

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA DE  
PRIMER GRADO EN MICROBIOLOGÍA**

**INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL, PEDRO KOURI**



*Escherichia coli* uropatógena de la comunidad,  
susceptibilidad antimicrobiana y detección de  
Betalactamasas de Espectro Extendido. Isla de la  
Juventud, 2018

**Autora:** Dra. Mercedes Hidalgo Benito.

**Tutores:** Dra. Dianelys Quiñones Pérez, DrC.

Dra. Yenisel Carmona Cartaya, MsC.

**La Habana, 2018**

**Departamento Bacteriología-Micología  
Laboratorio Nacional de Referencia de IAAS**

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA DE  
PRIMER GRADO EN MICROBIOLOGÍA  
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL, PEDRO KOURI



*Escherichia coli* uropatógena de la comunidad,  
susceptibilidad antimicrobiana y detección de  
Betalactamasas de Espectro Extendido. Isla de la  
Juventud, 2018

**Autora:** Dra. Mercedes Hidalgo Benito.

**Tutores:** Dra. Dianelys Quiñones Pérez.

Dra. Yenisel Carmona Cartaya.

La Habana, 2018

Departamento Bacteriología-Micología  
Laboratorio Nacional de Referencia de IAAS



## **DEDICATORIA**

---

*Esta tesis se la dedico a Dios por darme la oportunidad de vivir, quien supo guiarme por el buen camino durante el transcurso de mi vida, quien me dio la fortaleza para seguir adelante a pesar de las adversidades y no desmayar en los problemas que se presentaban, por estar conmigo en cada pasito que he dado en mi vida, por iluminar mi mente y mi corazón, por esas alegrías y darme el regalo de conocer a personas tan maravillosas durante todo este período.*

*Con mucho cariño y gratitud a mis padres que sin dudarlo se sacrificaron día a día por mi futuro y que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por los buenos valores que me inculcaron, motivarme, apoyarme, corregirme y por el amor que me dan, por las enseñanzas a aprender a luchar y siempre en compañía de una sonrisa. En especial a ti mamá que eres una mujer ejemplar, por la confianza que depositaste en mí, que con tu sabiduría me enseñaste a ser una persona buena, a luchar por mis metas y que siempre estaría contigo a pesar de las adversidades, por tu paciencia y por tu amor. A mi querido papá que a pesar de todos sus problemas de enfermedad siempre me guió, me motivó y me daba las fuerzas necesarias para continuar mis estudios y me decía sigue adelante hasta el final mi niña y culmina tu sueño. Gracias a ustedes por todo siempre los llevare en mi corazón papá y mamá.*

*A mi pequeña hija que supo comprender el sacrificio y el motivo por el cual he estado lejos de ella durante tres años, que a pesar de esta separación me siento muy orgullosa de ella por ser una estudiante maravillosa en su escuela teniendo innumerables reconocimientos por sus profesores en todo este tiempo por ser una alumna excelente académicamente dándole el ejemplo a todos sus compañeros de aula.*

## **AGRADECIMIENTOS**

---

*Agradezco primeramente a Dios, por ser un Padre Celestial amoroso que ha confiado invariablemente en mí, y a lo largo de mi carrera.*

*Mi agradecimiento muy particular a mi profe Doctora Dianelys Quiñones Pérez, es usted un ejemplo de trabajo, de constancia, de esfuerzo y de amor por el conocimiento. Gracias por su dedicación desinteresada en esta investigación y su apertura conmigo, reconozco inmensamente su paciencia, su apoyo y su amistad.*

*Agradezco también a mi profe Doctora Yenisel Carmona Cartaya por su amabilidad, su paciencia, sus consejos y su capacidad de orientar mis objetivos, muchas gracias por el tiempo invertido y por compartir conmigo sus conocimientos y experiencia.*

*A la licenciada en Microbiología del laboratorio de IAAS del IPK Niurka por su paciencia y gran ayuda durante el trabajo de procesamiento de las muestras en el laboratorio.*

*A mis amados padres y mi adorable hija por la infinita paciencia, apoyo y abnegación. Gracias por sus esfuerzos para darme lo mejor, cada día lo he tenido. Cada letra de este trabajo es para ustedes, recuerden que los amo, y que las familias son eternas.*

*A mi novio y su bella familia por siempre darme el apoyo necesario para seguir adelante durante todo el tiempo de la residencia mientras yo estuve lejos de mi hija y mis padres.*

*A mis amigas de la especialidad Nancy, Yulaisky y Yeni por estar siempre conmigo en todos los momentos durante estos 3 años.*

*A mi profe Doctor Delfín Álvarez y la Licenciada en Microbiología Clínica Julia Zayas por su colaboración y ayuda para el desarrollo de mi trabajo en el Municipio Especial Isla de la Juventud.*

*A la compañera Técnica en Microbiología Clínica Yanet Flores del laboratorio de urocultivos del CHEM un sincero sentimiento de gratitud por su gran apoyo y ayuda desinteresada en el Período de la recolección de muestras en el Municipio Especial Isla de la Juventud.*

## **AGRADECIMIENTOS**

---

*A mis compañeras de estudio de mi carrera Dra Yamara y Dra Dunia por su gran ayuda en el proceso de coordinación en el CHEM de la Isla de la Juventud para la realización de este estudio.*

*En fin, a todas aquellas personas que directa o indirectamente me dieron su apoyo incondicional.*

La infección del tracto urinario es un proceso inflamatorio determinado por la invasión y multiplicación de cualquier microorganismo desde la uretra hasta el riñón. Constituye una de las patologías infecciosas más frecuentes en la comunidad y en el ámbito hospitalario donde *Escherichia coli* ocupa un lugar primordial.

Con el objetivo de aportar evidencias científicas sobre la resistencia antimicrobiana de *E. coli* uropatógena en la comunidad en el Municipio Especial Isla de la Juventud, en el período de mayo 2017- julio 2018 se desarrolló un estudio descriptivo de corte transversal en el Laboratorio Nacional de Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”(LNR-IAAS/IPK), que incluyó 153 aislados procedentes del CHEM (Centro de Higiene, Epidemiología y Microbiología). Para ello se procedió a la confirmación de especie mediante el sistema API 20 E y posteriormente se determinó la susceptibilidad a 9 antimicrobianos. Además, se detectó la producción de BLEE acorde al protocolo WHONET y CLSI. Predominó la resistencia en betalactámicos para ampicilina, seguida de cefazolina y ampicilina/sulbactam (69.3%,39.9% y 30.7%, respectivamente). Entre los no betalactámicos prevaleció la resistencia de *E. coli* para ácido nalidíxico (67.3%), ciprofloxacina (49.7%) y trimetoprim-sulfametoxazol (44.4%). El 99.3% fue sensible a la nitrofurantoína, fosfomicina y colistina. Esta última se evaluó como predicción de la resistencia transferible a dicho antibiótico en la comunidad. El 49.2 % de los aislados produjeron BLEE. La resistencia elevada a diferentes familias de antimicrobianos en aislados de *E. coli* causantes de ITU deja muy pocas opciones válidas para tratar las mismas lo que unido a la producción elevada de BLEE resalta la necesidad de la realización de un urocultivo con antibiograma para evitar el uso empírico de antibióticos en el tratamiento de esta entidad clínica.

ITU: Infección del tracto urinario

ECUP: *Escherichia coli* uropatógena

BLEE: Betalactamasas de espectro extendido

CIM: Concentración inhibitoria mínima

CLSI, siglas en inglés: Comité Internacional de Estandarización de Laboratorio Clínico

IAAS: Infecciones asociadas a la atención sanitaria.

