



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



**PREVALENCIA DE *Escherichia coli* UROPATÓGENA RESISTENTE A
LAS FLUOROQUINOLONAS EN UN LABORATORIO PRIVADO EN
MÉRIDA-VENEZUELA, PERIODO 2020-2022.**

www.bdigital.ula.ve

Autora:

Angélica Cegarra

Tutora:

Profa. Kiralba Sánchez, MSc.

Mérida, mayo de 2024



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



**PREVALENCIA DE *Escherichia coli* UROPATÓGENA RESISTENTE A
LAS FLUOROQUINOLONAS EN UN LABORATORIO PRIVADO EN
MÉRIDA-VENEZUELA, PERIODO 2020-2022.**

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

www.bdigital.ula.ve

Autora:

Angélica Cegarra

Tutora:

Profa. Kiralba Sánchez, MSc.

Mérida, mayo de 2024

DEDICATORIA

A Dios, quien ha llenado mi vida de esperanza, perseverancia, paciencia, sabiduría, paz, amor y demás bendiciones, que han permitido guiar mi destino, logrando así concluir mi carrera.

A mis padres, porque ellos siempre estuvieron a mi lado brindándome su apoyo y sus consejos para hacer de mí una mejor persona, llena de valores éticos y morales. Me han impulsado a seguir adelante cada día y a superar cada obstáculo.

A mis hermanas quienes han sido parte fundamental en el recorrido de mi vida; gracias por todas esas palabras de apoyo, superación y motivación que constantemente formaban mi carácter.

A mi compañero de vida, quien me ha brindado su apoyo incondicional, su amor, confianza y paciencia; siempre motivándome a seguir adelante, compartiendo su tiempo y acompañándome a lo largo de mi carrera.

A mi hija, mi motor, mi alegría, quien con su llegada me motivo a lograr esta meta.

Angélica

AGRADECIMIENTO

A Dios quien ha guiado mi vida y me ha dado la fortaleza para seguir adelante.

A la Ilustre Universidad de los Andes y cada uno de los profesores que participaron en mi formación académica.

A mi tutora Profa. Kiralba Sánchez, por la oportunidad brindada para llevar a cabo este trabajo, su confianza en mí, así como su constante guía y dedicación, han sido fundamentales para el desarrollo de esta investigación.

A mis padres Cecilio y María Esther, por su amor incondicional y su apoyo moral. Su fe en mí, incluso en los momentos más difíciles, ha sido el pilar de este logro.

A mis hermanas, quienes han dedicado su tiempo apoyándome; sin ustedes, todo este logro no habría sido posible.

A mis amigos y compañeros de carrera y a todas aquellas personas que de una manera u otra me apoyaron.

ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
ÍNDICE DE CONTENIDO	v
ÍNDICE DE TABLAS	vii
ÍNDICE DE GRÁFICOS	viii
ÍNDICE DE FIGURAS	ix
RESUMEN	x
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	3
Planteamiento del problema	3
Justificación de la investigación	6
Objetivos de la investigación	7
<i>Objetivo General</i>	7
<i>Objetivos específicos</i>	7
Alcances y limitaciones de la investigación	8
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	9
Trabajos Previos	9
Antecedentes históricos	13
Bases teóricas	15
<i>Aproximaciones teóricas sobre las características generales de Escherichia coli</i>	15
<i>Aproximaciones teóricas sobre la infección del tracto urinario (ITU)</i>	16
<i>Clasificación de las ITU</i>	17
<i>Etiología de las ITU</i>	19
<i>Patogenia de las infecciones del tracto urinario causadas por Escherichia coli</i>	19
<i>Diagnóstico de infección del tracto urinario</i>	20
<i>Tratamiento de las infecciones del tracto urinario</i>	22
<i>Aproximaciones teóricas sobre el mecanismo de</i>	

<i>acción de las fluoroquinolonas</i>	23
<i>Aproximaciones teóricas sobre la resistencia a las fluoroquinolonas</i>	24
Operacionalización de las variables	26
Definición operacional de términos	27
CAPÍTULO III: MARCO METODOLOGICO	29
Tipo de investigación	29
Diseño de la investigación	29
Población y muestra	30
Unidad de investigación	30
Selección del tamaño de la muestra	30
<i>Criterios de inclusión</i>	30
<i>Criterios de exclusión</i>	30
Sistema de variables	31
Procedimientos de la investigación	31
Diseño de análisis	32
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	33
Resultados	33
Discusión	38
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	42
Conclusiones	42
Recomendaciones	44
REFERENCIAS BIBLIOHEMEROGRÁFICAS	45
ANEXOS	51

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Taxonomía de <i>Escherichia coli</i> .	16
Tabla 2. Operacionalización de las variables.	26
Tabla 3. Clasificación de las variables.	31
Tabla 4. Datos sociodemográficos.	34
Tabla 5. Relación entre <i>Escherichia coli</i> resistente a las fluoroquinolonas con la edad. Mérida-Venezuela periodo 2020-2022.	36
Tabla 6. Relación entre <i>Escherichia coli</i> resistente a las fluoroquinolonas con el género. Mérida-Venezuela periodo 2020-2022.	36
Tabla 7. Relación entre <i>Escherichia coli</i> resistente a las fluoroquinolonas con la producción de betalactamasas. Mérida-Venezuela periodo 2020-2022.	37

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Perfil de susceptibilidad de <i>Escherichia coli</i> a las fluoroquinolonas. Mérida-Venezuela periodo 2020-2022.	34
Gráfico 2. Prevalencia de <i>Escherichia coli</i> resistente a las fluoroquinolonas en Mérida-Venezuela periodo 2020-2022.	35
Gráfico 3. Relación entre <i>Escherichia coli</i> resistente a las fluoroquinolonas con la procedencia. Mérida-Venezuela periodo 2020-2022	37

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo de acción de las fluoroquinolonas.	24
---	-----------

www.bdigital.ula.ve



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



PREVALENCIA DE *Escherichia coli* UROPATÓGENA RESISTENTE A LAS FLUOROQUINOLONAS EN UN LABORATORIO PRIVADO EN MÉRIDA-VENEZUELA, PERIODO 2020-2022.

Tesista: Angélica Cegarra

Tutora: Profa. Kiralba Sánchez, MSc.

RESUMEN

El objetivo de esta investigación consistió en caracterizar la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena (ECUP) resistente a las fluoroquinolonas en el Laboratorio del Centro Clínico de la ciudad de Mérida-Venezuela, durante el periodo 2020-2022. El tipo de investigación fue descriptiva, con un diseño documental, retrospectivo y transversal. La prevalencia de cepas de ECUP resistente a las fluoroquinolonas (ECUP-RF) durante los años 2020, 2021 y 2022 alcanzó valores entre 53,7%, 65% y 71% respectivamente. El análisis comparativo de los porcentajes de ECUP-RF según el grupo etario, revelaron que la mayoría de las cepas aisladas a partir de urocultivos provenía de la población de adultos mayores con un porcentaje de 55,2% (107/194); por otro lado, la distribución de los porcentajes de ECUP-RF según el sexo, esta fue mayor en mujeres con el 76,8% (149/194) vs. 23,2% (45/194) correspondientes al sexo masculino. Con respecto a la procedencia, la mayoría de las cepas ECUP-RF fue de origen ambulatorio representando el 93,8% (182/194), y solo el 6,2% (12/194) de las cepas provenían de pacientes hospitalizados. La asociación entre ECUP-RF y BLEE se presentó en el 60,3% (117/194) de los aislamientos clínicos. En conclusión, la prevalencia de ECUP-RF ha ido aumentando significativamente en la población de adultos mayores provenientes de la comunidad.

Palabras clave: Prevalencia, infección urinaria, *Escherichia coli*, resistencia antimicrobiana, fluoroquinolonas.

INTRODUCCION

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son consideradas un problema de salud pública que afecta a millones de personas a nivel global, lo que genera un impacto significativo en los sistemas de salud, así como de la economía mundial. Además, representan uno de los principales motivos de consultas de atención primaria, especialmente para pacientes femeninos. Dicha afección puede desarrollar diferentes cuadros clínicos, según la localización de la infección y de los antecedentes clínicos que presente el paciente. Se estima que entre 25% y 35 % de las mujeres en edad reproductiva han tenido por lo menos un episodio de ITU en algún momento de su vida. Las infecciones urinarias en pacientes masculinos son menos frecuentes, sin embargo, la prevalencia de esta infección aumenta con la edad (Vidoni, Pizarro y Giai, 2020).

Escherichia coli es el agente etiológico que se aísla frecuentemente (95 %) asociado a ITU agudas. Sin embargo, en las ITU recurrentes, sobre todo en presencia de anomalías estructurales (uropatía obstructiva, alteraciones congénitas, vejiga neurogénica, fistulas urinarias), aumenta la frecuencia relativa de las infecciones por otros microorganismos de los géneros *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Enterobacter*; así como, por *Enterococcus* y *Staphylococcus* (Vidoni, Pizarro y Giai, 2020).

Es importante señalar que, *E. coli* ha incrementado su resistencia antimicrobiana a través de diversos mecanismos que le permiten evadir la acción de los antibióticos. Principalmente, la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), la modificación del sitio blanco de acción y las bombas de eflujo, entre otros mecanismos que dificultan el tratamiento en la práctica médica (González, Terán, Durán y Alviárez, 2019).

Actualmente, la resistencia a los antimicrobianos (RAM) se ha expandido por todo el mundo, poniendo en riesgo la eficacia de la prevención y el tratamiento de infecciones bacterianas comunes; en

consecuencia, se afecta la condición de bienestar del paciente y se eleva el costo de la atención médica con estadías prolongadas en los centros asistenciales. Por otro lado, existe el riesgo de propagación de diferentes mecanismos de resistencia hacia la población en general. En tal sentido, la RAM es considerada una amenaza para la salud pública mundial, que requiere medidas por parte de todos los sectores del gobierno y la sociedad, debido a que representa un riesgo para alcanzar los logros de los objetivos de desarrollo del milenio y los objetivos de desarrollo sostenible (OPS, 2021).

La resistencia de ECUP a las fluoroquinolonas ha ido en aumento en los últimos años, generando cambios en los esquemas terapéuticos para el tratamiento de las ITU (OMS, 2020). En este contexto, el presente trabajo procuró caracterizar la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena resistente a las fluoroquinolonas a nivel local, durante el periodo 2020-2022 y así sustentar con base científica los cambios en los esquemas de tratamiento empírico de las ITU.

La presente investigación se encuentra estructurada de la siguiente manera: El Capítulo I, denominado El Problema, conformado por el Planteamiento del Problema, Justificación, Objetivos, Alcances y Limitaciones de la Investigación. El Capítulo II, comprende Marco Teórico el cual abarca, Trabajos Previos, Antecedentes Históricos, Bases Teóricas, Definición Operacional de Términos y Operacionalización de las Variables. El Capítulo III, titulado Marco Metodológico que comprende: Tipo y Diseño de la Investigación, Población y Muestra, Unidad de investigación, Selección del tamaño de la muestra, Sistema de Variables, Procedimiento de la Investigación y Diseño de Análisis. El Capítulo IV, denominado Resultados y Discusión; seguido del Capítulo V titulado Conclusiones y Recomendaciones.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

Planteamiento del problema

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) sigue considerándose un grave problema de salud pública, el cual se ve reflejado en el aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad en el mundo; en tal sentido, cada año se presentan más de 700 mil fallecidos a nivel mundial a causa de las infecciones bacterianas ocasionadas por cepas multirresistentes (OCDE, 2019). Por otro lado, los gastos sanitarios derivados de la atención médica de estas enfermedades infecciosas, amenazan la sostenibilidad de los sistemas de salud a tal punto que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha advertido que en los próximos 25 años podrían producirse alrededor de 10 millones de muertes relacionadas con este problema de salud, dejando pérdidas económicas de más de 100 billones de dólares para el año 2050 (OPS, 2021).

