan con frecuencia de aguas y alimentos contaminados con materia fecal.<sup>1</sup>

**Tabla Nº 2: Factores de virulencia de *E. coli*.**

<b>Factores de virulencia de superficie</b>	<b>Función</b>
<b>Fimbrias P alelos I, II y III</b>	Adhesión al epitelio de las mucosas y formación de biopelículas
<b>Fimbrias tipo I</b>	Adhesión al epitelio de las mucosas e inducción de citoquinas
<b>Fimbrias F1C</b>	Adhesión a las células de la mucosa
<b>Fimbrias S</b>	Adhesión a las células de la mucosa, células epiteliales y matriz tisular
<b>Adhesinas del antígeno Dr</b>	Adhesión a las células del riñón
<b>Adhesinas AFA</b>	Adhesión
<b>Cápsula del grupo II / III</b>	Antifagocitaria y anticomplemento
<b>Lipopolisacárido</b>	Efecto endotóxico, inducción de citoquinas, resistencia sérica.
<b>Proteína de la membrana externa (proteasa I)</b>	Lisis de proteína del hospedero
<b>Factores de virulencia de exportación</b>	
<b><math>\alpha</math>-hemolisina</b>	Hemólisis y citotoxicidad
<b>Factor citotóxico necrosante</b>	Interfiere en fagocitosis y apoptosis
<b>Toxina secretada autotransportadora</b>	Citotoxicidad
<b>Enterobactina</b>	Captación de hierro
<b>Salmochelina</b>	Captación de hierro
<b>Aerobactina</b>	Captación de hierro
<b>Yersiniabactina</b>	Captación de hierro
<b>Otros</b>	
<b>Proteína uropatógena específica</b>	Interviene en la infectividad
Koneman E <i>et al.</i> 1986, <sup>1</sup> Valdevenito J <i>et al.</i> 2018, <sup>7</sup> Flores-Mireles <i>et al.</i> 2015, <sup>18</sup> Luna-Pineda V E <i>et al.</i> 2018. <sup>19</sup>	

Basándose en criterios genéticos y clínicos, las cepas de *E. coli* pueden ser clasificadas en 3 grupos: cepas comensales, patógenas intestinales y patógenas extraintestinales.<sup>27</sup>

Las cepas comensales constituyen el núcleo de la microbiota intestinal en humanos sanos y también en otros mamíferos y aves, manteniendo una relación simbiótica beneficiosa con su hospedero jugando un papel importante en la promoción de la estabilidad de la microbiota habitual y el mantenimiento de la homeostasis intestinal.<sup>1</sup>

Por otro lado, las cepas patógenas intestinales se han clasificado de manera general en seis patotipos, siendo estos: *E. coli* enteropatógena (EPEC), enteroinvasiva (EIEC), enterotoxigénica (ETEC), enteroagregativa (EAEC), adherencia difusa (DAEC), y enterohemorrágica (EHEC).<sup>1, 27</sup>

En cuanto a las cepas de *E. coli* extraintestinales (EXPEC) es ECUP la más frecuente y existe controversia sobre las características que la definen, ya que a diferencia de los patotipos intestinales, no posee un perfil de virulencia o resistencia específico, sino que varía entre cada aislado.<sup>6,18,19</sup> Los principales factores de virulencia de ECUP se describen en la **tabla Nº 2**.

### **Aproximaciones teóricas sobre la resistencia bacteriana**

La resistencia a los antibióticos se define como la capacidad natural o adquirida de una bacteria para evitar la acción de uno o más antimicrobianos.<sup>28</sup> Es un fenómeno complejo, multifactorial y rápidamente evolutivo en el cual no está solamente implicado el ser humano, sino también la cadena alimentaria, el medio ambiente y los animales, tanto domésticos o de granja como salvajes.<sup>29</sup>

La resistencia de las bacterias a los antibióticos puede ser de dos tipos: intrínseca, que se presenta de manera natural o constitutiva “de nacimiento”,

y la adquirida, que se produce por mutaciones del material genético, o por transferencia de genes de resistencia, por lo que “se transmite de bacteria a bacteria”.<sup>30, 31</sup>

Por otra parte, hay dos factores que agravan la amenaza de la resistencia a antibióticos a nivel mundial. Uno de ellos es la capacidad de las bacterias para acumular diferentes mecanismos de resistencia. El otro es su gran capacidad de diseminación entre diferentes pacientes, instituciones y regiones geográficas.<sup>29, 32</sup>

Adicionalmente, en la actualidad existen microorganismos con una amplia dotación genética que le permiten desarrollar distintos mecanismos de resistencia ante uno más grupos de antibióticos, llegando incluso a aislarse bacterias multirresistentes (MDR) y panresistentes (PDR).<sup>28, 29, 33</sup>

### **Categorías de resistencia bacteriana**

www.bdigital.ula.ve

**Multirresistencia (MDR):** Resistencia a tres o más familias de antibióticos.<sup>29,33</sup>

**Panresistencia (PDR):** Resistencia a todos los antibióticos disponibles. No existe tratamiento antibiótico disponible para estos microorganismos.<sup>29, 33</sup>

Por otro lado, también existen microorganismos que no presentan resistencia a ninguno de los grupos de antibióticos de primera línea, estas son las bacterias denominadas **Pansensibles**. En este caso se demuestra sensibilidad a todos los antibióticos, empleando pruebas de susceptibilidad convencionales.<sup>34,35</sup>

## Definición Operacional de Términos

**Infección del trato urinario:** Las ITU se definen como una respuesta inflamatoria del uroepitelio a la invasión bacteriana, la cual cursa con bacteriuria y leucocituria con o sin presencia de síntomas.<sup>6,7</sup>

***Escherichia coli:*** Es un bacilo Gram negativo nutricionalmente no exigente, anaerobio facultativo móvil por flagelos peritricos, en algunos casos inmóvil. Su principal reservorio es el tracto intestinal de los seres humanos y animales.<sup>1</sup>

**Microbioma urinario:** Microbiota habitual y única que coloniza el tracto urinario, también conocida como urobioma.<sup>20</sup>