LNRM/IPK: Laboratorio Nacional de Referencia de Microbiología/ Instituto “Pedro Kouri”

(LNR-IAAS)-IPK Laboratorio Nacional de Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”

MINSAP: Ministerio de Salud Pública.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

UCI: Unidades de Cuidados Intensivos.

CHEM: Centro de Higiene Epidemiología y Microbiología

OPS: Organización Panamericana de la Salud

<b>ÍNDICE</b>	<b>Pág</b>
I.INTRODUCCIÓN.....	1
II.OBJETIVOS.....	4
III. MARCO TEÓRICO.....	5
III.1. Historia de <i>E. coli</i> .....	5
III.2 .Taxonomía y clasificación.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
III.3. _____ Género Escherichia.....	<b>¡Error!</b>
<b>Marcador no definido.</b>	
III.4.Estructura antigénica de <i>E. coli</i> .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
III.5. _____ Factores de virulencia de <i>E. coli</i> uropatógena.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
III.6.Patogenia de <i>E.coli</i> uropatógena.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
III.7.Impacto clínico.....	<b>¡Error!</b>
<b>Marcador no definido.</b>	
III.8. Epidemiología.....	<b>¡Error!</b>
<b>Marcador no definido.</b>	
III.9 Resistencia a los antimicrobianos.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

---

III.9.1.Mecanismo de Resistencia de las Bacterias.....¡Error! Marcador no definido.

III.9.2.Resistencia antimicrobiana en *E.coli*.....¡Error! Marcador no definido.

III.9.3.Clasificación de betalactamasas.....¡Error! Marcador no definido.

Betalactamasas de Espectro Ampliado (BLEA).....¡Error! Marcador no definido.

Betalactamasas tipo oxacilinasas.....¡Error! Marcador no definido.

Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE).....¡Error! Marcador no definido.

Betalactamasas tipo carbapenemasas.....¡Error! Marcador no definido.

Betalactamasas plasmídicas tipo AmpC.....¡Error! Marcador no definido.

III.9.4.Resistencia a Quinolonas.....¡Error! Marcador no definido.

III.9.5.Resistencia a Aminoglicósidos.....¡Error! Marcador no definido.

III.9.6.Resistencia a las polimixinas.....¡Error! Marcador no definido.

III.10.	Manejo	clínico	de	la
ITU.....			<b>¡Error!</b>	<b>Marcador no definido.</b>
Tratamiento.....				<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
1. BACTERIURIA ASINTOMÁTICA.....				<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
2. INFECCIONES URINARIAS COMPLICADAS.....				<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
2.1.- CISTITIS AGUDA COMPLICADA.....			<b>¡Error!</b>	<b>Marcador no definido.</b>
2.2.- PIELONEFRITIS AGUDA (PNA) COMPLICADA.....				<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
a) Pielonefritis no complicada leve-moderada:.....				<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
b) Pielonefritis no complicada grave.....				<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
3. INFECCIONES URINARIAS COMPLICADAS.....				<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4. INFECCION URINARIA EN EMBARAZADA.....				<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
4.1.- BACTERIURIA ASINTOMÁTICA:.....				<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

4.2.-			
CISTITIS:.....			¡Error!
<b>Marcador no definido.</b>			
4.3.-Pielonefritis			
aguda.....			¡Error! Marcador
<b>no definido.</b>			
IV.MATERIALES Y MÉTODOS.....			22
IV.1.Diseño	de	la	
investigación.....			¡Error! Marcador no
<b>definido.</b>			
Criterios		de	
inclusión.....			¡Error!
<b>Marcador no definido.</b>			
Criterios		de	
exclusión:.....			¡Error!
<b>Marcador no definido.</b>			
Conservación de los aislados en los Laboratorios de Microbiología del			
CHEM.....			¡E
<b>rror! Marcador no definido.</b>			
Conservación		de	
cepas.....			¡Error! Marcador no
<b>definido.</b>			
_ IV.2			
Procedimientos.....			¡Error!
<b>Marcador no definido.</b>			
1- Confirmación	de	E.	
<i>coli</i> .....			¡Error! Marcador no
<b>definido.</b>			

---

---

2-Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana <i>in vitro</i> .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Método de elución de discos de colistina.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Interpretación de los resultados.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Método de difusión en agar o Bauer-Kirby:.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
Tiras de gradiente de concentración (E-Test):.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
3. Determinación fenotípica de la actividad de las betalactamasas:....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
IV.3 Operacionalización de las variables.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
IV.4. Análisis Estadístico:.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
IV.5.Recolección de la información:.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
IV.6 Aspectos éticos:.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
IV.7.Factibilidad.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
V.RESULTADOS.....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>

VI.DISCUSIÓN.....¡Error!  
**ror! Marcador no definido.**

VII.  
CONCLUSIONES.....¡Error!  
**Marcador no definido.**

VIII.  
RECOMENDACIONES.....¡Error!  
**Marcador no definido.**

IX.  
BIBLIOGRAFÍA.....¡Error!  
**! Marcador no definido.**

### I. INTRODUCCIÓN

La infección urinaria se caracteriza por la colonización, multiplicación e invasión del tracto urinario por agentes bacterianos que habitualmente provienen de la flora intestinal o de la región perineal y ascienden por la uretra hasta alcanzar vejiga, uréteres y riñones.<sup>1</sup> Además es una de las patologías infecciosas más frecuentes en la comunidad y en el ámbito hospitalario.<sup>2</sup> Además, a nivel mundial es una de las principales causas del consumo de antibióticos, con las implicaciones que esto tiene en el costo de la atención.<sup>3</sup>

Se estima que aproximadamente 150 millones de personas sufren infecciones del tracto urinario (ITU) alrededor del mundo.<sup>4</sup> Más del 95% de las ITU son causadas por *Escherichia coli* extraintestinal.<sup>5,6</sup> Dentro de este grupo se encuentran las cepas de *E. coli* productoras de sepsis, meningitis y las uropatógenas.<sup>7</sup>

*E. coli* uropatógena (ECUP) causa entre 70% y 95 % de los casos de ITU de origen comunitario y aproximadamente 50% de origen nosocomial.<sup>8</sup> Este patógeno durante muchos años se sometió a la acción de múltiples antimicrobianos: betalactámicos (con inhibidores o sin ellos), fluoroquinolonas, aminoglucósidos, furanos, entre otros, como terapias efectivas frente a las ITUs.<sup>9</sup> Sin embargo, en la actualidad son pocos los antibióticos efectivos frente a este patógeno por el desarrollo de múltiples mecanismos de resistencia. Por tal motivo la Organización Mundial de la Salud (OMS) recientemente publicó una lista de «patógenos prioritarios» resistentes a los antibióticos sobre la cual hay que incentivar la investigación científica por las escasas o nulas opciones terapéuticas para tratar sus infecciones y *E. coli* se ubica en el primer grupo de bacterias.<sup>10,11</sup> La prevalencia y frecuencia de aislamientos de *E. coli* uropatógena de la comunidad se relaciona con los fallos terapéuticos frente a ampicilina, cefalosporinas, trimetoprim/sulfametoxazol y las quinolonas. La producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) es el mecanismo de resistencia a las betalactámicos más frecuente en esta enterobacteria lo que dificulta la elección de la terapia apropiada.<sup>7,10,11</sup>