En cuanto a la resistencia antimicrobiana, están surgiendo y propagándose nuevos mecanismos de resistencia alrededor del mundo, lo que amenaza la posibilidad de tratar 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 entre 8,4 % al 92,9 % para *E. coli* y del 4,1 % al 79,4 % para *Klebsiella pneumoniae* (OMS, 2020).

La infección del tracto urinario (ITU) se define como la proliferación de microorganismos patógenos a nivel de cualquier parte del sistema urinario. En cuanto a la prevalencia, del total de infecciones reportadas a nivel mundial, más del 30 % corresponden a las ITU, por lo tanto, se considera como una de las patologías que con mayor frecuencia afecta no solo a pacientes hospitalizados sino también a los de la comunidad (Carriel y Ortiz, 2021).

Estudios realizados en los Estados Unidos revelan que más de 7 millones de consultas anuales son por causa de infecciones urinarias, representando una de las entidades clínicas que con mayor regularidad se diagnostica en los centros de atención primaria; aunque todas las personas son propensas a padecer esta afección, las mujeres son más susceptibles que los hombres a padecer una ITU. Por tanto, se estima que aproximadamente el 30 % de las mujeres en edad reproductiva han tenido un episodio de infección urinaria durante su vida (Vidoni, Pizarro y Giai, 2020).

En cuanto a la etiología, *Escherichia coli* es el patógeno más frecuentemente aislado de urocultivos, en especial en las infecciones urinarias no complicadas (80-90 %). El resto de las infecciones son producidas por otras bacterias, como *Proteus mirabilis* y *Klebsiella* spp. (Altuve, 2018; Miranda-Estrada, Ruíz-Rosas, Molina-López, Parra-Rojas, González-Villalobos y Castro-Alarcón, 2017).

A través de los años, *E. coli* sigue demostrando su capacidad para incrementar su resistencia mediada por diversos mecanismos relacionados con el uso masivo e irracional de antimicrobianos, lo que ha permitido el desarrollo de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), disminución de la sensibilidad frente a las fluoroquinolonas y otros mecanismos evasivos que dificultan el tratamiento eficaz en la práctica médica (Betrán, Lavilla, Cebollada, Calderón y Torres, 2020).

La resistencia a las fluoroquinolonas se ha incrementado en los últimos años en Europa, Asia y Sudamérica, debido al uso excesivo de estos antibióticos como parte del tratamiento empírico inicial de

infecciones respiratorias. En países como España, *E. coli* alcanzó el 23 % de resistencia a la ciprofloxacina; mientras que, en Estados Unidos la sensibilidad a las fluoroquinolonas sigue siendo alta (Vidoni, Pizarro y Giaí, 2020).

Particularmente, en Venezuela para el año 2017, se estudiaron los patrones de sensibilidad de cepas de *E. coli* uropatógenas, las cuales presentaron un 85 % de sensibilidad a la ciprofloxacina, 80 % a los aminoglicósidos, 75 % a la nitrofurantoina, 65 % para trimetoprim-sulfametoxazole y 60 % a las cefalosporinas de primera generación (Altuve, 2018). Mientras que, para el año 2019, se evidenció que la resistencia al ácido nalidíxico y a la ciprofloxacina por parte de *E. coli* y otras enterobacterias aumentó significativamente, alcanzando porcentajes mayores al 30 %; asimismo, se registró que el 5,15% de las cepas de *E. coli* estudiadas se mostraron fenotípicamente productoras de BLEE y también resistentes al ácido nalidíxico y a la ciprofloxacina (González, Terán, Duran y Alviárez, 2019).

Considerando la importancia clínica y epidemiológica de las ITU a nivel mundial y la escasa información actualizada sobre la prevalencia de *E. coli* resistente a las fluoroquinolonas a nivel regional; los investigadores plantearon el siguiente enunciado holopráxico:

¿Cuál es la prevalencia de cepas de *Escherichia coli* uropatógena resistentes a las fluoroquinolonas en pacientes que acudieron al Laboratorio Centro Clínico de la ciudad de Mérida-Venezuela, durante el periodo 2020-2022??

Justificación de la investigación

Las infecciones urinarias son patologías de gran impacto en la población general, lo cual constituye una de las primeras causas de consultas médicas a nivel mundial. Principalmente, afecta a mujeres embarazadas y adultas mayores, produciendo ITU no complicadas o ITU complicadas, que pueden aparecer con una frecuencia de más de 3 infecciones por año, o 2 en 6 meses; por tal motivo, es necesario mantener actualizado los esquemas terapéuticos con base a los estudios de sensibilidad antimicrobiana a nivel local (Orrego-Marín, Henao-Mejía y Cardona-Arias, 2014).

Escherichia coli es el patógeno más comúnmente asociado a ITU tanto en el ámbito comunitario como hospitalario; este microorganismo ha incrementado sus estrategias evasivas a través de múltiples mecanismos, lo que causa gran preocupación, debido al nivel de resistencia antimicrobiana que ha desarrollado en las últimas décadas, dejando sin efecto a los antibióticos, como los betalactámicos y las fluoroquinolonas (González y cols., 2019). En este contexto, resulta muy importante la investigación de los perfiles de susceptibilidad/resistencia que presenten los patógenos urinarios a los antibióticos de uso convencional, con el objeto de proporcionar información a escala regional y así sustentar los protocolos de tratamiento farmacológico para ITU.

En tal sentido, este trabajo se circunscribe en el campo de la vigilancia epidemiológica de la RAM y busca reforzar los conocimientos con base científica sobre el problema de investigación propuesto, en el marco del plan de acción mundial sobre la resistencia.

Objetivos de la investigación

Objetivo general

Caracterizar la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena resistente a las fluoroquinolonas en el Laboratorio del Centro Clínico de la Ciudad de Mérida-Venezuela, durante el periodo 2020-2022.

Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena resistente a las fluoroquinolonas durante el periodo 2020-2022.
2. Analizar la correspondencia entre *Escherichia coli* resistente a las fluoroquinolonas y características epidemiológicas como: edad y sexo.
3. Evaluar la relación entre *Escherichia coli* resistente a las fluoroquinolonas y la procedencia del urocultivo: hospitalización o comunitario.
4. Relacionar la prevalencia de *Escherichia coli* resistente a las fluoroquinolonas con la presencia de betalactamasas.

Alcances y Limitaciones

A través del análisis de la base de datos del Laboratorio Privado Centro Clínico, la presente investigación permitió la obtención de información relacionada con los patrones de sensibilidad a las fluoroquinolonas que presentaron las cepas de ECUP a nivel local, en el periodo de 2020 a 2022; así como, su distribución según la procedencia de las muestras analizadas, en comunitarias u hospitalarias, esto representa un aporte importante para el diagnóstico microbiológico y el uso adecuado de los tratamientos empíricos por parte de la atención médica. Por otro lado, los datos obtenidos podrán ser utilizados como referencia por otros investigadores para futuros proyectos.

En cuanto a las limitaciones, estas se circunscribieron a la escasa información disponible sobre estudios de ECUP resistentes a las fluoroquinolonas a nivel regional y nacional. Así mismo, la falta de información en algunos casos de ITU ocasionadas por ECUP durante el periodo evaluado, las cuales no pudieron ser considerados en el estudio.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Trabajos previos

Carmona-Cartaya, Hidalgo-Benito, Borges-Mateus, Pereda-Novales, González-Molina y Quiñones-Pérez (2022), evaluaron la susceptibilidad antimicrobiana de los aislados de *E. coli* uropatógenos adquiridos en la comunidad; así mismo, identificaron bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Se trató de un estudio descriptivo-transversal que incluyó 281 urocultivos con *E. coli* provenientes de diferentes centros de salud de la Habana-Cuba desde junio de 2016 hasta julio de 2018. Para evaluar la susceptibilidad antimicrobiana se realizó el método de difusión en disco con los siguientes antibióticos: ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefazolina, trimetoprim/sulfametoxazol, ciprofloxacina, nitrofurantoína y fosfomicina; por otra parte, se utilizó el método de elución en disco para evaluar la susceptibilidad a la colistina, y el método del disco combinado para determinar BLEE. Se realizaron estimaciones sobre la frecuencia y los porcentajes de susceptibilidad y resistencia a los antimicrobianos, así como, los patrones de resistencia a múltiples fármacos. De los 281 aislados, el 68,3 % (192/281) presentaron resistencia a la ampicilina, el 54,8 % (154/281) fueron resistentes a ciprofloxacina y el 49,5 % (139/281) resultó resistente a trimetoprim/sulfametoxazol. No se detectó resistencia a la colistina. Por otro lado, el 22,1 % (62/281) mostró resistencia a un

solo antibiótico y el 63,7 % (179/281) fueron resistentes a 2 o más antibióticos. En la determinación de betalactamasas de espectro extendido, 34,5 % (97/281) presentaron zonas de inhibición ≤ 14 mm con cefazolina; de estos, el 64,9 % (63/97) resultaron positivos en la prueba de fenotipo y el 35,1 % (34/97) negativos. El patrón de resistencia a múltiples fármacos más común (22,9 %; 30/131) fue ampicilina/sulbactam, ampicilina, cefazolina, ciprofloxacino y trimetoprim/sulfametoxazol. Esta investigación se relaciona con el objeto de estudio del presente trabajo.

Panamá y Gallegos (2021), publicaron un estudio realizado en la ciudad de Cuenca en Ecuador, en el que establecieron como objetivo general determinar la resistencia antimicrobiana en cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos, en pacientes que asistieron al laboratorio clínico Neolab durante los meses de enero a julio de 2019. Esta investigación fue de tipo descriptiva, con un diseño documental, retrospectivo y transversal. Se evaluaron un total de 330 registros de datos, de los cuales 317 fueron pacientes femeninas y 13 masculinos con aislamientos positivos para ECUP. Como parte de los resultados de susceptibilidad a los antibióticos, se presentan los porcentajes de resistencia para ácido nalidíxico (50,91 %), ciprofloxacino (26,67 %), amoxicilina (55,15 %) y trimetoprim sulfametoxazol (46,67 %); además, se evidenció que la mayor resistencia en β -lactámicos, quinolonas, sulfas y macrólidos la presentaron los pacientes del sexo femenino. En cuanto a la resistencia según los grupos etarios, se encontró que el antibiótico con mayor porcentaje de resistencia fue amoxicilina, para el que se registró un 54,4 % de resistencia en pacientes adultos, 25,3 % en pacientes adultos mayores y 14,8 % en niños. De igual forma, se estableció que el ácido nalidíxico fue el segundo antibiótico con mayor resistencia en esta investigación y con respecto a las edades, el grupo de adultos presentó una resistencia de 57,7 %, mientras que el grupo de adultos mayores a 65 años registró 26,2 %. En conclusión, los datos obtenidos indican que existen elevadas tasas de resistencia frente a antibióticos de los grupos: aminopenicilinas, quinolonas y sulfas; además que, las ECUP aisladas a

partir de los pacientes adultos y los pacientes del sexo femenino son los que reflejan mayor resistencia. Por tanto, la detección de estas cifras representa una señal de alarma que motiva una continua vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en infecciones urinarias producidas por *E. coli*.