**Susceptibilidad antimicrobiana:** Respuesta de un microorganismo frente a concentraciones conocidas de un antibiótico.<sup>1,2</sup>

**Resistencia bacteriana:** Capacidad natural o adquirida de una bacteria para evitar la acción de uno o más antimicrobianos.<sup>28</sup>

**Multirresistencia (MDR):** Resistencia a tres o más familias de antibióticos.<sup>29,33</sup>

**Microorganismos pansensibles:** Bacterias que no presentan resistencia a ninguno de los grupos de antibióticos de primera línea.<sup>34,35</sup>

## OPERACIONALIZACIÓN DEL EVENTO

**Tabla N° 3: Operacionalización del evento de estudio.**

Evento de estudio	Definición conceptual	Dimensiones	Definición operacional	Indicadores
<b>Susceptibilidad antimicrobiana</b>	Respuesta del microorganismo frente a concentraciones preestablecidas de un antibiótico	Sensible	El crecimiento del microorganismo es inhibido a la concentración sérica del fármaco que se alcanza utilizando las dosis habituales.	Diámetro en mm del halo de inhibición establecidos en *CLSI
		Susceptibilidad Intermedia	El crecimiento del microorganismo es inhibido solamente utilizando el fármaco a la dosis máxima recomendada.	
		Resistente	El crecimiento del microorganismo no es inhibido aun utilizando el fármaco en las dosis máximas recomendadas.	
<b>Sexo</b>	Características fisiológicas y sexuales con las que nacen mujeres y hombres	Masculino	Condición orgánica que diferencia hombres y mujeres	Base de datos del laboratorio clínico
		Femenino		
<b>Edad</b>	Tiempo de existencia de una persona en años	Años cumplidos	Tiempo de vida que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Base de datos del laboratorio clínico
<b>*CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute</b>				

## **Objetivos de la investigación**

### **Objetivo general**

Analizar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* uropatógena aisladas en González-Prato Laboratorio en la ciudad de Mérida, durante el período 2018-2019.

### **Objetivos específicos**

1. Describir el perfil de susceptibilidad de ECUP a partir de los resultados proporcionados por la base de datos del González-Prato Laboratorio en la ciudad de Mérida, durante el periodo 2018-2019.
2. Comparar los porcentajes de resistencia antimicrobiana detectados, según el grupo etario.
3. Comparar los porcentajes de resistencia antimicrobiana detectados, tomando en cuenta el año de aislamiento de las cepas de ECUP analizadas.
4. Comparar los porcentajes de resistencia antimicrobiana detectados, según el sexo.
5. Describir los patrones de resistencia más frecuentes de ECUP a partir de los resultados obtenidos de la base de datos del González-Prato Laboratorio en la ciudad de Mérida, durante el periodo 2018-2019.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Tipo de investigación**

Según Hurtado J (2015), el tipo de investigación está relacionado con lo que se quiere saber y tiene correspondencia con el objetivo de la investigación. Al respecto, ha referido que existen 10 tipos de investigación: exploratoria, descriptiva, analítica, comparativa, proyectiva, explicativa, predictiva, interactiva, confirmatoria y evaluativa. En tal sentido, esta

investigación fue de tipo descriptiva ya que se observaron y cuantificaron varias características del sujeto en estudio con el fin de conocer su estructura y comportamiento.<sup>10</sup>

### **Diseño de investigación**

Las estrategias que se utilizan para recolectar los datos han sido denominadas diseño de la investigación, Hurtado J (2015), refirió que estos corresponden al dónde, cuándo y a la amplitud de la información que se quiere recolectar.<sup>10</sup>

Al respecto se realizó una investigación no experimental (documental electrónico) mediante la revisión de la base de datos del González-Prato Laboratorio, durante el período 2018 - 2019, es importante resaltar que no se realizaron mediciones sucesivas en las unidades de análisis por lo que el estudio fue de tipo transversal, además tomando en cuenta la amplitud de la información recolectada esta revisión fue multivariable ya que se recolectaron datos como la edad y el sexo, así como la categorización de los antibióticos ampicilina/sulbactam, cefazolina, cefotaxima, ceftibuten, ciprofloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol, nitrofurantoína y ampicilina.

### **Población y muestra**

**Población:** Estuvo representada por 1.006 urocultivos que fueron procesados en González-Prato Laboratorio durante el período 2018-2019.

**Muestra:** Estuvo conformada por 319 urocultivos que resultaron positivos para *E. coli*.

### **Unidad de Investigación**

Se incluyeron en el estudio 289 cepas de *E. coli* que cumplieron con los criterios de selección establecidos para la investigación

## Selección del tamaño de la Muestra

### Criterios de inclusión

1. Cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos realizados a pacientes adultos y pediátricos no hospitalizados.
2. Cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos cuyos datos epidemiológicos en la base de datos incluían edad, sexo del paciente y los resultados de las pruebas de susceptibilidad.
3. Cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos en cuyo antibiograma se evaluaron ampicilina, cefalosporinas de primera y tercera generación, agentes combinados con inhibidores de  $\beta$ -lactamasas, fluoroquinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol y nitrofurantoína.

### Criterios de exclusión

1. Cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos provenientes de mujeres embarazadas.
2. Cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos cuyos datos estén incompletos.
3. Cepas de *E. coli* provenientes de pacientes con urocultivos consecutivos.

### Sistema de variables

.Tabla Nº 4: Clasificación de las variables

Tipo de variable	Tipo según su naturaleza	Escala de medición
Susceptibilidad antimicrobiana	Cualitativa policotómica	Nominal
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal
Edad	Cuantitativa continua	Ordinal

**Clasificación de las variables:** Estas variables no fueron sistematizadas en dependiente e independiente, ya que esta investigación es de tipo descriptiva

## **Procedimientos Metodológicos**

### **Etapas uno: Recolección de información.**

1. Se realizó la revisión de la base de datos del González-Prato Laboratorio desde 01 de enero del 2018 hasta 31 de diciembre del 2019 con previa autorización, se seleccionó ese período ya que al ser esta una investigación de tipo retrospectiva, estos son los dos años más próximos al momento de la obtención de los datos, además con lo que permitió evaluar la tendencia de la resistencia a los antibióticos en esos dos años.
2. Se registraron los datos de interés en una ficha de recolección diseñada mediante el programa Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, US). **(Ver anexo 1)**

### **Etapas dos: Análisis estadístico.**

1. Los datos fueron procesados mediante el software estadístico SPSS versión 21 (IBM Corporation, New York, US).
2. Se aplicó análisis estadístico descriptivo para determinar frecuencias, proporciones y porcentajes de las distintas categorías de interpretación para todos los antibióticos evaluados y su distribución de acuerdo con la edad, el sexo de cada paciente y año de aislamiento.
3. Se determinaron asociaciones estadísticamente significativas de las variables categóricas consideradas en los dos períodos de recolección de los datos, para lo cual se aplicó, el estadístico Chi cuadrado de Pearson.
4. Los resultados se presentan mediante tablas y gráficos estadísticos.