Desde el año 2015 se notifica la emergencia de la resistencia transferible a la colistina mediada por el gen *mcr-1* con una amplia diseminación plasmídica en aislamientos de *E. coli* de carne cruda e intrahospitalarias causantes de infecciones en el humano.<sup>12</sup> Ante estos hallazgos, la OPS/OMS recomendó implementar y fortalecer la vigilancia para detectar la presencia de microorganismos portadores de este tipo de resistencia y la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA), propuso que se evalúe la susceptibilidad a este fármaco en aislados comunitarios de *E. coli*, no con fines terapéuticos, sino para la pesquisa del gen *mcr-1*.<sup>13,14</sup>

Esto ha requerido ampliar la vigilancia de la susceptibilidad de Enterobacterias a colistina en diferentes ecosistemas donde se incluye *E. coli* causantes de infecciones urinarias en la comunidad.<sup>12</sup>

En Cuba, se reconoce a *E. coli* como el agente etiológico más frecuente causante de ITU, incluso en las embarazadas donde esta infección es causa importante de parto pretérmino y bajo peso al nacer<sup>9,15,16,17</sup>

El Laboratorio Nacional de Referencia para la Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana de Patógenos causantes de Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (LNR-IAAS), recientemente realizó un estudio sobre *E. coli* uropatógena en La Habana notificando más de 50% de resistencia a betalactámicos, trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolonas en aislados de origen comunitario.<sup>18</sup> Por otro lado, la vigilancia nacional de la resistencia en patógenos Gram negativos que se lleva a cabo dicho laboratorio evidencia elevada resistencia de *E. coli* procedentes de diferentes hospitales del país a múltiples antimicrobianos con marcada producción de BLEE.<sup>19</sup>

Sin embargo, a pesar de estos reportes nacionales que muestran el impacto clínico de *E. coli* extraintestinal, en el Municipio Especial Isla de la Juventud no se han desarrollado estudios sobre este patógeno desde el año 2006 donde se evidenció a *E. coli*, como el germen más frecuente, responsable del 80% de los urocultivos positivos.<sup>15</sup>

Por tanto, debido a la frecuencia de *E. coli* como agente causal de ITUs, la resistencia elevada que presenta a los antibióticos y la escasez de estudios en la Isla de la Juventud que evidencien la situación actual de esta problemática, se propuso el desarrollo esta investigación.

A propósito de esta problemática la autora se plantea las siguientes preguntas científicas. ¿Cómo se comporta la resistencia de *E. coli* uropatógena en la comunidad en la Isla de la Juventud? ¿Circularán aislamientos de *E. coli* causantes de ITU resistentes a colistina en el Municipio Isla de la Juventud? ¿Cuán prevalentes son los aislados productores de BLEE en esta población de *E. coli*?

El presente estudio aportará datos sobre el comportamiento de *E. coli* uropatógena comunitaria en el Municipio Especial Isla de la Juventud, así como brindará información acerca de la susceptibilidad de este patógeno a diferentes antibióticos de uso en la práctica médica y sus determinantes involucrados en la resistencia a los betalactámicos. Esto permitirá evaluar las actuales políticas de usos de antibióticos frente a esta importante infección y buscar alternativas terapéuticas que puedan controlar la infección y mejorar la calidad de vida del paciente con reducción de costos.

**II. OBJETIVOS**

1. Determinar la susceptibilidad antimicrobiana de *E. coli* causantes de infecciones urinarias comunitarias en el Municipio Especial Isla de la Juventud.
2. Describir la susceptibilidad a la colistina en aislamientos comunitarios de *E. coli* como predictor de la resistencia transferible a este antibiótico
3. Determinar la producción fenotípica de betalactamasas de espectro extendido en los aislamientos objetos de estudio.

### **III. MARCO TEÓRICO**

#### **III.1. Historia de *E. coli***

*E. coli*, es quizás el organismo procariota más estudiado por el ser humano. Se trata de una enterobacteria que se encuentra generalmente en los intestinos animales y por ende, en las aguas negras, sin embargo por su carácter ubicuo se puede encontrar en diferentes medios.<sup>20</sup>

Fue descrita por primera vez en 1885 por Theodore von Escherich, bacteriólogo alemán, quien la denominó *Bacterium coli*, que se puede traducir como “bacteria del colon”.<sup>21</sup> Posteriormente la taxonomía le adjudicó el nombre de *Escherichia coli*, en honor a su descubridor.<sup>21</sup>

Fue en 1919 cuando Castellani y Chalmers le dieron su denominación definitiva en homenaje a Escherich. *Escherichia* se convirtió rápidamente en el género típico de la familia de las *Enterobacteriaceae*.<sup>21</sup>

#### **III.2. Taxonomía y clasificación**

*Escherichia* es un género de bacteria que pertenece al:

Dominio: Bacteria,

Filo: Proteobacteria

Clase: Gammaproteobacteria

Orden: Enterobacteriales

Familia: *Enterobacteriaceae*.

Es una bacteria gram negativa, no productora de esporas, anaerobia facultativa.<sup>20</sup> En aquellas especies que forman parte de la microbiota intestinal de los animales de sangre caliente, *Escherichia* provee una porción de vitamina K para el huésped. Algunas de estas especies son patógenas.<sup>22</sup>

El género *Escherichia* agrupa a cinco especies: *E. blattae*, *E. fergusonii*, *E. hermannii*, *E. vulneris* y *E. coli*. Esta última es la de mayor importancia clínica<sup>23</sup>, ya que no solo forma parte de la microbiota habitual del intestino humano sino también, pueden causar padecimientos intestinales y extraintestinales como ITU, septicemias, infección del sitio de herida quirúrgica.<sup>24</sup>

**III.3. Género *Escherichia***

*E. coli* es un bacilo gram negativo, no esporulado, móvil, catalasa positiva, oxidasa negativa, reduce el nitrato a nitrito, fermentador de glucosa y normalmente fermenta la lactosa con producción de gas, produce indol a partir del triptófano, no utiliza el citrato como fuente de carbono. Además es negativa a la reacción de Voges Proskauer, de ureasa y fenilalanina desaminasa.<sup>25</sup>

Como todas las bacterias gram negativas, la cubierta de *E. coli* consta de tres elementos: la membrana citoplasmática, la membrana externa y, entre ambas, un espacio periplásmico constituido por péptidoglucano. Esta última estructura le confiere a la bacteria forma y rigidez, además le permite resistir presiones osmóticas ambientales relativamente elevadas.<sup>20</sup>

*E. coli* es una bacteria mesófila, su temperatura óptima de desarrollo se encuentra entorno a la temperatura corporal de los animales de sangre caliente (35-43 °C).<sup>20</sup>

Por otra parte, el pH puede influir en la proliferación de *E. coli*. Las condiciones óptimas de desarrollo para este parámetro es 7,2. El desarrollo de *E. coli* se detiene a pH extremos (inferiores a 3,8, o superiores a 9,5).<sup>20</sup>

*E. coli* presenta múltiples características y facetas, el conocimiento de las cepas salvajes es aún parcial. Parece, que las facultades de adaptación de esta bacteria son poco comunes, por la adquisición de nuevos genotipos a partir de plásmidos, bacteriófagos, y otros elementos que transmiten su material genético. Además, al ser un microorganismo ubicuo se favorece la aparición de cepas con nuevas propiedades, que incluyen capacidades patógenas no fácilmente reconocibles.<sup>20</sup>

Esta bacteria establece una relación simbiótica con su huésped y tiene una función importante en la promoción de la estabilidad de la microbiota normal intestinal.<sup>26</sup> Según su relación con el huésped se agrupa en cepas comensales, patotipos intestinales y patógenas extraintestinales.<sup>27</sup>