Vidoni, Pizarro y Giai (2020), se propusieron determinar la prevalencia de la resistencia antibiótica de *Escherichia coli* uropatógena a ciprofloxacina y sus variables relacionadas en Argentina. El estudio fue de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal, sobre una muestra de 363 urocultivos de pacientes adultos. Los autores hallaron como principal patógeno de infección a *E. coli*, con una prevalencia del 70,80 %. La resistencia a ciprofloxacina fue de 22,18 %, lo cual se relacionó significativamente con la ubicación de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos; sin embargo, la resistencia antibiótica fue independiente del género. Los investigadores reiteran que *E. coli*, continúa siendo el microorganismo más prevalente en ITU en el laboratorio de microbiología a nivel hospitalario. Además, la resistencia para quinolonas en infección urinaria se ha incrementado de 1 % a un 5 %. Dicha investigación concentra datos de interés para el presente trabajo.

Blas y Gerónimo (2020), estudiaron la presencia de *Escherichia coli* multidrogo-resistente en urocultivos asociado al ambiente ambulatorio y hospitalario del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima, Perú en el 2018. El estudio fue de tipo observacional analítico de corte transversal, en el cual se analizaron un total de 291 pacientes con urocultivos positivos para *E. coli*, durante el periodo de 6 meses. El 18,21 % (53/291) provenían de áreas de hospitalización y el 81,79 % (238/291) ambulatorios. Los niveles de sensibilidad se evaluaron mediante difusión del disco en agar e interpretados con la guía CLSI. Las autoras encontraron que un 53,61 % de los aislados fueron multidrogo-resistentes (MDR) y 28,9 % productoras de BLEE, ambos fenotipos se detectaron con mayor frecuencia en el ambiente hospitalario con 69,8 % ($p < 0.01$) y 47,2

% ($p < 0.001$), respectivamente. Se encontró elevada resistencia a las quinolonas, como ciprofloxacino (90,5 %); así mismo, se evidenció una alta diversidad de patrones de cepas de *E. coli* resistentes circulantes; siendo la resistencia solo a quinolonas la de mayor frecuencia (16,4 %), seguido del patrón quinolonas-trimethoprim/sulfamethoxazole (9,6 %) y quinolonas + cefalosporinas (7,5 %), todas estas provenientes en su mayoría del ambiente ambulatorio. Esta investigación aporta bases importantes para la presente investigación.

Malekzadegan, Rastegar, Moradi, Heidari y Ebrahim-Saraie (2019), se plantearon evaluar la prevalencia de resistencia a quinolonas y la presencia de genes de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos (PMQR) entre aislados de *Escherichia coli*, en Shiraz, Sur de Irán. El estudio se realizó en una colección de 121 aislados de *E. coli* derivados de pacientes con ITU. La susceptibilidad antimicrobiana al ácido nalidíxico, ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino y ofloxacino se determinó mediante el método de difusión en disco. La presencia de genes PMQR se estableció mediante la técnica de PCR. Los resultados de susceptibilidad a los antibióticos revelaron que las tasas de resistencia fueron para el ácido nalidíxico (71,9 %), ciprofloxacina (58 %), levofloxacina (56 %), ofloxacina (54 %) y la norfloxacina (44,6%). Los resultados moleculares mostraron que 40 (33,1%) y 15 (12,4%) de los aislados fueron positivos para los genes *qnrS* y *qnrB*, respectivamente. Mientras tanto, 5 (4,1%) de los aislados resultaron positivos para ambos genes, y no hubo casos positivos para el gen *qnrA*. No hubo asociación significativa entre la presencia de genes *qnr* y una mayor resistencia a los antibióticos. Esta investigación asocia de manera directa al sujeto y objeto de estudio de la presente investigación.

Antecedentes históricos

La resistencia a los antimicrobianos representa un aspecto natural de evolución bacteriana, que puede resultar de mutaciones o por adquisición de genes foráneos. Existen diferentes posturas sobre el origen de esta resistencia que explican la habilidad de estos microorganismos de adquirir nuevas características. La resistencia se convierte en un problema de salud pública cuando cepas resistentes comprometen la efectividad de la terapia antibiótica prescrita. En efecto, el nivel de exposición del patógeno al antibiótico influye en la selección de microorganismos resistentes (Celis, Rubio y Camacho, 2017).

En 1928 el científico escocés Alexander Fleming y su grupo de colaboradores descubren la penicilina, dando inicio a la era de la antibioticoterapia, caracterizada por el desarrollo de la farmacología y la búsqueda incesante de componentes antibacterianos, tanto en fuentes naturales como por síntesis química para erradicar las diferentes enfermedades infecciosas que amenazaban a la humanidad (Belloso, 2009).

Posteriormente, se emplea por primera vez el término antibiótico por Selman Waksman en 1942, con el objetivo de describir aquellos compuestos químicos que inhibían el crecimiento de los cultivos microbianos, es decir, a las formulaciones antagonistas derivadas de organismos vivos y que no permitían la proliferación de microorganismos (Romero y Landín, 2012).

Específicamente, las quinolonas son antibióticos derivados de la cloroquina y quinina que se emplearon contra el parásito que causa la malaria, el *Plasmodium falciparum* (Bhattacharjee, 2016). De la cloroquina se derivó un compuesto que es un producto secundario de su síntesis, se conoce como ácido nalidixico, esta sustancia tiene la cualidad de ser letal para bacterias Gram negativas. El ácido nalidixico sirvió como plantilla para sintetizar compuestos nuevos con modificaciones estructurales

importantes, cambiando el anillo de 1,8-naftiridina, por uno de quinolona, aumentando así el espectro de acción de estos compuestos tanto a bacterias Gram negativas como a Gram positivas; la incorporación de un átomo de flúor en el anillo de quinolona causó el aumento de la potencia como antibiótico (Campos, Martínez y Mendoza, 2008).

Las fluoroquinolonas fueron sintetizadas entre los años 1978-1979, con la obtención de la norfloxacin por la farmacéutica japonesa Kyorin Seiyaku Kabushiki Kaisha. Por otro lado, la farmacéutica alemana Bayer también llevaba a cabo estudios sobre fluoroquinolonas, esta empresa descubrió que añadiendo un átomo de carbono a la molécula este potenciaba su efecto al menos 10 veces, obteniéndose así la ciprofloxacina (Sharma, Jain, Jain, Pahwa y Yar, 2010).

La ciprofloxacina presenta gran capacidad de atravesar la pared bacteriana y gran afinidad por las topoisomerasas (girasa bacterianas), lo que confiere un aumento de la potencia antibiótica y amplio espectro antibacteriano, además posee menores efectos secundarios al compararse con otras fluoroquinolonas. La ciprofloxacina está indicada para infecciones bacterianas asociadas a microorganismos Gram negativos, siendo muy potente frente Enterobacterales, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Campylobacter* spp. (Bañuelos, Pelayo y Mendoza, 2017).

Sin embargo, la resistencia antimicrobiana a las fluoroquinolonas ha experimentado en la última década un incremento importante en algunos países de Europa, Asia y Sudamérica, manteniéndose una elevada sensibilidad en Estados Unidos. En Europa, la tasa de resistencia de *E. coli* a ciprofloxacina es alrededor del 23%, con diferencias variables entre regiones (10-35%) debido al uso excesivo como tratamiento empírico inicial. La edad avanzada y la exposición a tratamientos previos condicionan un incremento de las resistencias. Por otra parte, un importante porcentaje de cepas de *E. coli* refractarias a la ampicilina y trimetoprima-sulfametoxazol, lo son también a la ciprofloxacina (Vidoni, Pizarro y Giai, 2020).

Bases teóricas

Aproximaciones teóricas sobre las características generales de Escherichia coli

Escherichia coli es una enterobacteria que habita normalmente el tracto gastrointestinal de seres humanos y animales sin causar enfermedad. Desde el punto de vista morfológico son bacilos gramnegativos, con dimensiones aproximadas de 1,1 – 1,5 µm de ancho por 2,0 – 6,0 µm de largo. Son bacterias no esporuladas y poseen flagelos peritricos. *E. coli* son anaerobios facultativos, presentan un metabolismo fermentativo y oxidativo; son fermentadores de la glucosa y lactosa. Son oxidasa negativa y productoras de indol a partir de triptófano; además reducen nitratos a nitritos. Estos bacilos gramnegativos, poseen mecanismos de adhesión como fimbrias, que le permiten movilizarse y fijarse a receptores específicos de las células (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2017).

Basándose en criterios genéticos y clínicos, las cepas de *E. coli* pueden ser clasificadas en 3 grupos: cepas comensales, patógenas intestinales y patógenas extraintestinales. Las cepas patógenas intestinales se han clasificado de manera general en seis patotipos, siendo estos: *E. coli* enteropatógena (ECEP), enteroinvasiva (ECEI), enterotoxigénica (ECET), enteroagregativa (ECEA), adherencia difusa (ECDA), y enterohemorrágica (ECEH). En cuanto a las cepas de *E. coli* extraintestinales, ECUP es la más frecuente, no posee un perfil de virulencia o resistencia específico (Luna-Pineda, Ochoa, Cruz-Córdova, Cázares-Domínguez, Vélez-González, Hernández-Castro y Xicohtencatl-Cortes, 2018).

En cuanto a la taxonomía de *E. coli*, ésta se ubica en la familia Enterobacteriaceae (Tabla 1).

Tabla 1. Taxonomía de *Escherichia coli*

Dominio	Bacteria
Phylum	Proteobacteria
Clase	Gamma-proteobacteria
Orden	Enterobacterales
Familia	Enterobacteriaceae
Género	<i>Escherichia</i>
Especie tipo	<i>Escherichia coli</i>

Fuente: Ordoñez, 2015.

Aproximaciones teóricas sobre la infección del tracto urinario (ITU)

La infección del tracto urinario (ITU) es un término que describe un proceso infeccioso que afecta a cualquier parte del tracto urinario, es decir, los riñones, los uréteres, la vejiga o la uretra. La ITU es considerada generalmente como la existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas (Tan y Chlebicki, 2016). El origen bacteriano de la ITU es el más frecuente (80 % - 90 %); en este caso, la definición exacta exige no solo la presencia de gérmenes en las vías urinarias, sino también su cuantificación (Luna-Pineda y cols., 2018).

De acuerdo a la presencia o no de síntomas, según las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), la presencia de bacterias en orina en un paciente asintomático es denominada bacteriuria asintomática (BA). Para instaurar un diagnóstico de BA se requiere: en las mujeres, dos urocultivos consecutivos, recolectados por micción espontánea, con el aislamiento de la misma cepa bacteriana, y con un recuento ≥ 100.000 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL); en los hombres solo se requiere de un urocultivo. En ambos, cuando la muestra se recolecta por sonda evacuante, solo se necesita de un urocultivo positivo, con un tipo de bacteria, y un recuento ≥ 100 UFC/mL (Kwok, McGeorge, Mayer-Coverdale, Graves, Paterson, Harris, Esler, Dowling, Britton y Roberts, 2022).