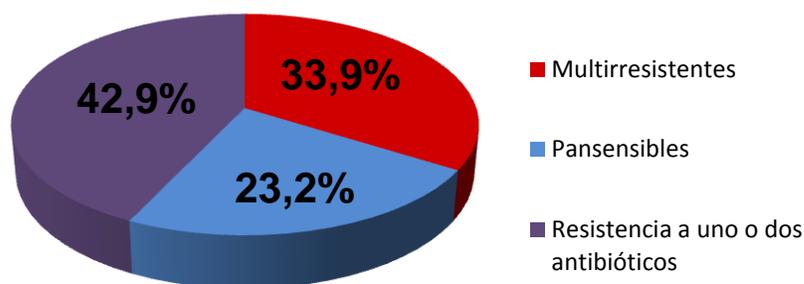
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Resultados

Durante el período 2018-2019 en el González-Prato Laboratorio fueron procesados 1.006 urocultivos de los cuales 428 resultaron positivos, siendo *E. coli* el microorganismo aislado con mayor frecuencia 74,5% (319/428).

Del total de ECUP aisladas, se incluyeron 289 cepas que cumplieron con los criterios de selección establecidos. 71,9% (208/289) provenían de muestras de pacientes adultos, correspondiendo 86,1% (179/208) al sexo femenino y 13,9% (29/208) al sexo masculino. Mientras que 28,1% (81/289) de las cepas pertenecían a pacientes en edad pediátrica, de los cuales 83,9% (68/81) eran del sexo femenino y 16,1% (13/81) del sexo masculino.

Con respecto a la susceptibilidad de las cepas de ECUP incluidas en el estudio, se observó que 33,9% (98/ 289) de las cepas fueron catalogadas como multirresistentes, 23,2% (67/289) como pansensibles y 42,9% (124/289) fueron resistentes a uno o dos antibióticos. **(Figura N° 1)**

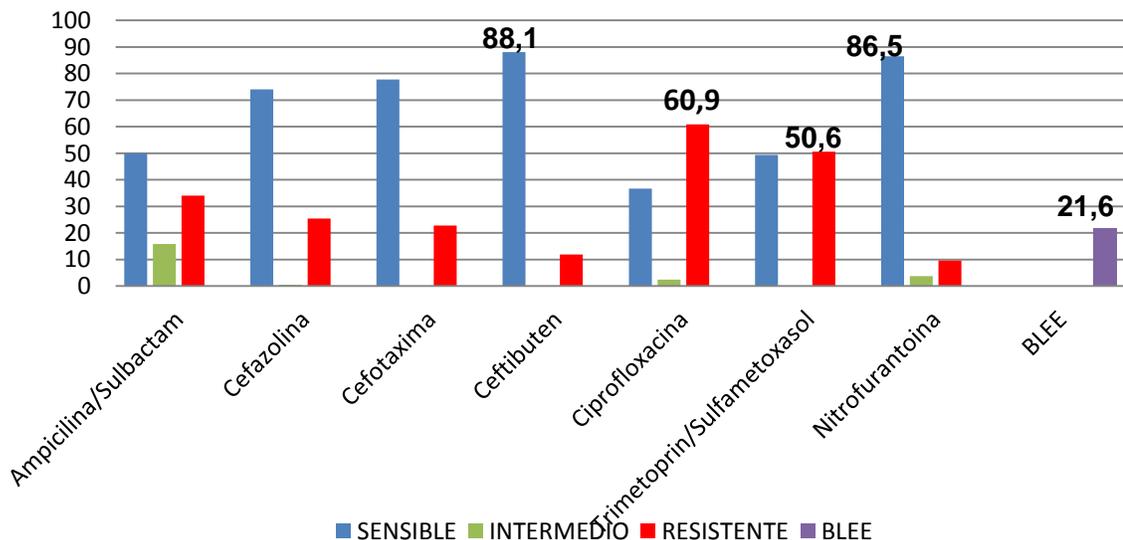


**Figura N° 1: Susceptibilidad de ECUP aislada, en González-Prato Laboratorio. Mérida-Venezuela. 2018-2019.**

Al desglosar el perfil de susceptibilidad de las cepas de ECUP analizadas, se determinó en la población adulta una elevada resistencia a

ciprofloxacina 60,9%(126/207), trimetoprim/sulfametoxazol 50,6% (78/154), mientras que las frecuencias más altas de sensibilidad fueron para ceftibuten 88,1% (141/160) y nitrofurantoína 86,5% (180/208), seguido de cefazolina 74,1% (152/205) y cefotaxima 77,2% (159/206) (**Figura N°2**); cabe destacar que la cefazolina se usa como predictor de sensibilidad en ITU no complicadas, de tal manera que sus resultados pueden extrapolarse a los siguientes agentes antimicrobianos: Cefaclor, cefdinir, cefpodoxima, cefprozil, cefuroxima, cefalexima y loracarbef. <sup>28</sup> En cuanto a la población pediátrica se evidencia resistencia elevada a ampicilina 82,5% (47/57), seguido por trimetoprim/sulfametoxazol 72,7% (56/77). Los antibióticos con mayor porcentaje de sensibilidad en esta población fueron nitrofurantoína 92,6% (75/81) y ceftibuten 85,1% (63/74), seguido de cefotaxima 79,7% (55/69) cefazolina 73,8% (59/80). (**Figura N°3**).