Se trata de un bacilo móvil (flagelos peritricos) o inmóvil, que se presenta aislado o en pares y capaz de fabricar exopolisacárido en algunas ocasiones

que da un aspecto mucoso a la colonia. La colonización es el tracto gastrointestinal y el sitio más común de infección es el tracto urinario.<sup>28</sup>

*E. coli* forma colonias lisas, circulares, convexas con bordes bien diferenciados, brillantes; en caso de pérdida de membrana las colonias son ásperas, planas, irregulares de aspecto granular. Las cepas de mayor motilidad crecen en los medios de cultivo en forma no aislada, y se agrupan en forma abundante de invasión máxima.<sup>29</sup>

#### **III.4. Estructura antigénica de *E. coli***

Los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* poseen cuatro antígenos importantes en su estructura:

Antígeno H: es el antígeno flagelar y es termosensible.<sup>30</sup>

Antígeno K: es el antígeno capsular, compuesto por oligosacáridos o proteínas, puede interferir en la aglutinación del antígeno O.<sup>30</sup>

Antígeno O: es un antígeno somático, constituye la parte más externa del lipopolisacárido de la pared celular, formado por oligosacáridos, es termoestable y diverso entre miembros de la misma especie.<sup>30</sup>

Antígeno F: fimbrias o pili.<sup>30</sup>

#### **III.5. Factores de virulencia de *E. coli* uropatógena**

No todas las cepas de *E. coli* tienen la misma capacidad de infectar las vías urinarias intactas. Los factores bacterianos de virulencia influyen de manera considerable en la probabilidad de que determinada cepa, una vez introducida en la vejiga, provoque una infección urinaria.<sup>31</sup>

Se define como virulencia a la habilidad de un organismo para causar enfermedad en un huésped en particular, en el caso de la ECUP la virulencia que manifiesta es el resultado de la combinación de una o más propiedades especiales o factores de virulencia.<sup>32</sup>

Las cepas de ECUP son un grupo genéticamente heterogéneo que presentan varios factores de virulencia asociados con la colonización y persistencia de las bacterias en el tracto urinario.<sup>32</sup>

Los factores de virulencia presentes en las UPECs son: adhesinas (fimbrias: P,tipo 1,S y F1C,adhesina afimbrial), toxinas (hemolisina, y el factor citotóxico necrotizante), sideróforos (el sistema aerobactina), y serotipos específicos para ciertos antígenos somáticos, capsulares y flagelares (O: K: H) respectivamente, que la distinguen de los otros patógenos intestinales y de las cepas inofensivas presentes en la flora intestinal.<sup>32,33,34</sup>

### **III.6.Patogenia de *E. coli* uropatógena**

La magnitud de la infección abarca desde la uretra hasta riñones, y depende de factores como el tamaño del inóculo, la resistencia del huésped y la virulencia de la cepa infectante. La virulencia proporciona una medida cuantitativa de la patogenicidad o de la probabilidad de producir.<sup>33</sup>

*E. coli* puede causar infecciones intestinales y extra intestinales generalmente graves, tales como infecciones del aparato excretor, vías urinarias, cistitis, uretritis, meningitis, peritonitis, mastitis, septicemia y neumonía.<sup>34</sup>

En un sistema de flujo urinario continuo la adherencia de las bacterias a las células epiteliales es un pre-requisito para la colonización y su persistencia, y constituye el principal mecanismo de virulencia del germen. Sin este mecanismo las bacterias uropatógenas que son electronegativas al igual que el uroepitelio, no podrían adherirse. Existe una clara relación entre la capacidad de adherencia in vitro y la severidad de la infección in vivo.<sup>33</sup>

### **III.7.Impacto clínico**

Las ITU representan un problema clínico de prevalencia elevada, cuya repercusión va más allá del paciente afectado. A nivel poblacional, la presión selectiva de los antibióticos empleados produce cambios en las bacterias patógenas y la flora bacteriana normal, lo que favorece la aparición de bacterias resistentes a los mismos. Las repercusiones clínicas y económicas de la resistencia bacteriana hacen necesario optimizar el manejo de las ITUs, especialmente el uso racional de antibióticos.<sup>35</sup>

El uso inadecuado de antibióticos en las infecciones urinarias y mucho más en la bacteriuria asintomática provoca que *E. coli* adquiera una serie de mecanismos de resistencia antimicrobiana que hoy preocupan al médico de asistencia, tanto en las instituciones hospitalarias, como en la comunidad.<sup>36</sup>

En 1983 una mutación en las betalactamasas tipo SHV-1 dió lugar a la aparición de las hoy conocidas y temidas BLEE, enzimas capaces de inactivar las oximinocefalosporinas(ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y el aztreonam. El desarrollo y diseminación de estas por todo el planeta, crea una alarma epidemiológica y complejiza el tratamiento de algunas infecciones. Tal es el caso de las infecciones urinarias especialmente en pacientes hospitalizados, con sondas prolongadas, multitratados con antibióticos, en particular con cefalosporinas de tercera generación y fluorquinolonas.<sup>37</sup>

Más alarmante es que el fenómeno no se circunscribe al área hospitalaria, la aparición de las BLEE en aislados de *E. coli* comunitaria está en ascenso y complica el manejo de este tipo de infección en la comunidad. La complicación se debe a la multirresistencia, es decir, estas cepas portadoras de BLEE, además de inactivar las cefalosporinas de tercera generación, en ocasiones portan múltiples genes de resistencia frente a otros antibióticos; aminoglucósidos, fluorquinolonas, amoxicilina/clavulánico, lo cual deja al médico de asistencia con escasas posibilidades terapéuticas: fosfomicina, colistina, tigeciclina, cefepime.<sup>38,39</sup>

Como promotores de la aparición de las BLEE comunitarias se implica al uso inadecuado de fluorquinolonas. En Cuba, uno de los grandes problemas actuales, es el uso desmedido del ciprofloxacina, tanto en bacteriurias asintomáticas, como en pacientes portadores de catéter por tiempo prolongado. Esto provoca una presión selectiva que elimina las cepas sensibles y selecciona las resistentes. De esta forma al aparecer la infección en el curso de estos tratamiento profilácticos, la cepa de *E. coli* es multirresistente. Por tal razón los consensos internacionales no recomiendan realizar urocultivos, mucho menos cituria, a pacientes asintomáticos; ancianos, mujeres postmenopáusicas, con sondas permanente, parapléjicos, porque no serían tributarios de tratamiento.<sup>40,41</sup>

### **III.8.Epidemiología**

Las ITU son un problema frecuente en adultos en Atención Primaria, las cuales representan un 10 % de las visitas a las consultas.

Si añadimos las que se autotratan y las que acuden a las urgencias hospitalarias o ambulatorias, el problema de esta patología es aún mayor, lo que conlleva un gran consumo de antibióticos.