Por otra parte, las ITU sintomáticas se definen como la infección urinaria con 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 (Valdevenito y Álvarez, 2018).

Clasificación de las ITU:

- Según el órgano afectado comprende: la cistitis que es la infección sintomática del tracto urinario inferior (vejiga) en una mujer adulta, sin otra complicación, no embarazada y sin anormalidades anatómicas o funcionales del tracto urinario. Su sintomatología incluye polaquiuria, urgencia urinaria, disuria o dolor suprapúbico. Se debe realizar el diagnóstico diferencial con uretritis y vaginitis. Aunque la cistitis se puede presentar en los hombres, es poco común y es por ello que las infecciones del tracto urinario siempre se califican como complicadas en este género. Igualmente, en los niños toda infección del tracto urinario se considera como complicada (Schmiemann, Kniehl, Gebhardt, Matejczyk y Hummers, 2010).

La pielonefritis aguda no obstructiva, se refiere a la infección que involucra al riñón y a la pelvis renal, se acompaña de dolor en el ángulo costo-vertebral y usualmente cursa con fiebre. Es importante mencionar que los criterios clínicos no son muy confiables para discriminar entre la ITU aguda no complicada y la pielonefritis aguda no obstructiva (López y Campuzano, 2013).

- Según las condiciones clínicas del paciente: De acuerdo a las condiciones clínicas las ITU se clasifican en complicadas y no complicadas. Las primeras son infecciones que se presentan en el riñón, la vejiga o ambos, y que ocurre en una persona con anormalidades funcionales o estructurales del tracto genitourinario o en un hospedero inmunocomprometido, independiente de la causa.

Las ITU que ocurren en presencia de un catéter o sonda vesical también se consideran como complicadas. Por el contrario, la no complicada es la infección sintomática del tracto urinario inferior (vejiga) en una mujer adulta, sin otra complicación, no embarazada y sin anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario. Su sintomatología incluye polaquiuria, urgencia urinaria, disuria o dolor suprapúbico (Echevarría-Zarate, Sarmiento y Osorio-Plenge, 2006).

- De acuerdo al origen de la infección: Depende del lugar físico y/o ambiental en donde se adquiere la infección, por lo tanto, se definen dos lugares específicos donde se originan las ITUs, como son:

ITU nosocomial: Aparición de infección urinaria a partir de las 48 horas de la hospitalización de un paciente sin evidencia de infección, asociada a algún procedimiento invasivo, en especial, colocación de un catéter urinario (Echevarría-Zarate y cols., 2006).

ITU comunitaria: Es la que aparece en pacientes de tipo ambulatorio, sin tener relación con el ambiente hospitalario (Valdevenito y Álvarez, 2018).

Las ITU recurrentes son ITU sintomáticas que siguen a la resolución de un episodio anterior, generalmente después del tratamiento adecuado. Son comunes entre mujeres jóvenes y sanas, aunque estas mujeres generalmente tienen el tracto urinario tanto anatómica como fisiológicamente normales. Las ITU recurrentes se pueden diagnosticar clínicamente sin realizar un urocultivo, aunque los urocultivos son esenciales en el tratamiento. Para las mujeres con ITU recurrentes, no se recomiendan de forma rutinaria la evaluación por imágenes del tracto urinario superior ni por cistoscopia. Sin embargo, deben realizarse sin demora en pacientes con síntomas atípicos, como síntomas obstructivos o presencia de hematuria después de la resolución de la infección (Tan y Chlebicki, 2016).

Etiología de las ITU

Escherichia coli uropatogénica (ECUP) es el agente causal en más del 80% de las ITU; sin embargo, las infecciones por catéter en los hospitales se han asociado también con otros géneros, como *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y *Enterococcus* (Echevarría-Zarate y cols., 2006).

Patogenia de las infecciones del tracto urinario causadas por Escherichia coli

La principal cepa de *E. coli* extraintestinal es la ECUP, la cual puede colonizar el tracto urinario (TU) usando factores de virulencia (fimbrias, flagelo, cápsula, lipopolisacárido [LPS], proteínas autotransportadoras, toxinas y sideróforos).

La patogenia de la infección se inicia por la adherencia íntima de la bacteria a las células superficiales del TU activando un proceso de invasión, el cual permite a la bacteria permanecer dentro de la célula para formar comunidades bacterianas intracelulares. La interacción de ECUP con la célula promueve un estado de oxidación intracelular, promoviendo la filamentación de la bacteria y su posterior eflujo por la lisis de la célula. La interacción célula-bacteria estimula un proceso de apoptosis y el desprendimiento de las células protectoras del TU, como un mecanismo de defensa en el mismo. El epitelio intermedio del TU permanece expuesto y ECUP coloniza nuevamente para otro ciclo de infección. Después de la reinfección, ECUP puede permanecer intracelularmente en estado quiescente hasta por varios meses. El eflujo de ECUP es estimulado por la misma bacteria o a través de la célula del hospedero, saliendo y colonizando el TU (Luna-Pineda y cols., 2018).

Por otro lado, la lactoferrina, la uromodulina, los anticuerpos IgA, la catelicidina y las defensinas son secretados por diversos tipos celulares del hospedero para inhibir la unión de ECUP al TU. El uroepitelio produce IL-6 e IL-8, estimulando la migración de células de la respuesta inmunitaria, principalmente de neutrófilos. La activación de las células

presentadoras del antígeno (APC, por sus siglas en inglés) por la captación de antígenos asociados a ECUP permite la presentación de péptidos a las células T y la diferenciación de células B a células plasmáticas (CP) que producen inmunoglobulinas (Luna-Pineda y cols., 2018).

Diagnóstico de infección del tracto urinario

El diagnóstico de la ITU se basa en la integración de signos, síntomas y hallazgos de laboratorio. El uroanálisis es el primer examen en el cual se apoya la mayoría de los diagnósticos de infección del tracto urinario por el laboratorio; este comprende el estudio químico semicuantitativo realizado con la tirilla reactiva de orina y el análisis citológico del sedimento urinario por medio de microscopía o métodos automatizados, con el objeto de detectar la presencia de leucocitos (piuria), bacterias, levaduras y eritrocitos (Ramírez y cols., 2022).

El urocultivo constituye el estándar de oro para el diagnóstico de ITU, este permite aislar e identificar el microorganismo causante y realizar el estudio de sensibilidad antimicrobiana para dirigir el tratamiento, además permite realizar una relación cuantitativa detectando el número de bacterias por mililitro de orina, pudiéndose interpretar los resultados según los criterios de Kass (Ramírez y cols., 2022; Ammenti y cols., 2020).

Una vez obtenida la muestra, se procede al cultivo de la orina, los medios más frecuentemente utilizados son los siguientes: CLED (Cysteine lactose electrolyte deficient), agar sangre y agar Mac Conkey. (Zboromyrska, De Cueto, Alonso-Tarrés y Sánchez-Hellín, 2019). La siembra de orina se realiza de manera cuantitativa y para ello se utiliza asa calibrada de 1 μ L o de 10 μ L. Si se siembran 10 μ L de orina, una colonia aislada corresponde al recuento de 100 UFC/mL, mientras que si se usa el asa de 1 μ L una colonia corresponde al recuento de 1.000 UFC/mL (López y Campuzano, 2013).

La mayoría de las infecciones urinarias están producidas por microorganismos que crecen en 18 horas; sin embargo, en algunos pacientes con patología urológica y renal de base, o en los pacientes con el urocultivo convencional negativo y con síntomas urinarios tras el tratamiento antibiótico, el cultivo puede precisar una incubación más prolongada hasta por 48 horas (Lopardo, 2013).

La interpretación de los resultados dependerá de la procedencia de la muestra:

- En muestras de punción suprapúbica, cistoscopia o punción renal, con piuria, cualquier recuento es significativo.
- En orina obtenida por sonda vesical con piuria, >100 UFC/mL de orina.
- En orina de micción espontánea (OME) de mujeres con piuria, cilindros leucocitarios, tinción de Gram con microorganismos intraleucocitarios > 100 UFC/mL de orina.
- OME de varón con piuria, cilindros leucocitarios, tinción de Gram con microorganismos intraleucocitarios > 1000 UFC/mL de orina.
- En muestra obtenida por sonda permanente con piuria, > 1000 UFC/mL de orina, puede haber cultivo polimicrobiano.
- OME para diagnóstico de bacteriuria asintomática con sin piuria, $\geq$ 100.000 UFC/mL en 2 urocultivos con el mismo patógeno para mujer y un urocultivo para hombre (Zboromyrska y cols., 2019)

Según Velazco y cols. (2008), los métodos convencionales para la identificación de los microorganismos se fundamentan principalmente en:

1. Pruebas bioquímicas: evalúan la capacidad metabólica de un microorganismo relacionado con:
 - Los sustratos que puede utilizar la bacteria para crecer (hidratos de carbono, aminoácidos, entre otros).
 - Las enzimas que posee la bacteria (descarboxilasas, ureasas, peroxidasas, entre otras).

- Los productos metabólicos producidos por las bacterias (ácido fórmico, succínico, butírico, entre otros).
 - La capacidad para metabolizar azúcares por oxidación o fermentación.
 - La capacidad de reducir ciertos iones (ferroso a férrico).
 - La capacidad de movilidad por la presencia de flagelos.
 - La producción o no de hemolisinas.
 - El requerimiento o no de ciertos factores especiales para el crecimiento bacteriano (vitamina K, isovitalex, factor V y/o X, entre otros).
 - La producción o no de algunas toxinas con capacidad virulenta.
2. Pruebas de susceptibilidad a los antibióticos: El método utilizado con mayor frecuencia para evaluar la sensibilidad de las bacterias a los agentes antimicrobianos es la denominada prueba de difusión del disco. Esta técnica fue estandarizada por Kirby y Bauer en 1966, de allí que dicho método también se le conozca con el nombre de “prueba de Kirby-Bauer”. Es un método sencillo y fácil de realizar en los laboratorios de rutina que sólo brinda información cualitativa o semicuantitativa sobre la sensibilidad de un microorganismo a un antibiótico determinado. Sin embargo, los resultados obtenidos son de gran valor clínico para iniciar, mantener o modificar una antibioticoterapia (Velazco y cols., 2008).

Tratamiento de las infecciones del tracto urinario

El objetivo del tratamiento será controlar la infección aguda, evitar las complicaciones y prevenir el daño renal. Dado que más del 80 % de las ITU son causadas por *Escherichia coli*, el antibiótico empírico inicial deberá estar dirigido contra esta bacteria. Asimismo, para la elección del antibiótico se debe considerar las comorbilidades médicas y/o urológicas subyacentes y los patrones locales de resistencia a los antimicrobianos (Delgado, 2019).

El tratamiento empírico debe iniciarse con un antibiótico de primera línea, si el paciente no presenta comorbilidades. Se sugiere iniciar con cefalosporinas de primera generación y reservar el trimetoprim-sulfametoxazol para profilaxis o tratamientos de espectro dirigido. La nitrofurantoína es un agente que logra buenas concentraciones en la vía urinaria, pero no en la sangre, por lo cual, se debe evitar en las ITU febriles. La fosfomicina actúa contra los microorganismos Gram negativos y los Gram positivos (especies de *Enterococcus*). La fosfomicina podría ser una opción por vía oral para los niños con infecciones por bacterias productoras de BLEE, enterobacterias productoras de carbapenemasas o *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos, en ausencia de otras alternativas. En pacientes con malformaciones de la vía urinaria, trasplante renal o inmunocomprometidos, el tratamiento empírico debería ser decidido en forma interdisciplinaria (Piñeiro y cols., 2019).