Por otra parte, se encontró el fenotipo BLEE en 21,6% (45/208) de la población adulta (**Figura N°2**), mientras que la frecuencia de este fenotipo en la población pediátrica fue de 19,8% (16/81) (**Figura N°3**).



**Figura N° 2: Perfil de susceptibilidad de ECUP aisladas en pacientes adultos de la comunidad, en González-Prato Laboratorio. Mérida-Venezuela. 2018-2019.**

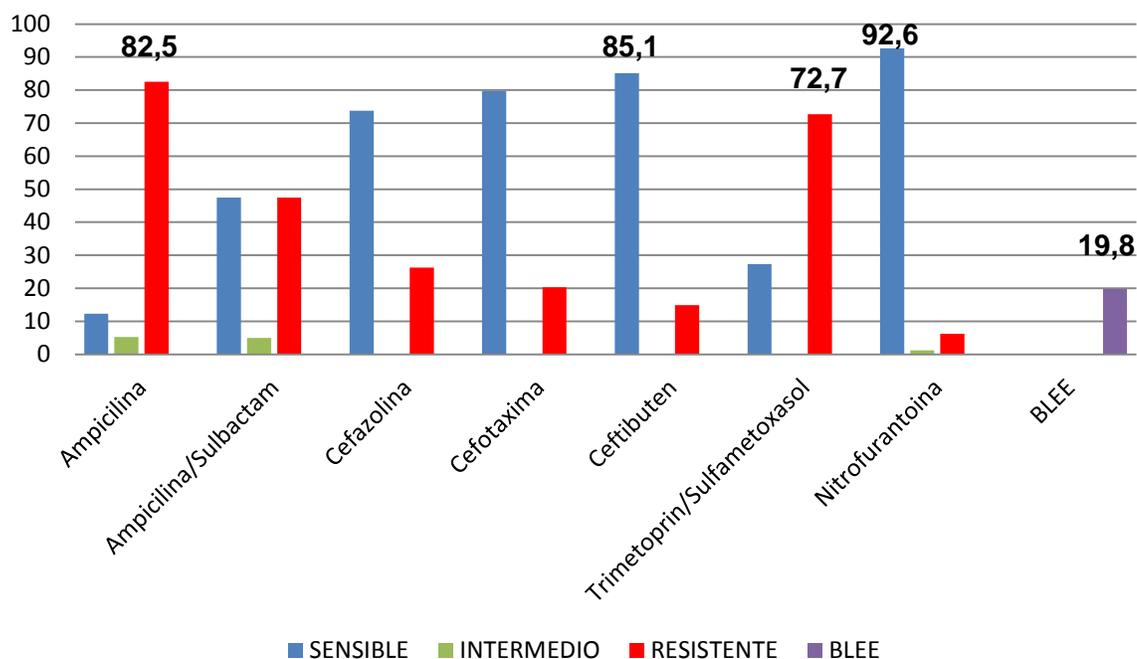


Figura N° 3: Perfil de susceptibilidad de ECUP aisladas en pacientes pediátricos de la comunidad, en González-Prato Laboratorio. Mérida-Venezuela.2018-2019.

Tabla N° 5: Comparación de los porcentajes de resistencia de ECUP según el grupo etario.

Antibióticos	Adultos		Niños		Valor de P
	N°	%	N°	%	
Ampicilina/Sulbactam	31/208	34,1	38/80	47,5	0,017★
Cefazolina	52/205	25,4	21/80	26,3	0,815
Cefotaxima	47/206	22,8	14/79	20,3	0,662
Ceftibuten	19/160	11,9	11/74	14,9	0,525
Ciprofloxacina	126/207	60,9	---	---	
Trimetoprim/sulfametoxazol	78/154	50,6	56/77	72,7	0,001★
Nitrofurantoina	20/208	9,6	5/81	6,2	0,314
Ampicilina	---	---	47/57	82,5	

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes) de los datos cualitativos. La significancia estadística se evaluó con la prueba Chi cuadrado. Los valores de (★p < 0,05) se consideraron estadísticamente significativos.

Al realizar un análisis comparativo de los porcentajes de resistencia según el grupo etario, se observó que las cepas ECUP aisladas en la población pediátrica presentaron mayores porcentajes de resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol, ampicilina/sulbactam en comparación con las cepas aisladas en la población adulta, con porcentaje de resistencia de (72,5 vs 50,6) y (47,5 vs 34,1) respectivamente. (Tabla N°5)

**Tabla N° 6: Comparación de los porcentajes de resistencia de ECUP en función del año de estudio.**

Antibióticos	2018		2019		Valor de P
	N°	%	N°	%	
<b>Ampicilina/sulbactam</b>	67/145	46,2	42/143	29,4	0,001★
<b>Cefazolina</b>	37/144	25,7	36/141	25,5	0,599
<b>Cefotaxima</b>	34/145	23,4	27/130	20,8	0,593
<b>Ceftibuten</b>	8/104	7,7	22/130	16,9	0,036★
<b>Ciprofloxacina</b>	69/106	65,1	57/101	56,4	0,428
<b>Trimetoprim/sulfametoxazol</b>	60/91	65,9	74/140	52,9	0,049★
<b>Nitrofurantoína</b>	17/146	11,6	8/143	5,6	0,040★
<b>Ampicilina</b>	24/27	88,9	23/30	76,7	0,476

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes) de los datos cualitativos. La significancia estadística se evaluó con la prueba Chi cuadrado. Los valores de (★p < 0,05) se consideraron estadísticamente significativos.

En la tabla N° 6 se muestra el análisis comparativo de los porcentajes de resistencia de ECUP de acuerdo al año de aislamiento. En este caso la significancia estadística reveló que durante el año 2018 los mayores porcentajes de resistencia fueron para ampicilina/sulbactam (46,2%) (p<0,001) y nitrofurantoína (11,6%) (p<0,04). Mientras que en el año 2019 el de mayor porcentaje fue Ceftibuten (16,9%) (p<0,036), es decir, se observó un aumento estadísticamente significativo de la resistencia al ceftibuten en el

año 2019, mientras que para ampicilina/sulbactam y nitrofurantoína la resistencia disminuyó en comparación al año anterior.