La mayoría de las ITU ocurre en mujeres sin enfermedades de base y sin anomalías funcionales o estructurales del tracto urinario, por lo que se consideran ITU no complicadas.<sup>42</sup>

En cambio en el caso de las ITU complicadas existe mayor variabilidad de microorganismos causantes. Existe predominio de enterobacterias 60-75% con *E. coli* como patógeno más frecuente, especialmente si se trata de una primoinfección, aunque se aíslan otras especies bacterianas como *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*, *Serratiaspp* y *enterococcus spp*.<sup>43</sup>

El espectro es más amplio en ITU complicadas que en ITU no complicadas y así mismo las bacterias pueden presentar resistencia antibiótica con mayor probabilidad (especialmente en ITU complicadas relacionadas con el tratamiento). El espectro bacteriano puede variar en el tiempo y de una zona geográfica a otra.<sup>44</sup>

En el año 2007, en Estados Unidos, hubo 8,6 millones de consultas médicas por ITU, el 84% de mujeres. Las mujeres jóvenes que mantienen relaciones sexuales tienen aproximadamente 0,7 episodios de cistitis por año, y según un estudio poblacional, las mujeres postmenopáusicas, 0,07 episodios por año.<sup>42</sup>

El pico de incidencia de ITU no complicada en mujeres se da en las edades de máxima actividad sexual, de los 18 a los 39 años. El factor de riesgo más importante es el haber tenido relaciones sexuales recientes. Otros factores de riesgo son el uso de espermicidas o de diafragma, así como factores genéticos.<sup>42</sup>

### III.9. Resistencia a los antimicrobianos

La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente que se caracteriza por refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico lo cual se debe principalmente al uso indiscriminado e irracional de estos.<sup>45</sup>

En general las bacterias gram negativas tienen alta capacidad de adaptación a cualquier medio debido a la combinación de varios mecanismos de defensa. La principal barrera de resistencia que presentan es su membrana externa (determinado por el número de porinas) o la sobreexpresión de bombas de expulsión activa.<sup>46</sup>

A nivel microbiológico el proceso por el que una bacteria desarrolla un fenotipo de multiresistencia es complejo. La adquisición de resistencias a los antibióticos se puede originar por mecanismos de mutación en genes cromosómicos o por adquisición de genes localizados en estructuras genéticas móviles como plásmidos, transposones e integrones. Este último constituye una vía eficaz para la diseminación de resistencias.<sup>47</sup>

### **III.9.1.Mecanismo de Resistencia de las Bacterias.**

La resistencia bacteriana es la capacidad del microorganismo para crecer en presencia de un antimicrobiano a dosis terapéuticas; se produce cuando el germen modifica la proteína diana y cambia su función o cuando produce enzimas que lo inactivan<sup>47,48</sup>

### **III.9.2.Resistencia antimicrobiana en *E. coli*.**

La resistencia antimicrobiana en *E.coli* es un grave problema de salud pública que se encuentra en aumento.<sup>48</sup> Entre los factores más importantes relacionados con la diseminación de bacterias multiresistentes está el uso inapropiado de antibióticos y la aplicación insuficiente de las medidas de prevención y control. Adicionalmente, las bacterias tienen la capacidad de mutar o generar mecanismos de transferencia de genes de resistencia. La transferencia de este material genético se realiza a través de diversos mecanismos, ejemplo la transformación, conjugación y transducción.<sup>47</sup>

Debido a su gran plasticidad genética *E. coli* es capaz de adquirir con gran facilidad resistencia a los antibióticos. Por ello, este es uno de los microorganismos indicadores del incremento de resistencia a antibióticos.<sup>49</sup>

El incremento en resistencias a los antibióticos utilizados comúnmente para la ITU dificulta su tratamiento, con el aumento de morbimortalidad y costes médicos que ello conlleva, sobre todo en los casos de infecciones urinarias.<sup>49</sup>

Los betalactámicos son una amplia familia de antibióticos bactericidas y uno de los grupos más numerosos y de mayor utilización en clínica. Incluyen las

penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenémicos y la combinación de penicilinas con inhibidores de las betalactamasas.

Diferentes mecanismos se involucran en la resistencia a betalactámicos, entre los que se encuentran: alteración del sitio blanco, es decir, mutaciones en las PBP, disminución de la permeabilidad, bombas de eflujo e inactivación enzimática por betalactamasas, siendo estas últimas de gran importancia en enterobacterias dado que con frecuencia son codificadas por genes localizados en elementos genéticos móviles tales como plásmidos y transposones, lo que permite su rápida distribución, inclusive entre distintas especies bacterianas.<sup>49,50,51</sup>

La producción de betalactamasas es el mecanismo de resistencia antibiótica más frecuente e importante en microorganismos gram negativos como *E. coli*. y las BLEE son el tipo de enzimas más frecuente en enterobacterias.<sup>52</sup>

La importancia que implica la presencia de este mecanismo en aislados clínicos de enterobacterias se debe principalmente a la dificultad que representa el tratamiento antibiótico, ya que además de resistir al efecto de los betalactámicos estos microorganismos tienden a ser resistentes a otros antibióticos como aminoglucósidos o fluoroquinolonas lo cual lleva con frecuencia a fallas terapéuticas que pueden ser fatales.<sup>53</sup>

### III.9.3. Clasificación de betalactamasas

La clasificación que más se utiliza en la actualidad es la propuesta por Bush, Medeiros y Jacoby, en 1995,<sup>54</sup> la cual tiene su fundamento en los sustratos que las enzimas hidrolizan y en la inhibición de su actividad por el ácido clavulánico, EDTA, aztreonam u oxacilina. En esta clasificación se definen 4 grupos:<sup>55</sup>

1. Grupo 1: cefalosporinasas que no son adecuadamente inhibidas por el ác. clavulánico.
2. Grupo 2: penicilinasas, cefalosporinasas y carbapenemasas que generalmente son inhibidas por inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.
3. Grupo 3: metalobetactamasas que hidrolizan penicilinas, cefalosporinas y carbapenems que son inhibidas por EDTA y no por inhibidores estructuralmente relacionados a los betalactámicos.

4. Grupo 4: penicilinasas que no son inhibidas adecuadamente por el ácido clavulánico.<sup>56</sup>

### **Betalactamasas de Espectro ampliado (BLEA)**

Las BLEA hidrolizan las aminopenicilinas y carboxipenicilinas, lo que provoca una resistencia a estos antibióticos. Estas enzimas son de transmisión plasmídica y la hiperproducción de las mismas produce resistencia a otros antibióticos como las cefalosporinas de primera generación, las aciureidopenicilinas y la combinación de antibióticos betalactámicos con inhibidores de betalactamasas.<sup>57</sup>

### **Betalactamasas tipo oxacilinasas.**

Este tipo de enzimas tipo oxacilinasas (OXA) son dependientes de la serina, tienen un espectro de hidrólisis amplio por lo que pueden hidrolizar cefalosporinas de espectro extendido y son resistentes a las penicilinas y cefalosporinas.<sup>57</sup>

### **Betalactamasas de espectro extendido (BLEE)**

Las BLEE son enzimas capaces de hidrolizar las oximinocefalosporinas (cefotaxime, ceftriaxona, ceftazidime, cefuroxime, y cefepime), monobactámicos (aztreonam), pero no a Cefamicinas (Cefoxitin y Cefotetan) ni carbapenémicos (imipenem, ertapenem, doripenem, meropenem) y son inhibidas por el ácido clavulánico y el sulbactam<sup>58</sup> que se codifican en plásmidos y permiten a las bacterias que las producen ser resistentes a la acción de estos antibióticos.<sup>23</sup>

Se producen por mutaciones puntuales en las enzimas de amplio espectro TEM y SHV que confieren resistencia a antibióticos betalactámicos. La localización de las BLEE es plasmídica y se debe a los genes *bla* (TEM, SHV, CTX-M, entre otros). Estos elementos extracromosómicos suelen ser portadores de genes que confieren resistencia a otros grupos de antibióticos, generando bacterias multirresistentes<sup>59</sup> y son transferibles de cepa a cepa entre especies bacterianas.<sup>54</sup>