Aproximaciones teóricas sobre el mecanismo de acción de las fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas son antibióticos sintéticos, bactericidas y de amplio espectro que se transportan al interior de la célula a través de porinas en la membrana externa o mediante un proceso de difusión simple, para ejercer sus efectos antimicrobianos. El mecanismo de acción de estos antibióticos consiste en la inhibición de ADN girasa y ADN topoisomerasa IV procariotas; las quinolonas forman un complejo con estas enzimas las cuales son necesarias para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. Por tanto, si estas enzimas fundamentales para la síntesis de ADN en la célula bacteriana son inhibidas, esto conllevaría a la muerte celular (Figura 1) (Chávez-Jacobo, Ramírez-Díaz, Silva-Sánchez y Cervantes, 2015).

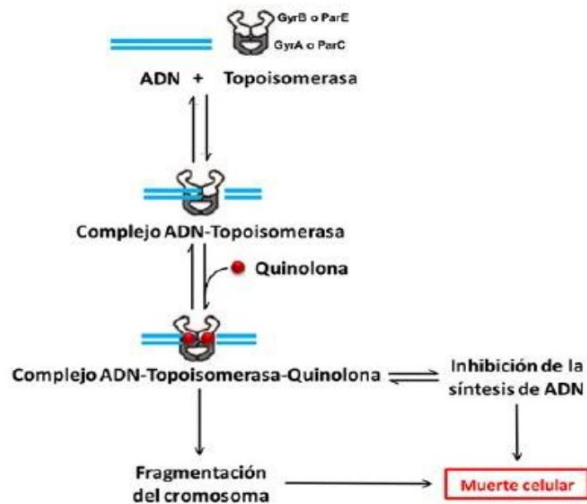


Figura 1. Mecanismo de acción de las fluoroquinolonas

Fuente: Chávez-Jacobo y cols., 2015.

Aproximaciones teóricas sobre la resistencia a las fluoroquinolonas

La resistencia bacteriana se define como la capacidad que tienen las bacterias para evadir la acción bacteriostática o bactericida de los antimicrobianos. Esta circunstancia surge esencialmente por la presión selectiva generada por el uso de los antimicrobianos (Alós, 2015).

La resistencia a los antimicrobianos puede ser natural o adquirida; la resistencia natural es una característica propia de todas las bacterias de una misma especie hacia algunas familias de antibióticos. Por otro lado, la resistencia adquirida resulta de alteraciones en la composición genética habitual que provoca cambios en un microorganismo inicialmente susceptible, ésta puede estar asociada a mutaciones genéticas o a la adquisición de genes de resistencia mediante mecanismos de transferencia como plásmidos o transposones (Quiñonez, 2017).

En principio, se creía que el único mecanismo de resistencia a las fluoroquinolonas que las bacterias podrían adquirir serían las mutaciones en los genes que codifican a las proteínas blanco (topoisomerasas de la familia IIA), o mutaciones que alteran la permeabilidad de la membrana externa de la pared celular, debido al origen sintético de las fluoroquinolonas. Sin embargo, en los últimos años se determinó la adquisición de resistencia mediante la transferencia de genes

plasmídicos, capaces de contrarrestar los efectos nocivos de estos antibióticos. Por tanto, los sistemas de resistencia a las fluoroquinolonas pueden dividirse en dos grupos, los que están codificados en genes cromosómicos, que incluyen las modificaciones en los sitios blanco del antimicrobiano y los sistemas de expulsión; y los codificados por genes presentes en plásmidos, como la proteína Qnr, la enzima aminoglucósido-acetil transferasa modificada y los sistemas membranales de expulsión (Chávez-Jacobo y cols., 2015).

Es importante señalar que, *E. coli* utiliza como mecanismo de resistencia las mutaciones cromosómicas en los genes *gyrA* y *parC* que codifican para la subunidad A de ADN girasa y ADN topoisomerasa IV, así como también las mutaciones en bombas de transporte activo que expulsan compuestos tóxicos, de esta manera evade la acción de las quinolonas y hace que la infección sea refractaria a la acción del antibiótico (Rodríguez-Martínez, 2005).

www.bdigital.ula.ve

Tabla 2. Operacionalización de las variables

Evento de Estudio	Definición conceptual	Dimensiones	Definición operacional	Indicadores
Susceptibilidad antimicrobiana	Refleja el comportamiento de la bacteria frente a un antibiótico; el cual se puede determinar <i>in vitro</i> a través de pruebas cualitativas o cuantitativas que permiten medir la actividad antimicrobiana, como la difusión del disco (Kirby-Bauer) o la concentración mínima inhibitoria (CMI) (Velasco y cols., 2008).	Sensible	Indica que la infección que está generando el microorganismo aislado puede ser tratada apropiadamente con el antibiótico a la dosis recomendada.	Diámetro del halo de inhibición (mm) obtenidos de la base de datos del laboratorio privado
		Sensibilidad Intermedia	Esta categorización indica que el antibiótico tiene aplicabilidad clínica en sitios corporales donde el antibiótico alcance concentraciones terapéuticas adecuadas.	
		Resistente	El término resistencia se utiliza cuando la bacteria aislada no es inhibida por el antibiótico a las concentraciones terapéuticas ideales.	
Edad	Es el periodo de tiempo que ha vivido un ser vivo desde el nacimiento hasta el momento actual (Quicios, 2022).	Años cumplidos	Tiempo de vida que ha transcurrido desde el nacimiento de la persona hasta la actualidad.	Base de datos del laboratorio privado
Género	Se refiere a las características fisiológicas, psicológicas y sexuales con las que nacen mujeres y hombres.	Femenino	Condición que diferencia hombres y mujeres	Base de datos del laboratorio privado
		Masculino		
Procedencia de la cepa	Es la ubicación del paciente a partir del cual se aisló la cepa en estudio	Ambulatorio	Paciente que proviene de un centro de atención médica	Base de datos del laboratorio privado
		Hospitalario	Paciente que se encuentra internado en un centro de atención médica	

Fuente: Cegarra y Sánchez, 2023.

Definición operacional de términos

Prevalencia

La prevalencia es considerada como una proporción que indica la frecuencia de un evento, la cual establece la relación entre el numerador, formado por el número de casos existentes (nuevos y antiguos) y el denominador conformado por el número total de sujetos en riesgo de pasar el numerador. En otras palabras, es el número de individuos que, en relación con la población total, padecen una enfermedad determinada en un momento específico (Mirón y Alonso, 2008)

Microbiota urinaria

Consiste en especies que residen dentro de la vejiga, tracto urinario o tracto urogenital. La microbiota urinaria ha sido caracterizada y medida de forma reproducible. Hasta la fecha, se cree que más de 100 especies de más de 50 géneros residen en el tracto urinario humano. Sin embargo, aún no se ha alcanzado un consenso dentro del campo con respecto a la composición de la microbiota urinaria. Además, el papel de esta comunidad microbiana en la salud y la enfermedad urogenital, como la infección del tracto urinario (ITU), no se comprende completamente (Neugent, Hulyalkar, Nguyen, Zimmern y De Nisco, 2020).

Susceptibilidad antimicrobiana

Se considera susceptible a una cepa que puede ser tratada exitosamente con las dosis recomendadas del antimicrobiano para la especie bacteriana y sitio de infección (Morales y cols., 2020).

Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana se define como la capacidad de un microorganismo de tolerar concentraciones de antibióticos clínicamente relevantes (Celis, Rubio y Camacho, 2017).

Multirresistencia (MDR)

Se considera multirresistente (MDR, multidrug-resistant) al microorganismo que presenta resistencia adquirida *in vitro* a más de un fármaco antibacteriano, pero esta MDR puede estratificarse en niveles. Las definiciones internacionales de MDR, resistencia extendida (XDR, extensively drug-resistant) y panresistencia (PDR, pandrug-resistant) fueron propuestas en 2012. Se considera MDR *per se* al microorganismo no sensible al menos a un antimicrobiano de tres o más familias farmacológicas. La XDR la presenta el microorganismo no sensible a un fármaco de todas las categorías, menos dos o una categoría. La PDR se refiere al microorganismo resistente a todos los fármacos de todas las categorías. El uso adecuado de estas definiciones permite una mejor comprensión de la extensión del problema de la resistencia y hace posible la comparación de los datos de vigilancia epidemiológica entre instituciones, regiones y países (Camacho-Silvas y cols., 2021).

Microorganismos pansensibles

Bacterias que no presentan resistencia a ninguno de los grupos de antibióticos de primera línea (Jiménez-Pearson y cols., 2019).

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de investigación

Para Hurtado (2010), el tipo de investigación se encuentra relacionado con la pregunta de estudio, es decir, con lo que se quiere saber acerca de un fenómeno o problema de interés y, además tiene correspondencia con el objetivo de la investigación que implica un logro. En tal sentido, esta investigación es de tipo descriptiva debido a que tiene como finalidad conocer las características que presenta *Escherichia coli* a través de la observación, y de esta manera, obtener información sobre el evento de estudio en un contexto determinado.

Diseño de la investigación

Hurtado (2010), señala que el diseño de la investigación engloba las diferentes estrategias que se utilizan para la recolección de datos, con el fin de dar respuesta a la pregunta de investigación. Estas se representan según la fuente determinada, el tiempo específico y la amplitud asociada a lo que se quiere saber.

Bajo esta perspectiva, se realizó una investigación retrospectiva (documental) mediante la revisión de la base de datos del Laboratorio Centro Clínico de la ciudad de Mérida, durante el periodo de 2020 a 2022. Además, se realizó una sola medición de las unidades de análisis, por lo tanto, el estudio fue de tipo transversal. En cuanto a la amplitud de la

información recopilada fue multivariable ya que se recolectaron datos como edad y sexo, así como también, el origen del paciente.

Población y muestra

La población de estudio comprendió 1.109 urocultivos procesados en el Laboratorio Centro Clínico de la ciudad de Mérida, durante el periodo 2020-2022. La muestra poblacional estuvo conformada por 380 registros de urocultivos positivos para *Escherichia coli*.

Unidad de Investigación

La unidad de investigación alcanzó 314 cepas de ECUP que cumplieron con los criterios de selección establecidos para la investigación.

Criterios de inclusión

1. Cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos realizados a pacientes femeninos y masculinos, mayores de 18 años, de procedencia comunitaria y hospitalaria.
2. Cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos cuyas características epidemiológicas en la base de datos incluían edad, sexo del paciente, procedencia de la muestra y los resultados de las pruebas de susceptibilidad a las fluoroquinolonas.

Criterios de exclusión

1. Cepas de *E. coli* de urocultivos cuyos datos estuvieran incompletos.
2. Cepas de *E. coli* provenientes de pacientes con urocultivos consecutivos.

3. Cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos provenientes de pacientes menores a 18 años.
4. Cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos provenientes de pacientes embarazadas.

Sistema de variables

Es importante resaltar que, las variables no se sistematizaron en variables dependientes e independientes, dado que esta investigación es de tipo descriptiva (Tabla 3).