De acuerdo al sexo de los pacientes de donde provenían las cepas de ECUP analizadas, se pudo determinar que en seis de los ocho (6/8) antibióticos probados la resistencia fue mayor en el sexo masculino que en el femenino. **(Tabla N°7)**

**Tabla N° 7: Comparación de los porcentajes de resistencia de ECUP en función del sexo.**

Antibióticos	Femenino		Masculino		Valor de P
	N°	%	N°	%	
<b>Ampicilina/sulbactam</b>	86/246	35	23/42	54,8	0,014★
<b>Cefazolina</b>	53/244	21,7	20/41	48,8	0,001★
<b>Cefotaxima</b>	44/235	18,7	17/40	42,5	0,001★
<b>Ceftibuten</b>	20/201	10	10/33	30,3	0,001★
<b>Ciprofloxacina</b>	102/178	57,3	24/29	82,8	0,022★
<b>Trimetoprim/sulfametoxazol</b>	114/196	58,2	20/35	57,1	0,91
<b>Nitrofurantoína</b>	16/247	6,5	9/42	21,4	0,004★
<b>Ampicilina</b>	41/50	82	6/17	85,7	0,796

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes) de los datos cualitativos. La significancia estadística se evaluó con la prueba Chi cuadrado. Los valores de (★p < 0,05 se consideraron estadísticamente significativos)

En el análisis de los patrones de resistencia antibiótica de las ECUP estudiadas se encontraron patrones muy variados, sin embargo, se observó que en la población adulta 9,6% (20/208) presentaron resistencia simultánea a ciprofloxacina y ampicilina/sulbactam seguido de 6,7% (14/208) de cepas productoras de BLEE con resistencia simultánea a ciprofloxacina, ampicilina/sulbactam y trimetoprim/sulfametoxazol. Mientras que el grupo pediátrico 14,8% (12/81) de las cepas fueron productoras del fenotipo BLEE con resistencia a ampicilina/sulbactam, y trimetoprim/sulfametoxazol. **(Tablas N°8 y N°9)**

**Tabla N° 8: Patrones de resistencia de ECUP aislada en pacientes adultos de la comunidad, en González-Prato Laboratorio. Mérida-Venezuela. 2018-2019.**

Patrones	N°	%
BLEE	3	1,4
BLEE+QUINOLONAS+ SAM	14	6,7
BLEE+ QUINOLONAS	2	0,9
SAM+QUINOLONAS	20	9,6
BLEE+QUINOLONAS +SAM+SXT	14	6,7
BLEE+QUINOLONAS+SXT	11	5,3
QUINOLONAS+SAM+SXT	10	4,8
OTROS PATRONES	134	64,4
<b>TOTAL</b>	<b>208</b>	<b>100</b>

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes) de los datos cualitativos. BLEE: Betalactamasa de espectro extendido, SAM: ampicilina/sulbactam, SXT: trimetoprim/sulfametoxazol.

**Tabla N° 9: Patrones de resistencia de ECUP aislada en pacientes pediátricos de la comunidad, en González-Prato Laboratorio. Mérida-Venezuela. 2018-2019.**

Patrones	N°	%
BLEE	2	2,5
BLEE+SAM	2	2,5
BLEE+SAM+SXT	12	14,8
OTROS PATRONES	65	80,2
<b>TOTAL</b>	<b>81</b>	<b>100</b>

Se muestran las frecuencias absolutas y los valores relativos (porcentajes) de los datos cualitativos. BLEE: Betalactamasa de espectro extendido, SAM: ampicilina/sulbactam, SXT: trimetoprim/sulfametoxazol.

## Discusión

Las ITU son consideradas un problema de salud pública, se estima que son la segunda causa de consulta médica ambulatoria a nivel mundial.<sup>17</sup> Generalmente, estas infecciones son tratadas de manera empírica con medicamentos antimicrobianos, la elección del tratamiento dependerá de la resistencia antibiótica local. Es por ello, que crece la necesidad de monitorear los cambios en la resistencia bacteriana en nuestra comunidad.

Durante el periodo de estudio se logró identificar a ECUP como el principal agente etiológico en un 74,5% (319/428) de los casos, resultados similares han sido descritos en investigaciones realizadas tanto en Venezuela como a nivel internacional, con porcentajes que oscilan entre 74% y 84,6%.<sup>4,5,8,9,11,12</sup> Se ha descrito que *E. coli* es el agente etiológico más frecuente, debido a que forma parte de la microbiota habitual del tracto gastrointestinal y puede fácilmente ascender desde la región perianal, a la uretra, la vejiga y eventualmente llegar al riñón.<sup>18,19</sup> Además, este microorganismo posee diferentes factores de virulencia que le facilitan la colonización del tracto urinario.<sup>18,19</sup>

Por otra parte, en la población estudiada se observó que el mayor número de casos de ITU se presentaron en pacientes del sexo femenino, lo que concuerda con lo descrito en trabajos realizados por diferentes autores.<sup>8,9,11</sup> Esto se atribuye principalmente a razones anatómicas ya que la uretra femenina es más corta y se encuentra cerca de la vagina y la región perianal lo que facilita que el microorganismo ingrese de forma ascendente al tracto urinario.<sup>36</sup>

En otro orden de ideas, autores como Oteo Iglesias y Jiménez Pearson *et al* indican que las bacterias cuyo perfil de resistencia incluya tres o más familias de antibióticos se deben clasificar como multirresistentes.<sup>30,34</sup> Tomando en cuenta la referida definición, el 33,9% de las cepas incluidas en

esta investigación fueron catalogadas de esta manera, siendo este porcentaje mayor a lo descrito por Guzmán *et al* en Cumana <sup>37</sup>, lo que confirma no solo la circulación de este tipo de cepas en pacientes de la comunidad si no que con el pasar de los años dichos porcentajes son mayores, limitando mucho más las opciones terapéuticas de las ITU causadas por este tipo de cepas.