Estas enzimas constituyen el principal mecanismo de resistencia en enterobacterias.<sup>58</sup> Habitualmente se trata de bacterias gramnegativas y son más frecuentes en *E. coli* y *K.pneumoniae*.<sup>60</sup>

Hay múltiples familias de BLEE, pero las de mayor relevancia clínica por su frecuencia son las de tipo TEM, SHV o CTX-M.<sup>61</sup> Dentro de estas tres la más importante BLEE asociada es la de tipo Cefotaximasa (CTX-M 15) relacionada con bacteremia nosocomial. Las TEM provienen de las clásicas TEM-1 y TEM-2 contenidas en plásmidos, mientras que las SHV tienen origen cromosómico.<sup>20</sup>

Las bacterias productoras de BLEE suelen tener resistencia cruzada con otros grupos de antibióticos como las fluoroquinolonas aminoglucósidos y tetraciclinas.<sup>62</sup>

### **Betalactamasas tipo carbapenemasas**

La producción de carbapenemasas es otro mecanismo de resistencia con gran relevancia clínica y epidemiológica. Las carbapenemasas son enzimas de la familia de las betalactamasas<sup>63</sup> que hidrolizan los antibióticos carbapenémicos (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem)<sup>64</sup> y en general, cefalosporinas, penicilinas y aztreonam.<sup>65</sup>

### **Betalactamasas plasmídicas tipo AmpC**

Las betalactamasas de la clase molecular C de Ambler (grupo 1 de Bush) se caracterizan por su espectro de hidrólisis: degradan a las penicilinas, cefalosporinas de primera y de segunda (incluidas las cefamicinas) y en menor medida, las de tercera generación. Las de cuarta generación (cefepima) y los carbapenémicos se ven poco afectadas por su perfil de inhibición<sup>66</sup> y no se inhibe por ácido clavulánico ni por otros inhibidores similares.

Se han identificado enzimas, a las que se le atribuye mayor mecanismo de resistencia denominadas genéricamente carbapenemasas, pertenecen en su mayoría a 3 clases diferentes, según la clasificación molecular de Ambler.

- a) Clase A, principalmente enzimas del tipo KPC.
- b) Clase B metalolactamasas (MBL) dependientes de zinc, principalmente enzimas del tipo VIM, IMP y NDM.
- c) Clase D o serin-carbapenemasas principalmente OXA-48<sup>67</sup>

#### **III.9.4. Resistencia a Quinolonas**

Las quinolonas son un grupo de antimicrobianos sintéticos de amplio espectro, cuyo objetivo es la síntesis del ADN. Inhiben directamente su replicación al interactuar con dos enzimas; ADN girasa y topoisomerasa IV.<sup>68</sup>

Se conocen múltiples mecanismos de resistencia a quinolonas, algunos mediados por genes cromosómicos y otros por genes plasmídicos. De entre los mecanismos cromosómicos, el más importante corresponde a las alteraciones en las dianas de estos antimicrobianos (las topoisomerasas de clase II: la ADN girasa o topoisomerasa II y la topoisomerasa IV) como consecuencia de mutaciones en los genes *gyrA* y *parC* que codifican las subunidades A citadas enzimas con menor importancia clínica, las mutaciones en *gyrB* y *parE* subunidades B.<sup>69</sup>

En bacterias gramnegativas, inicialmente, una sola mutación en *gyrA* causa un bajo nivel de resistencia a fluoroquinolonas que no siempre sobrepasa el punto de corte aceptado como indicador de resistencia clínica, pero el acúmulo de mutaciones en *gyrA/parC* se traduce en incrementos crecientes del nivel de resistencia.<sup>69</sup>

#### **III.9.5. Resistencia a Aminoglicósidos**

Estos antimicrobianos son agentes bactericidas cuya estructura química consta de un anillo aminociclitol (varía según el antimicrobiano) con dos o más azúcares. El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis de proteínas. Se pueden clasificar en naturales, dentro de las cuales se encuentran la tobramicina, estreptomycin y gentamicina, entre otros; y los semisintéticos, entre los que destaca la amikacina.<sup>70</sup>

En la resistencia a los aminoglucósidos se distinguen tres familias de enzimas, dependiendo del tipo de modificación: N-acetilación, O-nucleotidilación y O-fosforilización. En cada familia hay un amplio número de proteínas codificadas por diferentes genes, que pueden ser tanto cromosómicos como plasmídicos y que con cierta frecuencia forman parte de integrones y transposones.<sup>71</sup>

### **III.9.6 Resistencia a las polimixinas**

La colistina es un antibiótico de la familia de las polimixinas que actúa recíprocamente con la mitad del lipido A del lipopolisacárido bacteriano gram negativo y por consiguiente rompe la integridad de la membrana exterior.<sup>72</sup> La emergencia de resistencia a colistina es preocupante ya que es uno de los últimos (a veces únicos) agentes disponibles para el tratamiento de bacterias gram negativas multidrogosresistentes, como las enterobacteria resistente a carbapenémicos.<sup>73</sup>

Varias investigaciones sugieren el efecto sinérgico de la colistina con otros antibióticos entre ellos rifampicina, carbapenémicos, sulbactam y tigeciclina. Ante la emergencia de resistencia a colistina, es necesario que se evalúe el efecto sinérgico con otros antibióticos.<sup>74</sup>

Es importante resaltar que todos los mecanismos de resistencia a colistina que se conocían hasta el momento estaban mediados por mutaciones cromosómicas. Sin embargo, en 2015 se reportó el primer caso de resistencia a colistina mediada por plásmidos transmisibles *mcr-1*. Esto es bastante preocupante, al implicar la transferencia horizontal de este mecanismo entre bacterias.<sup>75</sup>

En China se describió, por primera vez, en 2015 la resistencia en *Enterobacteriaceae* a colistina por elementos móviles (plásmidos) que codifican el gen *mcr-1*. Hasta la fecha este mecanismo de resistencia, principalmente, en aislados de *E. coli* se reporta en varios países.<sup>76</sup>

En Brasil, en abril de 2016 se informa el primer hallazgo de *E. coli* productor de *mcr-1* en muestras de alimentos y animales. El Centro de Control de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos hace el primer reporte del gen *mcr-1* en aislados de *E. coli* de muestras humanas en junio de 2016.<sup>77</sup>

### **III.10. Manejo clínico de la ITU**

El manejo clínico de las ITU es complejo debido al incremento en la incidencia de infecciones causadas por cepas de *E. coli* que son resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados y productores de biopelículas.<sup>78</sup>

Recientemente, una clona de *E. coli*, O25-ST131, productora de BLEE, multirresistentes y con alta virulencia, emerge a nivel mundial como una causa importante de las ITU adquirida en la comunidad.<sup>78</sup>

## **Tratamiento**

### **1. BACTERIURIA ASINTOMÁTICA.**

Se caracteriza por la existencia de bacterias en el tracto urinario, en un recuento significativo (10<sup>5</sup> UFC/ml) para una muestra de orina correctamente recogida, en una persona asintomática.<sup>79</sup>

Actualmente se recomienda beneficio en el tratamiento y estaría indicado en:

- Embarazadas: ha reducido el riesgo de pielonefritis y la incidencia de bajo peso al nacer.
- En los pacientes que vayan a ser sometidos a una resección prostática u otra intervención urológica que suponga sangrado de la mucosa.<sup>79</sup>

No debe ser tratada en pacientes sondados ya que no ha demostrado eficacia y solamente favorecería la aparición de resistencias<sup>79</sup>

Tratamiento:

El tratamiento de elección es Fosfomicina- trometamol 3g dosis única.