Tabla 3 Clasificación de las variables

Tipo de variable	Tipo según su naturaleza	Escala de medición
Susceptibilidad antimicrobiana	Cualitativa policotómica	Nominal
Género	Cualitativa dicotómica	Nominal
Edad	Cuantitativa continua	Ordinal
Procedencia de la cepa	Cualitativa dicotómica	Nominal

Fuente: Cegarra y Sánchez, 2023.

Procedimiento de la investigación

Recolección de información:

1. Para llevar a cabo esta primera fase, se realizó una revisión exhaustiva de la base de datos del Laboratorio Centro Clínico desde el 01 de enero de 2020 hasta el 31 de diciembre del 2022. Cabe resaltar que, se seleccionaron estos periodos porque son los tres años más próximos al momento de la obtención de los datos, lo que permitió evaluar la prevalencia de *Escherichia coli* uropatógena y la resistencia a los antibióticos de la familia de las quinolonas durante esos años.

2. Luego, se realizó el registro de los datos de interés en una hoja de cálculo diseñada a través del programa Excel versión 2013.

Análisis estadístico:

1. Los datos fueron procesados mediante el software estadístico SPSS versión 22 (IBM Corporation, New York, US).
2. Se aplicó análisis estadístico descriptivo para determinar las frecuencias, proporciones y porcentajes de las categorías de interpretación relacionadas con los antibióticos evaluados, su distribución en cuanto al sexo, edad, procedencia de la cepa y año de aislamiento.
3. Además, se aplicó el método de Chi cuadrado de Pearson para la determinación de las asociaciones estadísticamente significativas entre las variables categóricas consideradas en los tres periodos de recolección de datos.
4. Por último, se presentaron los resultados a través de tablas y gráficos estadísticos.

Diseño de Análisis

En esta investigación los datos recolectados se analizaron bajo un enfoque cualitativo y cuantitativo. Al respecto, el enfoque cualitativo, estuvo representado por la información relacionada con la susceptibilidad antimicrobiana, la clasificación del género de los pacientes, así como también el lugar de procedencia de los urocultivos. Mientras que, para el enfoque cuantitativo se tomaron las diferentes edades de los pacientes y los datos numéricos que resultaron del análisis estadístico presentado a través de tablas y gráficos.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Resultados

Durante el periodo de 2020 a 2022 en el Laboratorio Centro Clínico de la ciudad de Mérida fueron procesados 1.109 urocultivos, de los cuales 599 resultaron positivos. *Escherichia coli* se aisló en 380 casos lo cual representó el 63,44 %, siendo el microorganismo más frecuentemente aislado. Es importante señalar que, del total de ECUP detectadas (380 cepas) se analizaron 314 que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos.

En la tabla 4 se presentan los datos sociodemográficos de la muestra poblacional de la cual derivaron las 314 cepas de *E. coli* que conformó la unidad de investigación del presente estudio. Se puede observar que, del total de cepas analizadas, 14,3 % (45/314) eran pacientes jóvenes, 34,4% (108/314) de pacientes adultos y 51,3% (161/314) pacientes adultos mayores a 60 años. Por otro lado, el 17,2% (54/314) provenían de pacientes masculinos y el 82,8% (260/314) correspondió al sexo femenino; en relación a la procedencia se observó que 4,1% (13/314) fueron de origen hospitalario y 95,9% (301/314) de origen ambulatorio.

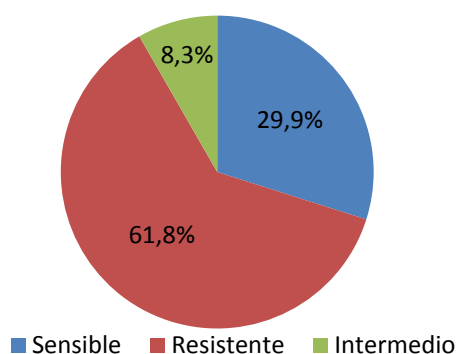
Con respecto al perfil de susceptibilidad a las fluoroquinolonas de las cepas de ECUP incluidas en el estudio, se observó que la mayoría de los aislamientos fueron resistentes, representando el 61,8% (194/314);

mientras que el 29,9% (94/314) de las mismas fueron sensibles y 8,3% (26/314) presentaron sensibilidad intermedia a las fluoroquinolonas (Gráfico 1). Las diferencias entre estas categorías fueron estadísticamente significativas ($p<0.000$).

Tabla 4. Datos sociodemográficos

Variable	2020		2021		2022		Total		p*
Grupo etario	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	
19 - 30 años	17	11,6	10	16,7	18	16,8	45	14,3	
31 - 60 años	60	40,8	15	25,0	33	30,8	108	34,4	0,187
> 60 años	70	47,6	35	58,3	56	52,3	161	51,3	
Total	147	100,0	60	100,0	107	100,0	314	100,0	
Género									
Masculino	23	15,6	10	16,7	21	19,6	54	17,2	
Femenino	124	84,4	50	83,3	86	80,4	260	82,8	0,703
Total	147	100,0	60	100,0	107	100,0	314	100,0	
Procedencia									
Hospitalaria	6	4,1	4	6,7	3	2,8	13	4,1	
Ambulatorio	141	95,9	56	93,3	104	97,2	301	95,9	0,485
Total	147	100,0	60	100,0	107	100,0	314	100,0	

Elaborado por: Cegarra y Sánchez 2024.



Elaborado por: Cegarra y Sánchez 2024. $p= 0,000$

Gráfico 1. Perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* a las fluoroquinolonas. Mérida-Venezuela periodo 2020-2022.

Al analizar los porcentajes de *E. coli* uropatógena resistente a las fluoroquinolonas (ECUP-RF) de acuerdo al año de aislamiento (Gráfico 2), se obtuvo 53,7% (79/147), 65,0% (39/60) y el 71,0% (76/107) correspondiente a los años 2020, 2021 y 2022 respectivamente. El análisis revela que el aumento observado en cada año fue estadísticamente significativo.

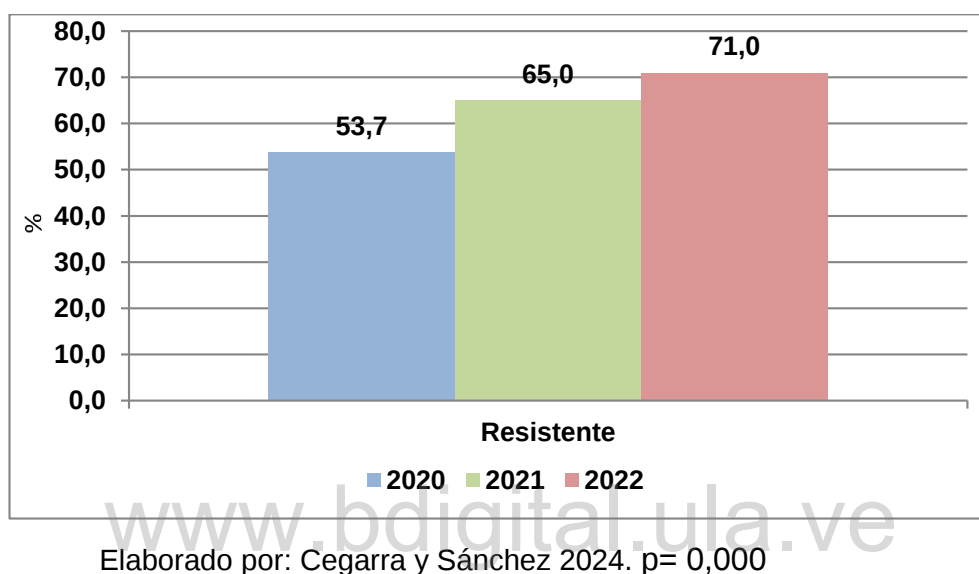


Gráfico 2. Prevalencia de *Escherichia coli* resistente a las fluoroquinolonas en Mérida-Venezuela periodo 2020-2022.

En la tabla 5, se presenta el análisis comparativo de los porcentajes de ECUP-RF según el grupo etario; al respecto, se observó que la mayoría de las cepas provenían de la población de adultos mayores (107/194; Fr=55,2%), en comparación con las cepas aisladas en la población menor a 30 años (17/194; Fr=8,8%) y en la población de adultos menores a 60 años (70/194; Fr=36,1%). No se observó diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 5. Relación entre *Escherichia coli* resistente a las fluoroquinolonas con la edad. Mérida-Venezuela periodo 2020-2022.

Grupo etario (años)	2020		2021		2022		Total	
	Fr abs	%	Fr abs	%	Fr abs	%	Fr abs	%
19 - 30	6	7,6	3	7,7	8	10,5	17	8,8
31 - 60	34	43,0	11	28,2	25	32,9	70	36,1
> 60	39	49,4	25	64,1	43	56,6	107	55,2
Total	79	100,0	39	100,0	76	100,0	194	100,0

Elaborado por: Cegarra y Sánchez 2024.

Fr abs: frecuencia absoluta. $p= 0,484$.

Por otro lado, los resultados proyectaron que la frecuencia fue mayor en pacientes femeninos con el 76,8% (149/194); mientras que, en pacientes del sexo masculino fue de 23,2% (45/194). No se observó diferencias estadísticamente significativas (Tabla 6).

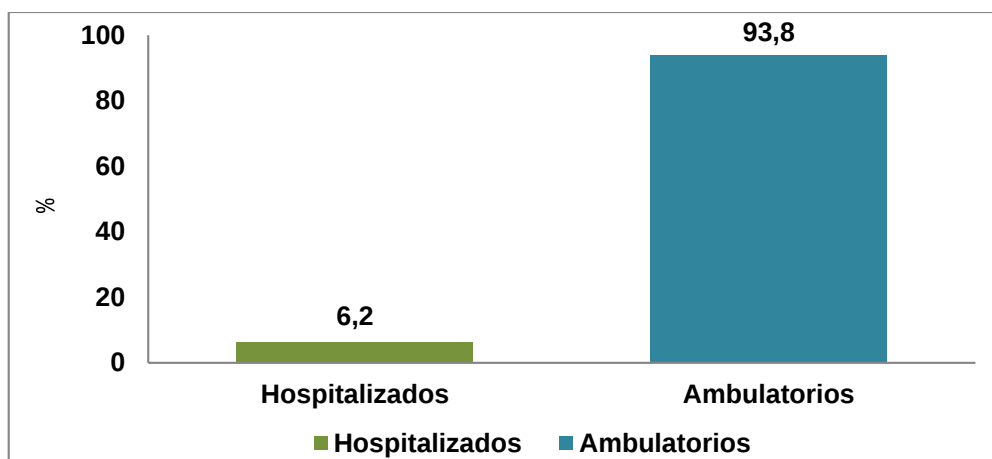
Tabla 6. Relación entre *Escherichia coli* resistente a las fluoroquinolonas con el sexo. Mérida-Venezuela periodo 2020-2022.

Sexo	2020		2021		2022		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
Masculino	19	24,1	10	25,6	16	21,1	45	23,2
Femenino	60	75,9	29	74,4	60	78,9	149	76,8
Total	79	100,0	39	100,0	76	100,0	194	100,0

Elaborado por: Cegarra y Sánchez 2024.

$p= 0,836$

De acuerdo a la procedencia de las cepas ECUP-RF, la mayoría fue de origen ambulatorio representando el 93,8% (182/194), y solo el 6,2% (12/194) de las cepas provenían de pacientes hospitalizados (Gráfico 3).