Al analizar el perfil de susceptibilidad de las cepas ECUP de la población adulta estudiada, se determinó que los porcentajes de resistencia para ciprofloxacina (60,9%) y trimetoprim/sulfametoxazol (50,6%) son menores a los descritos en estudios internacionales,<sup>11,12</sup> sin embargo, al compararlos con el estudio realizado en Mérida durante el año 2015 por González A *et al*, se evidencia que el porcentaje de resistencia frente a ciprofloxacina es mayor a lo descrito por estos autores, mientras que el de trimetoprim/sulfametoxazol es menor (38,89% y 54,76% respectivamente).<sup>8</sup> Al respecto, puede señalarse que esta diferencia se explica por el fenómeno de la presión selectiva que se pueda ejercer o no sobre las ECUP que circulan a nivel local.

En esta misma población, la mayor sensibilidad se observó en los antibióticos ceftibuten (88,1%) y nitrofurantoína (86,5%), siendo estos resultados mayores a lo reportado por otros autores en nuestro país.<sup>8,9</sup> Es importante hacer notar que a pesar de que el ceftibuten y cefotaxima presenta un alto porcentaje de sensibilidad, su uso en el tratamiento de ITU debe estar condicionado a los resultados del antibiograma ya que, esta investigación revela la circulación de ECUP productoras de BLEE a nivel de la comunidad.

Con respecto a la susceptibilidad de las cepas de ECUP aisladas en la población pediátrica, se observó que los porcentajes de resistencia frente a ampicilina 82,5% y trimetoprim/sulfametoxazol 72,7%, son mayores a los reportados en un estudio pediátrico realizado en Colombia, mientras que la sensibilidad frente a nitrofurantoína 92,6% y ceftibuten 85,1% fueron más bajas que lo reportado por estos mismo autores.<sup>13</sup> En este sentido, es

importante resaltar que ampicilina y trimetoprim/sulfametoxazol han sido antibióticos ampliamente utilizados como tratamientos empíricos en este grupo poblacional<sup>24,25</sup> lo que explica los altos porcentajes de resistencia detectados frente a dichos antibióticos. Lo anteriormente señalado evidencia que, el abuso de los tratamientos empíricos y el fácil acceso a los antimicrobianos, son factores que contribuyen con el aumento de la resistencia bacteriana.

Un hallazgo importante en este estudio, es la presencia de 21,6% de cepas ECUP productoras de BLEE en la población adulta y 19,8% en la población pediátrica, ambos resultados son mayores a lo reportado por González A *et al* en adultos de nuestra ciudad (5,1%).<sup>8</sup> y Bastidas *et al* en niños de Colombia (7,1%).<sup>13</sup> Se observa con preocupación, la circulación de cepas productoras de BLEE a nivel ambulatorio y que su frecuencia esté en aumento, ya que se ha reportado que los elementos genéticos que portan los genes que codifican esta enzima también portan genes de resistencia para otros grupos de antibióticos<sup>38,39,40</sup>, situación que debe contenerse aplicando las medidas de control epidemiológico adecuadas.

Por otro lado, la comparación de la resistencia bacteriana de ECUP entre adultos y niños es necesaria ya que de esta manera se pueden determinar factores específicos de cada grupo etario que influyan en el aumento de la resistencia a ciertos antibióticos.<sup>4,16</sup> En esta investigación se detectó que la resistencia frente a ampicilina/sulbactam, trimetoprim/sulfametoxazol fue mayor en la población pediátrica. Al respecto se puede decir que el cumplimiento de la dosificación adecuada de los antimicrobianos es más difícil de controlar en niños, además dichos antibióticos son más utilizados en este grupo poblacional,<sup>24,25</sup> todo esto podría explicar el aumento de la resistencia a estos fármacos.

Es importante destacar que, aun cuando el porcentaje de sensibilidad más alto tanto en adultos como niños se observó frente al ceftibutem, lo cierto es que al analizar por separado los dos períodos de estudio se observa

que la sensibilidad a esta cefalosporina ha disminuido en el tiempo. Lo que afianza aún más lo referido anteriormente sobre la importancia de condicionar el uso de esta cefalosporina a los resultados del antibiograma para evitar fallas en el tratamiento.

Ahora bien, la disminución de la resistencia a ampicilina/sulbactam y nitrofurantoína observada durante el 2018 y 2019, puede explicarse por el hecho de que el médico al adecuar el tratamiento empírico de ITU utilizando antibióticos de amplio espectro, la resistencia a medicamentos de primera línea como ampicilina/sulbactam y nitrofurantoína empieza a disminuir.<sup>4,16</sup> Estos resultados sustentan la necesidad de realizar un monitoreo constante de la resistencia de ECUP con el fin de adecuar los tratamientos empíricos, pero también para concientizar al equipo de salud sobre los cambios en las susceptibilidad de ECUP cuando se controla el uso de ciertos antibióticos.

Si bien es cierto que las ITU son más frecuentes en pacientes del sexo femenino, también es cierto que varios estudios han reportado los mayores porcentajes de resistencia en ECUP provenientes de pacientes masculinos<sup>41,42,43</sup>, lo que concuerda con los hallazgos de nuestra investigación, esto puede deberse, a que las ITU en hombres generalmente están asociadas a enfermedad prostática previa o a la instrumentación del paciente, factores de riesgo que conllevan a padecer este tipo de infección de manera recurrente<sup>41,42,43</sup>, por consiguiente al abuso en el uso de los antimicrobianos y a la expresión de mecanismos de resistencia en ECUP aisladas en este grupo poblacional.

Finalmente, llama la atención que aunque los patrones de resistencia observados en esta investigación fueron muy variados, están circulando a nivel de la comunidad cepas de ECUP productoras de BLEE con resistencia simultánea a trimetoprim/sulfametoxazol, ampicilina/sulbactam y ciprofloxacina, resultados similares describen González A *et al* en el estado Mérida.<sup>8</sup> Estos datos sugieren la posible circulación de cepas que portan elementos genéticos que codifican información sobre mecanismos de

resistencia a distintas familias de antibióticos, confiriéndole multirresistencia.<sup>38,39,40</sup> Este hallazgo debe ser confirmado mediante estudios moleculares, orientado principalmente a cepas provenientes de pacientes ambulatorios tanto de la población adulta como pediátrica.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **Conclusiones**

Los datos obtenidos en esta investigación sobre el perfil de susceptibilidad de ECUP en el ámbito local, aportan información importante que permite la actualización del tratamiento empírico para el control de ITU causadas por *E. coli*.