### **2.- INFECCIONES URINARIAS NO COMPLICADAS**

Las IU no complicadas comprenden episodios de cistitis aguda y pielonefritis en personas sanas.

#### **2.1.- CISTITIS AGUDA NO COMPLICADA**

Es la expresión más frecuente de la infección del tracto urinario inferior. Se caracteriza por la aparición del síndrome miccional: disuria + tenesmo + poliaquiuria. Se suele acompañar de hematuria, molestias o dolor suprapúbico y, más raramente, febrícula.<sup>79</sup>

**Tratamiento:**

- a) Elección: Fosfomicina trometamol (monodosis de 3 gramos), que es eficaz incluso en cepas productoras de BLEE.
- b) Alternativas: - Nitrofurantoína
  - Quinolonas, amoxicilina-clavulánico o cefalosporinas de segunda generación.<sup>79</sup>

**2.2.- PIELONEFRITIS AGUDA (PNA) NO COMPLICADA**

Infección del parénquima renal y/o sistema pielocalicial; se caracteriza por presencia de fiebre y escalofríos asociados a dolor y/o puño percusión renal positiva, habitualmente acompañados o precedidos por síndrome miccional y con menor frecuencia náuseas o vómitos.<sup>79</sup>

Tratamiento:

Los antibióticos utilizados en el tratamiento de la pielonefritis deben alcanzar concentraciones elevadas y mantenidas en vía urinaria, tejido renal y en suero, dada la posibilidad de bacteriemia. Es por esto que no está indicado el tratamiento con fosfomicina ni nitrofurantoína.<sup>79</sup>

**a) Pielonefritis no complicada leve-moderada:**

En casos leves puede ser suficiente una pauta oral durante 10-14 días teniendo en cuenta las mismas consideraciones que en las cistitis.<sup>79</sup>

- No se recomienda el uso de cotrimoxazol o amoxicilina-clavulánico hasta confirmar sensibilidad por antibiograma.

- En regiones con tasas elevadas de BLEE (>10%) se recomienda tratamiento empírico con aminoglucósidos o carbapenémicos hasta disponer de antibiograma.<sup>79</sup>

**b) Pielonefritis no complicada grave** (síntomas sistémicos que impidan un tratamiento oral):

En general puede resumirse el abordaje en 3 situaciones:

b.1. PNA sin riesgo de microorganismos resistentes y sin criterios de ingreso: Monodosis de cefalosporinas de 3ª generación o aminoglucósidos IV (intravenoso) y observación durante 24h. Alta con cefalosporinas de 2 o 3ª generación o fluorquinolonas orales hasta completar 10-14 días.

b.2. PNA sin riesgo de microorganismos resistentes y con criterios de ingreso: Cefalosporinas de 3ª generación o aminoglucósidos IV hasta efervescencia seguido de tratamiento oral según antibiograma hasta completar 10-14 días.

b.3. PNA con riesgo de infección por microorganismos resistentes: Carbapenémico (ertapenem si sospecha de BLEE) o aminoglucósido antipseudomónico seguido de tratamiento oral según antibiograma hasta completar 10-14 días.<sup>79</sup>

### **3. INFECCIONES URINARIAS COMPLICADAS**

En este término se incluyen aquellos pacientes con ITU con una mayor probabilidad de complicaciones, es decir, todos los hombres, las mujeres embarazadas, pacientes con anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, catéteres urinarios permanentes, enfermedades renales y/o inmunosupresoras concomitantes.<sup>44</sup>

El tratamiento no puede restringirse al antimicrobiano sino que es fundamental el manejo del factor que determina que la ITU sea complicada, por ejemplo: obstrucción en cualquier lugar del tracto urinario, cuerpo extraño, vaciado de vejiga completo, reflujo vesículo uretral, cirugía reciente, sexo masculino, embarazo, diabetes, inmunosupresión, infecciones nosocomiales, etc.

Generalmente se recomienda el tratamiento durante 7-14 días, pero la duración debe estar relacionada con el tratamiento de la anomalía subyacente. A veces es necesaria una prolongación de hasta 21 días, según la situación clínica.<sup>44</sup>

Por la elevada tasa de resistencia hospitalaria, las quinolonas no se recomiendan como tratamiento empírico, especialmente si el paciente estuvo en tratamiento con ciprofloxacina en los últimos 6 meses. Únicamente se recomiendan las quinolonas como tratamiento empírico en poblaciones con resistencia <10% cuando el paciente no está gravemente enfermo y se plantea iniciar el tratamiento por vía oral en caso de alergia a betalactámicos.<sup>44</sup>

Tampoco se recomienda amoxicilina en monoterapia, amoxicilina/clavulánico, trimetropin o trimetropim/sulfametoxazol para el tratamiento empírico de la ITU complicadas por la elevada tasa de resistencias.<sup>44</sup>

Los pacientes con ITU complicada con síntomas sistémicos que requieran hospitalización deben comenzar con tratamiento vía intravenosa, como por ejemplo:

- Amoxicilina más aminoglucósido .
- Cefalosporina de segunda generación más aminoglucósido.
- Cefalosporina de tercera generación intravenosa.<sup>44</sup>

#### **4.- INFECCION URINARIA EN EMBARAZADA**

Las IU son una de las complicaciones médicas más frecuentes durante la gestación, y su importancia radica en que pueden repercutir tanto en la salud materna como en la evolución del embarazo.<sup>79</sup>

##### **4.1.- BACTERIURIA ASINTOMÁTICA:**

En embarazadas, está indicado el tratamiento de la bacteriuria por la mayor predisposición a padecer enfermedad sintomática.<sup>79</sup>

Tratamiento:

a) Elección: Fosfomicina-trometamol en monodosis de 3g.

b) Alternativas:

- Amoxicilina-clavulánico 500/125 mg/8h
- Cefalexina 250 mg/6h - Cefadroxilo 500 mg/12h
- Cefaclor 500-750 mg/8-12h

Los 3 últimos no están incluidos en la GFT del Hospital.

- Nitrofurantoína (50-100 mg/6-8h), fármaco incluido en la Categoría B de la FDA lo que obliga a su uso prudente durante la gestación.
- Ampicilina no es útil por las elevadas tasas de resistencia.
- Las sulfamidas, tetraciclinas o quinolonas no se aconsejan por su potencial teratogenicidad.<sup>79</sup>

##### **4.2.-CISTITIS:**

El cuadro clínico es el anteriormente descrito en ITU no complicadas.<sup>88</sup>

Tratamiento:

Las pautas recomendadas son las mismas que en el caso de la Bacteriuria Asintomática.<sup>79</sup>

##### **4.3.- PIELONEFRITIS AGUDA:**

Se define como la infección de la vía excretora alta y del parénquima renal de uno o ambos riñones, que suele presentarse durante el 2º-3º trimestre de la gestación y es casi siempre secundaria a una bacteriuria asintomática no diagnosticada o tratada incorrectamente, ocasiona signos y síntomas muy floridos que alteran el estado general de la paciente. Es la indicación más común de hospitalización durante el embarazo.<sup>79</sup>

Tratamiento:

a) Elección: Ceftriaxona o amoxicilina-clavulánico administrados por vía

parenteral hasta 48 horas de apirexia, siempre y cuando no exista sospecha de microorganismos resistentes.

b) Pacientes con riesgo de multirresistencia y/o criterios de gravedad: Piperazilina/tazobactam, Cefepime, Ceftazidimaó Amikacina.

c) Alergia a betalactámicos: Aztreonam (asociado o no a amikacina) junto a vancomicina si se sospecha *Enterococcus spp.*<sup>79</sup>

**IV. MATERIALES Y MÉTODOS****IV.1. Diseño de la investigación**

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el período comprendido entre mayo 2017- julio 2018. El universo de estudio incluyó 160 los aislados de *E. coli* causantes de infecciones urinarias comunitarias procedentes del CHEM de la Isla de la Juventud que fueron remitidos al LNR-IAAS del IPK en el período de estudio señalado.