Elaborado por: Cegarra y Sánchez 2024.
p= 0,412

Gráfico 3. Relación entre *Escherichia coli* resistente a las fluoroquinolonas con la procedencia. Mérida-Venezuela periodo 2020-2022.

En la tabla 7 se presenta la asociación entre ECUP-RF y resistencia a betalactámicos; al respecto, el fenotipo ECUP-RF+BLEE mostró la mayor frecuencia con 60,3% (117/194). Un hallazgo interesante fue la circulación de cepas resistentes a fluoroquinolonas combinadas con la síntesis de carbapenemasas tipo KPC en un 3,1% (6/194).

Tabla 7. Relación entre *Escherichia coli* resistente a las fluoroquinolonas con la producción de betalactamasas. Mérida-Venezuela periodo 2020-2022.

Mecanismos de Resistencia	2020		2021		2022		Total	
	Fr	%	Fr	%	Fr	%	Fr	%
ECUP-RF	27	34,2	14	35,9	30	39,5	71	36,6
ECUP-RF+ BLEE	52	65,8	23	59,0	42	55,3	117	60,3
ECUP-RF+ KPC	0	0,0	2	5,1	4	5,3	6	3,1
Total	79	100,0	39	100,0	76	100,0	194	100,0

Elaborado por: Cegarra y Sánchez 2024.
p= 0,375

Discusión

Las infecciones del tracto urinario siguen considerándose un problema de salud pública en aumento, debido a las altas tasas de morbilidad que se registran cada año; por tanto, representa a nivel mundial una de las principales causas de consulta médica ambulatoria y una de las patologías que afecta principalmente a las mujeres (Luna-Pineda y cols., 2018).

Escherichia coli uropatógena (ECUP) es el agente causal que con mayor frecuencia se aísla en las ITU, tanto en casos complicados como no complicados, así quedó demostrado en la presente investigación en la cual se detectó en el 63,43 % (380/599) de los casos, durante el periodo 2020 a 2022, en concordancia con otras investigaciones realizadas tanto a nivel nacional como internacional. Al respecto, Guevara, Machado y Manrique (2011) identificaron a *E. coli* en el 63,89 % de los casos de ITU; por su parte, González y cols. (2019) encontraron una frecuencia de 84,6 % de ECUP. De igual forma, en el estudio realizado por Vidoni, Pizarro y Giaí (2020) se describe la identificación de ECUP en un 70,8 %; mientras que, Panamá y Gallegos (2021), realizaron una investigación en la ciudad de Cuenca en Ecuador, en la que reportan a *E. coli* como una de las bacterias con mayor predominio en ITU con un 84,5 % de aislamientos, ratificando que este microorganismo es responsable de la mayoría de las ITU en el ámbito comunitario y hospitalario.

Por otro lado, *E. coli* continúa incrementado sus mecanismos evasivos frente a los antimicrobianos de uso común en la práctica médica, como la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), el aumento de la resistencia a las fluoroquinolonas y otros mecanismos de resistencia que dificultan cada vez más el tratamiento de infecciones no complicadas (González y cols., 2019).

En el presente trabajo se investigó la susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de ECUP a fluoroquinolonas, las cuales presentaron un alto grado de resistencia alcanzando un 61,8 % (194/314) de los casos; este resultado es mayor al descrito por González y cols. (2019) a nivel local y por Vidoni, Pizarro y Gai (2020) en Argentina, quienes señalaron que las cepas de ECUP presentaron una resistencia a la ciprofloxacina de 38,89 % y 22,18 %, respectivamente. Así mismo, Blas y Gerónimo (2020) encontraron en Lima-Perú, elevadas tasas de resistencia a la ciprofloxacina, representada por un 90,53 %. Estos resultados confirman el aumento de la prevalencia de cepas de ECUP-RF en pacientes de la comunidad, limitando las opciones terapéuticas de las ITU.

Es importante señalar que, el propósito de esta investigación fue caracterizar la resistencia de *E. coli* a las fluoroquinolonas y su relación con factores epidemiológicos; en este sentido, los resultados mostraron que ECUP-RF se presentó con mayor frecuencia en adultos mayores de 60 años con un 52,2 % (107/194), seguido de los pacientes adultos menores de 60 años que representaron el 36,1 % (70/194) de los casos; sin embargo, no hubo asociación estadística entre resistencia a fluoroquinolonas y edad. Estos hallazgos difieren con los descritos por otros autores como Villarroel y Uriona (2016), quienes en Cochabamba-Bolivia analizaron la resistencia a las quinolonas y a las fluoroquinolonas según el rango de edad; los autores observaron que el 83,3 % de las cepas de *E. coli* resistentes al ácido nalidíxico se registraron en pacientes con edades comprendidas entre 46 a 60 años, en comparación con el 77,8 % del grupo mayor a 60 años; de igual forma, obtuvieron que el 55,6 % de cepas de *E. coli* resistentes a ciprofloxacina y levofloxacina (fluoroquinolonas) se encontraron en pacientes entre 46 a 60 años de edad; mientras que, el 48,1 % se identificaron en mayores de 60 años. Por su parte, Panamá y Gallegos (2021) refieren que el mayor número de cepas de ECUP-RF se identificaron en el grupo etario menor a 64 años (59,1 %) con respecto al grupo de adultos mayores a 64 años (27,3 %).

En referencia al sexo, se observó que las pacientes femeninas presentaron mayor resistencia a las fluoroquinolonas durante el periodo 2020-2022, alcanzando un 76,8% (149/194) de los casos. Lo que concuerda con lo descrito por Panamá y Gallegos (2021), quienes señalaron que el 92 % de las cepas ECUP-RF se aislaron de mujeres. Por su parte, Vidoni y cols. (2020) no encontraron relación entre resistencia de *E. coli* a la ciprofloxacina y sexo ($p=0,73$). En definitiva, *E. coli* corresponde al microorganismo que más se aísla en las ITU, debido a que forma parte de la microbiota habitual del tracto gastrointestinal y puede fácilmente en el caso particular de las mujeres, ascender desde la región perianal, a la uretra, la vejiga y riñón, desencadenando la infección.

En cuanto a la procedencia de las cepas ECUP-RF se obtuvo que el 93,8 % (182/194) de los casos estudiados fueron de origen comunitario. Resultados similares fueron descritos por Villarroel y Uriona (2016), quienes señalaron que los mayores porcentajes de resistencia se observan en pacientes de origen ambulatorio, puesto que el 78,3 % de las cepas de ECUP fueron resistentes al ácido nalidixico y el 52,5 % presentaron resistencia a las fluoroquinolonas. Así mismo, Blas y Gerónimo (2020), encontraron en su estudio que el 91 % de las cepas de ECUP resistentes a ciprofloxacina provenían de ambientes extra hospitalarios. Por otro lado, Vidoni y cols. (2020) no encontraron relación estadística entre la procedencia de ECUP y resistencia a la ciprofloxacina ($p=0,26$).

Otro hallazgo relevante de esta investigación se obtuvo tras la asociación entre cepas de ECUP-RF y la producción de betalactamasas; al respecto, se encontró una elevada frecuencia del fenotipo ECUP-RF+BLEE en 60,3% (117/194). Así como también, la circulación de cepas resistentes a fluoroquinolonas combinadas con la síntesis de carbapenemasas tipo KPC, las cuales se encontraron en el 3,1% (6/194)

de los casos; en tal sentido, Urquiza, Arce y Alanoca (2018), afirman que las cepas de *E. coli* productoras de BLEE presentan mayor probabilidad de adquirir resistencia a las quinolonas, en comparación con las cepas no productoras de BLEE. Por su parte, Saavedra (2019) señala en su trabajo de investigación que, el 93,3 % de las cepas de ECUP productoras de BLEE fueron resistentes a la ciprofloxacina.

La resistencia a los betalactámicos está relacionada no solo con la producción de betalactamasas sino también con la alteración estructural de las porinas; es decir, de los canales hidrófilos necesarios para que los antibióticos entren a la célula bacteriana, como es el caso particular de los antimicrobianos de la familia de las quinolonas; por tanto se encuentra estrechamente relacionado con el aumento del nivel de resistencia de las quinolonas y a las fluoroquinolonas (Lepe y Martínez, 2022).

En la presente investigación la resistencia de ECUP a las fluoroquinolonas supera el 20%, además un porcentaje importante está asociado a la producción de BLEE; en consecuencia, las quinolonas no brindan confianza ni éxito terapéutico en ITU.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

El presente estudio aporta datos significativos sobre la prevalencia de ECUP resistentes a las fluoroquinolonas en el ámbito local, lo que permite la actualización del tratamiento empírico para el control de ITU causadas por *E. coli*. De igual forma, proporciona información importante acerca de los patrones de resistencia a las quinolonas asociada a la producción de betalactamasas que presentaron las cepas de ECUP identificadas en el Laboratorio del Centro Clínico de la ciudad de Mérida, durante el periodo comprendido entre los años 2020-2022.

A través de los resultados obtenidos se concluye lo siguiente:

1. La prevalencia de ECUP-RF fue elevada entre los años 2020-2022; observándose el porcentaje más alto (71,0 %) para el año 2022.
2. Las cepas de *Escherichia coli* uropatógenas con mayor tasa de resistencia a las fluoroquinolonas se encontraron en el grupo etario mayor de 60 años. No hubo asociación entre la resistencia a fluoroquinolonas y edad.
3. Los porcentajes más elevados de ECUP resistentes a las fluoroquinolonas (76,8 %) se identificaron en el sexo femenino. No hubo asociación entre la resistencia a fluoroquinolonas y sexo.

4. Con respecto a la procedencia de las cepas ECUP que fueron resistentes a las fluoroquinolonas, el 93,8 % de ellas provenían de pacientes comunitarios.
5. Hubo asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre las cepas de *Escherichia coli* resistentes a las fluoroquinolonas y la producción de betalactamasas de espectro extendido; puesto que el 60,3 % presentó el fenotipo RF+BLEE.
6. El 3,1 % de las cepas de ECUP resistentes a las fluoroquinolonas se asociaron a la síntesis de carbapenemasas tipo KPC.

www.bdigital.ula.ve

Recomendaciones

Tomando en cuenta los resultados obtenidos en esta investigación, se consideran las siguientes recomendaciones:

- En casos de sintomatología clínica de infección urinaria se indique la realización de un urocultivo, antes de instaurar alguna terapia antimicrobiana para su tratamiento.
- Evitar el uso de las fluoroquinolonas como tratamiento empírico para el control de ITU causadas por ECUP.
- Continuar realizando estudios epidemiológicos dirigidos al seguimiento de los mecanismos de resistencia relacionados con ECUP a nivel local y regional.
- Implementar programas de vigilancia y control epidemiológico de la resistencia antimicrobiana ante el aumento de cepas ECUP-RF.
- Informar a la comunidad sobre las consecuencias de la automedicación y promocionar el uso adecuado de los antimicrobianos frente a cualquier infección, particularmente las del tracto urinario.
- Difundir los hallazgos de la presente investigación a nivel académico y profesional, así como, a la comunidad en general, con la finalidad de frenar la multirresistencia bacteriana.