Tomando en cuenta los altos porcentajes de resistencia observados frente a antibióticos de primera línea tanto en la población adulta como pediátrica y el hecho de que están circulando cepas ECUP productoras de BLEE, se puede concluir que el tratamiento empírico para el control de las ITU en pacientes ambulatorios se limitaría a nitrofurantoína, mientras que el uso de otros grupos de antibióticos debe estar sujeto al resultado de las pruebas de susceptibilidad.

Es importante resaltar que los hallazgos de esta investigación no permiten realizar inferencias a nivel nacional. En este sentido, se demuestra la necesidad de realizar estudios que permitan monitorear las tendencias en la resistencia de este uropatógeno de acuerdo con la población etaria y a la ubicación geográfica.

## Recomendaciones

Tomando como referencia los resultados obtenidos en esta investigación, se recomienda:

1. Realizar un urocultivo antes de instaurar cualquier tratamiento antimicrobiano para el control de las ITU. Es importante resaltar, que la literatura no recomienda como tratamiento empírico aquellos antibióticos cuya prevalencia local de resistencia sea mayor al 20% en cuadros de cistitis y mayor a 10% en caso de pielonefritis.<sup>4,5,8</sup>
2. Limitar el uso de ampicilina, ciprofloxacina o trimetoprim/sulfametoxazol como tratamiento empírico para el control de las ITU causadas por *E. Coli* a nivel local.
3. Implementar programas integrales de vigilancia y control epidemiológico, con la participación informada de los profesionales de salud. El aumento de la resistencia antibiótica a nivel comunitario es un problema de salud pública que requiere mayores estudios, que permitan seguir la tendencia de la resistencia de ECUP a nivel local y nacional, tanto en población adulta como pediátrica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schreckenberger P et al. Diagnóstico microbiológico. 6ta ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana S. A; 2008.
2. Ingraham, J. Introducción a la microbiología. Barcelona: editorial reverté; 1998.
3. De Cueto M, Aliaga L, Alos J, Canut A, Los-Arcos I, Martínez J et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35(5): 314–320.
4. Carrasco-Antón N, García-Coca M, Esteban J. Protocolo de tratamiento empírico en infecciones por bacilos Gram negativos. *Medicine*. 2018; 12(49): 2910-2914.
5. Guevara N, Guzmán M, Merentes A, Rizzi A, Papapatzikos J, Rivero N et al. Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias gramnegativas aisladas de infecciones del tracto urinario en Venezuela: Resultados del estudio SMART 2009-2012. *Rev Chilena Infectol*. 2015; 32(6): 639-648.
6. Yuste Ara J, Del Pozo J, Torre C. Infecciones del tracto urinario. *Medicine*. 2018; 12(51): 3020-30.
7. Valdevenito J, Alvares D. Infección urinaria recurrente en la mujer. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2018; 29(2): 222-231.
8. González A, Terán E, Durán A, Alviárez M. Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad. *Rev. Inst. Nac. Hig. "Rafael Rangel"*. 2019; 50 (1 y 2): 5-14
9. Altuve P. Sensibilidad bacteriana en pacientes con infección urinaria Barquisimeto, Lara. Enero - Junio 2018. *Rev. Ven. Salud Pública*. 2018; 6(2): 27-33.

10. Hurtado J. El proyecto de investigación comprensión holística de la metodología de la investigación. 8va ed. Caracas: GAVILAN; 2015. p. 45-55.
11. Garza M, Treviño M, De la Garza L. Resistencia bacteriana y comorbilidades presentes en pacientes urológicos ambulatorios con urocultivos positivos. Rev. Med. Inst. Mex. Seguro. Soc. 2018; 56(4): 347-353.
12. Cabrera L, Díaz L, Díaz S, Carrasco A, Ortiz G. Multirresistencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* provenientes de Pacientes con infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. Rev Cubana Med. 2019; 35(1):01-15.
13. Bastidas M, Paredes A, Gómez J, Valencia A, Rojas J. Perfil de susceptibilidad bacteriana en infección del tracto urinario en población infantil en Cali – Colombia. Rev Colomb Salud Libre. 2019; 14 (1): 16-23.
14. Comegna M, Guzmán M, Carmona O, Molina M et al. Resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Venezuela- Nuevos hallazgos. Rev. Soc. Ven. Microbiol. 2000; 20(1): 58-63.
15. Coria J, Pérez V, Pérez G, Torres M, Mora R, Ojeda A et al. Patrones de susceptibilidad de gramnegativos en aislamientos nosocomiales en un hospital de tercer nivel de atención pediátrica: análisis de su frecuencia y prevalencia en 2 periodos de tiempo (2006 vs. 2012). Perinatol Reprod Hum. 2016; 30(4): 172-179.
16. Solano A, Solano A, Ramírez X. Actualización del manejo de infecciones de las vías urinarias no complicadas. Rev.méd.sinerg. 2020; 5(2): Disponible en URL: <https://www.revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/356>.
17. Sajona E, Osorio E, Peña L. Perfil de resistencia de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario (ITU), en pacientes de consulta externa de la fundación hospital universitario metropolitano de

- barranquilla. Rev Edu-fisica.Ciencias Aplicadas al Deporte. 2018; 10(21): 62-68.
18. Flores-Mireles, Walker N, Caporon M, Hultgren S. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat. Rev. Microbiol. 2015; 13: 1-16.
  19. Luna-Pineda V, Ochoa S, Cruz A, Cazares V, Vélez F, Hernández R et al. Infecciones del tracto urinario, inmunidad y vacunación. Bol Med Hosp Infant Mex. 2018; 75: 67-78.
  20. Riera M, Santa Cruz F. Microbioma urinario o urobioma. Un cambio de paradigma con implicaciones clínicas. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. 2021; 8(1): 137-141.
  21. López-Cruz G, Reyes-Gómez U, Hernández P. Proteína de Tamm-Horsfall: Implicaciones Clínicas en la Vía Urinaria. Bol Clin Hosp Infant Edo Son. 2010; 27(2): 125-128.
  22. Velasco J, Araque M, Araujo E, Longa A, Nieves B, Ramírez A et al. Manual práctico de bacteriología clínica, 1era ed. Venezuela. Publicaciones vicerrectorado académico; 2008.
  23. Zboromyrska Y, de Cueto López M, Alonso-Tarrés C, Sánchez-Hellín V. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 2019.
  24. Hevia P, Alarcón C, González C, Nazal V, Rosati M. Recomendaciones sobre diagnóstico, manejo y estudio de la infección del tracto urinario en pediatría. Rama de Nefrología de la Sociedad Chilena de Pediatría. Parte 1. Rev Chil Pediatr. 2020; 91(2): 281-288.
  25. Piñeiro R, Cilleruelo M, Ares J, Baquero F, Silva J, Velasco R et al. Extracto del documento de recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. Rev Latin Infect Pediatr. 2019; 32(3): 88-95.

26. National Center for Biotechnology Information. [En línea] (NCBI). (2019). Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=562>.
27. Varela Y, Millán B, Araque M. Genética de cepas extraintestinales de *Escherichia coli* productoras de las betalactamasas TEM, SHV y CTX-M asociadas a la atención en salud. *Biomédica*. 2017; 37(2): 209-217.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute. Document M100. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 2019; 29 p 104-106.
29. Calderón RG, Aguilar UL. Resistencia antimicrobiana: microorganismos más resistentes y antibióticos con menor actividad. *Rev Med Cos Cen*. 2016; 73(621): 757-763.
30. Oteo Iglesias, J. Comprendiendo La Resistencia a Antibióticos. *Rev. Investig. y Educ. En Ciencias la Salud* 2019; 4(2): 84–89.
31. Rivera-Chavira B, Palacios O, Adame-Gallegos J, Nevárez-Moorillón J. La Resistencia Bacteriana a Antibióticos: Un Problema Ambiental y Multisectorial. *Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila*. 2020; 14(24):22-27.
32. Quiñones D. Resistencia antimicrobiana: Evolución y perspectivas actuales ante el enfoque “Una salud.” *Rev Cubana Med Trop*. 2017; 69(3):1-17.
33. Gallego-Maldonado G, Otálora-Díaz AS, Urbano-Cáceres EX, Morales-Suárez CM. Multirresistencia bacteriana: Reto terapéutico en trasplante renal. *Univ. Salud*. 2019; 21(1):72- 87.
34. Jiménez-Pearson MA, Galas M, Corso A, Hormazábal JC, Duarte Valderrama C, Salgado Marcano N, et al. Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Rev Panam Salud Pública* 2019; 43(65):1-8.

35. Ministerio de Salud de Perú. Norma técnica de salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis. NT N° 104-MINSA/DGSP.v.01. RM N° 715-2013/MINSA. Lima: MINSA; 2013.
36. Guzmán M, Salazar E, Cordero V, Castro A, Villanueva A, Rodolfo H et al. Multidrug resistance and risk factors associated with community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli* in Venezuela. *Biomédica*. 2019; 39: 96–107.
37. Castillo E. Infecciones del tracto urinario en la mujer postmenopáusica. *Archivos de Ginecología y Obstetricia*. 2017; 55 (1): 4-11.
38. Vaidya V K. Horizontal transfer of antimicrobial resistance by extended-spectrum  $\beta$  lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *J Lab Physicians*. 2011; 3 (1): 37-42.
39. Marrero C, Mora M, Hernández R, Baéz M, García T, Espinosa I. Identificación de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) en instalaciones porcinas de la provincia Matanzas. *Rev. Salud Anim*. 2017; 39 (3): 1-15.
40. López D, Torres M, Castañeda L, Prada C. Determinación de genes que codifican la resistencia de betalactamasas de espectro extendido en bacilos Gram negativos aislados de urocultivos. *Revista Investig Salud Univ Boyacá*. 2016;3(2):107-12
41. Losada I, Barbeito G, Garcia F, Fernández B, Malvar A, Hervada X. Estudio de sensibilidad de *Escherichia coli* productores de infecciones del tracto urinario comunitarias en Galicia. Período: 2016-2017. *Aten Primaria*. 2020; 52 (7): 642-468.
42. Nemirovsky C, López M, Pryluka D, De Vedia L, Scapellato P, Colque A et al. Consenso Argentino intersociedades de infección urinaria 2018-2019 – Parte I. *Medicina*. 2020; 80 (3): 229-240.
43. Aguinaga A, Gil A, Mazón A, Álvaro A, García J, Navascués A et al. Infecciones del tracto urinario. Estudio de sensibilidad

antimicrobiana en Navarra. An. Sist. Sanit. Navar. 2018; 41 (1): 17-26.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## ANEXOS

**ANEXO N° 1: Ficha de recolección de datos elaborada en el programa Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, US).**

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
2	N°	Identificación	Edad	Sexo	Ampicilina - sulbactam	Cefazolina	Cefotaxima	Ceftibuten	Ciprofloxacina	Trimetoprim - sulfametoxazol	Nitrofurantoina	Mec Resistencia
3	1	112EN18	55	M	R	S	S	S	I		S	
4	2	135EN18	82	M	S	S	S	S	R		S	
5	3	13EN18	52	F	R	S	S		R	R	S	
6	4	221EN18	27	F	R	S	S		R		S	
7	5	271EN18	58	M	R	R	R		R		S	BLEE
8	6	293EN18	92	M	I	S	S		R		R	
9	7	358EN18	62	F	I	S	S		R		S	
10	8	366EN18	57	F	R	R	R		R	R	S	
11	9	41EN18	23	F	I	S	S	S	S		S	
12	10	631EN18	52	F	I	S	S	S	S		S	
13	11	636EN18	47	F	R	S	S	S	R		S	
14	12	718EN18	55	M	R	S	S	S	R		S	
15	13	743EN18	32	F	S	S	S	S	S		S	
16	14	793EN18	61	F	R	R	R		R	R	S	BLEE
17	15	94EN18	49	F	R	S	S	S	R		S	