Referencias Bibliohemerográficas

- Alós, J. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *ELSEVIER*, 33 (10): 692-699.
- Altuve, P. (2018). Sensibilidad bacteriana en pacientes con infección urinaria Barquisimeto, Lara. *Revista Venezolana de Salud Pública*, 6 (2), 27-33.
- Ammenti, A., Alberici, I., Brugnara, M., Chimenez, R., Guarino, S., La Maná, A., La Scola, C., Maringini, S., Marra, G., Materassi, M., Morello, G., Nicolini, G., Pennesi, M., Pisanello, L., Pugliese, F., Scozzola, F., Sica, F., Toffolo, A. y Montini, J. (2020). Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. *Acta Paediatrica*, 109 (2): 236-47.
- Bañuelos, A., Pelayo, C., Mendoza, J. (2017). El Ciprofloxacina Historia y su Relación con la Industria Farmacéutica. *AlephZero-Comprendamos*, 82 (1): 12-18.
- Bhattacharjee, M. (2016). *Chemistry of Antibiotics and Related Drugs*. Cham, Suiza: Springer International Publishing.
- Blas, W. y Gerónimo, I. (2018). *Presencia de Escherichia coli multidrogo-resistente en urocultivos asociado al ambiente ambulatorio y hospitalario del Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima en el 2018*. Tesis de grado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica Del Sur, Perú.
- Belloso, W. (2009). Historia de los antibióticos. *Revista del Hospital Italiano de Buenos Aires*, 29 (2): 102-111.
- 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.

- Camacho-Silvas, L., Portillo-Gallo, J., Rivera-Cisneros, A., Sánchez-González, J., Franco-Santillán, R., Duque-Rodríguez, J., Ishida-Gutiérrez, C. y Velo-Méndez, G. (2021). Multirresistencia, resistencia extendida y panresistencia a antibacterianos en el norte de México. *Cirugía y cirujanos*, 89 (4), 426-434.
- Campos, A., Martínez, M. y Mendoza, N. (2008). Quinolonas. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 51(4), 173-177.
- Carmona-Cartaya, Y., Hidalgo-Benito, M., Borges-Mateus, L., Pereda-Novales, N., González-Molina, M. y Quiñones-Pérez, D. (2022). Community-Acquired Uropathogenic *Escherichia coli*, Antimicrobial Susceptibility, and Extended-Spectrum Beta-Lactamase Detection. *MEDICC Review*, 24, (2): 20-25.
- Carriel, G. y Ortiz, J. (2021). Prevalencia de infección del tracto urinario y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en enterobacterias. *Vive Revista de Salud*, 4 (11).
- Chávez-Jacobo, V., Ramírez-Díaz, M., Silva-Sánchez, J. y Cervantes, C. (2015). Resistencia Bacteriana a Quinolonas: determinantes Codificados en Plásmidos. *Revista de Educación Bioquímica*, 34 (1).
- Celis, Y., Rubio, V. y Camacho, M. (2017). Perspectiva histórica del origen evolutivo de la resistencia a antibióticos. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 19 (2), 105-107.
- Delgado, P. (2019). Infecciones Urinarias. *ELSEVIER*, Disponible en: <https://static.elsevier.es/nefro/monografias/pdfs/nefrologia-dia-255.pdf>.
- Echevarría-Zarate, J., Sarmiento, E. y Osorio-Plenge, F. (2006). Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta Médica Peruana*, 23 (1): 26-31.
- González, A., Terán, E., Duran, A. y Alviárez, M. (2019). Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad. *Revista del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"*, 50 (1 y 2).

- Guevara, A., Machado, S. y Manrique, E. (2011). Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: epidemiología, resistencia a los antimicrobianos y opciones terapéuticas, 39 (2):
- Jiménez-Pearson, M., Galas, M., Corso, A., Hormazábal, J., Duarte, C., Salgado, N., Ramón-Pardo, P. y Melano, R. (2019). Consenso latinoamericano para definir, categorizar y notificar patógenos multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes. *Revista Panamericana de Salud Pública*; 43 (65):1-8.
- Kwok, M., McGeorge, S., Mayer-Coverdale, J., Graves, B., Paterson, D. L., Harris, P. N. A., Esler, R., Dowling, C., Britton, S., y Roberts, M. J. (2022). Guideline of guidelines: management of recurrent urinary tract infections in women. *BJU International*, 130 (S3):11–22. <https://doi.org/10.1111/bju.15756>.
- Lepe, J. y Martínez-Martínez, L. (2022). Mecanismos de resistencia en bacterias Gramnegativas. *Medicina Intensiva*, 46, 392-402.
- Lopardo, H. (2013). Urocultivo, Procesamiento, Criterios de interpretación e informe. *Laboratorios Britania*, 3: 4-20.
- López, J. y Campuzano, M. (2013). El urocultivo: prueba ineludible para el diagnóstico específico de la infección del tracto urinario y el uso racional de los antibióticos. *Medicina y Laboratorio*; 19 (5-6): 211-242.
- Losada, I., Barbeito, G., García-Garrote, F., Fernández-Pérez, B., Malvar, A. y Hervada, X. (2020). Estudio de sensibilidad de Escherichia coli productores de infecciones del tracto urinario comunitarios en Galicia. *Atón Primaria*, 52 (7):462-468.
- Lozano, J. (2003). Infecciones del tracto urinario, *ELSEVIER*, 22 (11), 96-100.
- Luna-Pineda, V., Ochoa, S., Cruz-Córdova, A., Cázares-Domínguez, V., Vélez-González, F., Hernández-Castro, R. y Xicohtencatl-Cortes, J. (2018). Infecciones del tracto urinario, inmunidad y vacunación. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 75 (2), 67-78. <https://doi.org/10.24875/bmhim.m18000011>.

- Malekzadegan, Y., Rastegar, E., Moradi, M., Heidari H. y Ebrahim-Saraie, H. (2019) Prevalence of quinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* in a tertiary care hospital in south Iran, *Infection and Drug Resistance*, 12: 1683-1689, DOI:10.2147/IDR.S206966.
- Miranda-Estrada, L., Ruíz-Rosas, M., Molina-López, J., Parra-Rojas, I., González-Villalobos, E. y Castro-Alarcón, N. (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.
- Morales-Espinosa, R., Contreras, I., Duran, A., Olivares, A., Valencia, C., García, Y., y González-Pedraza, A. (2020). Patrones de susceptibilidad antimicrobiana “*in vitro*” de bacterias Gram negativas aisladas de infección de vías urinarias en pacientes ambulatorios de una clínica del sur de la Ciudad de México. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 13 (2), 131-138.
- Murray, P., Rosenthal, K. y Pfaller, M. (2017). *Microbiología Médica*. 9na edición. Barcelona- España: Elsevier Mosby.
- Neugent, M., Hulyalkar, N., Nguyen, V., Zimmern, P. y De Nisco, N. (2020). Advances in Understanding the Human Urinary Microbiome and Its Potential Role in Urinary Tract Infection. *mBio*, 11 (2).
- 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>
- Ordoñez, E. (2015). Sensibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario en la atención primaria de salud. *Comunidad Pascuales*.
- Organización Mundial de la Salud. (2020, octubre 13). Resistencia a los antimicrobianos. Recuperado de: <https://www.who.int/es/new-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

- Organización Panamericana de la Salud. (2021, marzo 03). Resistencia a los antimicrobianos. Recuperado de: <https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2021-resistencia-antimicrobiana-pone-en-riesgo-salud-mundial>
- Orrego-Marin, C., Henao-Mejia, C. y Cardona-Arias, J. (2014). Prevalencia de infección urinaria, uropátogenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. *Acta Médica Colombiana*, 39 (4), 352-358.
- Panamá, T. y Gallegos, J. (2021). Resistencia antimicrobiana en *Escherichia coli* aislada de urocultivos. *Revista de Investigación en Salud*, 4 (12), 521 - 533.
- Piñeiro, R., Cilleruelo, M., Ares, J., Baquero-Artigao, F., Silva, J., Velasco, R., Martinez, L., Carazo, B., Conejo, A. y Calvo, C. (2019). Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. *Anales de Pediatría*, 90 (6): 329-410.
- Quiñonez, D. (2017). Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 69 (3), 2-12.
- Ramírez, F., Exenia, A., Alconcher, L., Coccia, P., García, L., Suarez, A., Martin, S., Caminiti, A. y Santiago, A. (2022). Guía para el diagnóstico, estudio y tratamiento de la infección urinaria: actualización 2022. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 120 (5), 69-87.
- Rodríguez- Martínez, J. (2005). Mecanismos de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos. *ELSEVIER*, 23 (1), 25-31.
- Romero, R. y Landín, M. (2012). Actualidad en infecciones quirúrgicas. *Revista Archivo Medico de Camagüey*, 16 (4); 501-513.
- Saavedra, R. (2019). Diferencias epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de *Escherichia coli* productora y no productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en infecciones del tracto urinario. (Trabajo de Investigación). Universidad Católica de Santa María, Arequipa.

- Schmiemann, G., Kniehl, E., Gebhardt, K., Matejczyk, M. y Hummers, E. (2010). The diagnosis of urinary tract infection: a systematic review. *Dtsch Arzteb Int*; 107:361-367.
- Sharma, P., Jain, A., Jain, S., Pahwa, R., & Yar, M. S. (2010). Ciprofloxacin: review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 67(3), 247-253.
- Tan, C. y Chlebicki, M. (2016). Urinary tract infections in adults. *Singapore Med J*, 57 (9):485-90. doi: 10.11622/smedj.2016153.
- Urquiza, G., Arce, J. y Alanoca, G. (2018). Resistencia bacteriana por betalactamasas de espectro extendido: un problema creciente. *Revista Médica La Paz*, 24 (2).
- Valdevenito, J. y Álvarez, D. (2018). Infección urinaria recurrente en la mujer. *Revista Médica Clínica Las Condes*; 29 (2): 222-231.
- Velasco, J., Araque, M., Araujo, E., Longa, A., Nieves, B., Ramírez, A., Sánchez, K. y Velazco, E. (2008). *Manual práctico de bacteriología clínica*. Venezuela: Editorial Venezolana C. A.
- Vidoni, G., Pizarro, N. y Giai, M. (2020). Resistencia a ciprofloxacina en infecciones urinarias por *Escherichia coli*. *Revista Higiene y Sanidad Ambiental*, 20 (1). 1829-1834.
- Villarroel, M. y Uriona, X. (2016). Resistencia a quinolonas en aislados clínicos de *Escherichia coli* uropatógena en pacientes hospitalizados y ambulatorios procesados en el Laboratorio Clínico Central de la Ciudad de Cochabamba. *Revista de Investigación e Información en Salud*, 11 (26)
- Zboromyrska, Y., De Cueto, M., Alonso-Tarrés, C. y Sánchez-Hellín, V. (2019). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. España: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). 28-53.

ANEXOS

Anexo 1

Instrumento de recolección de datos



**PREVALENCIA DE *Escherichia coli*
UROPATÓGENA RESISTENTE A LAS
FLUOROQUINOLONAS EN UN LABORATORIO
PRIVADO EN MÉRIDA-VENEZUELA, PERIODO
2020-2022.**



Nº paciente: _____ (Nº registro laboratorio _____) AÑO: _____

Datos epidemiológicos

Nombre y Apellido:*	Edad (años)	Género	
		M	F

*opcional

Condición clínica	SI	NO
Hospitalizado		
Ambulatorio		

Resultados de prueba de difusión del disco

Antibiótico	S	R	I
Ciprofloxacina			
Levofloxacina			
Lomefloxacina			

BLEE	KPC
Observación:	

www.bdigital.ula.ve