**Criterios de inclusión:** aislados que llegaron viables, no contaminados y se acompañaron del modelo de recolección de datos del paciente acorde al Sistema de Colecta, Conservación y Transporte de Muestras Microbiológicas para Diagnóstico y Referencia Clínico/Epidemiológico/Microbiológico de Enfermedades Transmisibles (IPK, MINSAP Julio 2008) y que fueron confirmados como *E. coli* en el LNR-IAAS-IPK.

**Criterios de exclusión:** Se excluyeron todos los aislados de *E. coli* que llegaron al LNR-IAAS/IPK sin el modelo de recolección de datos, mal empacados, transporte inadecuado, no viables o contaminadas desde el CHEM, así como todos los aislados que no resultaron *E. coli* al ser procesados en el LNR-IAAS-IPK.

La muestra se conformó con 153 aislados acorde a los criterios de inclusión citados anteriormente.

**Conservación de los aislados en los Laboratorios de Microbiología del CHEM.**

Los aislados se conservaron en cuñas de agar infusión cerebro corazón a temperatura ambiente, para su traslado al IPK.

Una vez recibidos en el LNR-IAAS/IPK (Departamento de Bacteriología-Micología) se registraron y conservaron para su posterior caracterización microbiológica.

**Conservación de cepas**

En el LNR-IAAS/IPK las cepas se conservaron a -70°C en caldo Triptona Soja (CTS) (Biolife, Italia) con glicerol (DIFCO, Alemania) al 15%, hasta su posterior caracterización microbiológica.

### **IV.2.Procedimientos**

#### **1-Confirmación de *E. coli***

Los aislados se sembraron por estrías a placas de Petri (100 x 13 mm) preparadas en agar Mac Conkey (Biolife). Posteriormente las placas se incubaron a 37°C (Incubadora Memmert, Alemania) durante 18-24 horas. Al crecimiento obtenido en agar Mac Conkey se le realizó la tinción de Gram (laboratorios de productos biológicos Finlay, Cuba) para comprobar la pureza del cultivo. También se realizó la prueba de la oxidasa (BDH, Inglaterra). Los aislados se identificaron mediante el sistema API 20 E para enterobacterias (BioMérieux, Francia), siguiendo las instrucciones del fabricante.<sup>80</sup>

#### **2-Determinación de la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro***

Se evaluó la susceptibilidad de los aislamientos frente a los diversos antimicrobianos que se muestran en la tabla 1 acorde a lo establecido por el Instituto de Estandarización de Laboratorio Clínico (*CLSI*, por sus siglas en inglés) de los EE.UU.<sup>81</sup>

Se empleó el método de difusión por disco (Bauer-Kirby), en agar Mueller-Hinton (Oxoid Ltd.), para la mayoría de los antimicrobianos, excepto para la colistina, ampicilina, ampicilina/sulbactam que se le determinó la concentración inhibitoria mínima (CIM) por el método epsilométrico de tiras de gradiente (*E-test*, por sus siglas en inglés) en Agar Mueller Hinton (Oxoid Ltd.). A las cepas que resultaron resistentes a la fosfomicina con el método de difusión por disco (Bauer-Kirby) se le determinó la CIM por el método de E-test (0.064-1024 mg/L).<sup>82</sup>

La resistencia a colistina se corroboró mediante el método de elución en disco acorde a las recomendaciones de la Red Latinoamericana de Vigilancia de la resistencia.<sup>14</sup>

#### **Método de elución de discos de colistina**

Rotular cuatro tubos con 1, 2, 4 ug/ml y control se agregará 10 ml de caldo Müller Hinton ajustado en cationes (CAMHB) en cada uno. Se colocará asepticamente 1 disco de COL al tubo rotulado con “1 ug/ml”, dos discos al tubo “2 ug/ml” y cuatro discos al tubo “4 ug/ml”, permitir que se eluyan los discos por media hora a temperatura ambiente.

Se preparará un inóculo de 3 mL en solución salina estéril (Quimefa, Cuba), ajustando la suspensión bacteriana hasta la densidad óptica (Densimat, bioMérieux, Francia) correspondiente a la escala de 0,5 de la escala de Mac Farland y se procederá a agregar 50 µl del inóculo a cada uno de los cuatro tubos (1, 2, 4 y control) e incubar a 35 – 37°C por 18 – 20 horas.

#### **Interpretación de los resultados**

Las cepas se incluirán en la categoría de sensible(S) con un valor  $\leq 2$  o resistente(R) con valor  $\geq 4$ , teniendo en cuenta los criterios de EUCAST 2017 establecidos para el método de microdilución en caldo para Enterobacterias.<sup>14</sup>

**Cepas controles:** *E. coli* ATCC 25922 y *E. coli* NCTC 13846 (*mcr-1* positiva)

**Tabla 1.** Antimicrobianos estudiados durante las pruebas de susceptibilidad en los aislados de *E. coli*

<b>Antimicrobianos (Siglas)</b>	<b>Contenido del disco o tira de E-Test (µg)</b>
Ampicilina/sulbactam* (AMS)	0.016-256 µg/L
Ampicilina* (AMP)	0.016-256 µg/L
Cefazolina (CFZ)	30 µg
Ácido Nalidíxico (AN)	30 µg
Ciprofloxacina* (CIP)	5 µg
Fosfomicina (FOS)	200 µg
Colistina* (CO)	0.016-256 µg/L
Nitrofurantoína (F)	30 µg
Trimetoprim/sulfametoxazol(SXT)	1.25/23.75 µg

\*Casa comercial: E test- Liofilchem, Italia

Casa comercial: discos-CPM, Italia

**Cepas controles:** *E. coli* ATCC 35218 (para evaluar los discos de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas) y *E. coli* ATCC 25922 (para el resto de los discos).

#### **Método de difusión en agar o Bauer-Kirby:**

Preparación del inóculo

A partir de un cultivo puro de 18 a 24h de crecimiento en agar Mc Conkey, se preparó un inóculo de 3 mL en solución salina estéril (Quimefa, Cuba), se ajustó la suspensión bacteriana hasta alcanzar una densidad óptica (Densimat,

bioMérieux, Francia) correspondiente a la escala de 0,5 de la escala de Mac Farland ( $10^8$ - $10^9$  UFC).

Antes de transcurrir quince minutos del ajuste del inóculo, se introdujo un hisopo estéril dentro de la suspensión bacteriana y se rotó varias veces por las paredes del tubo por encima del nivel del líquido con el fin de eliminar el exceso de inóculo. Las placas preparadas previamente con agar Mueller-Hinton(OxoidLtd.) se sembraron con el hisopo sobre la superficie del medio en tres direcciones, la placa se rotó en un ángulo de  $60^0$  cada vez sin dejar zona libre, con el propósito de obtener un cultivo homogéneo. Luego de cinco minutos se depositaron los discos con la ayuda de una pinza estéril, y se presionaron ligeramente sobre la superficie del agar (máximo seis discos por placa). Las placas se incubaron a  $37^0\text{C}$  durante 18-24 horas, se colocaron en grupos de cuatro y de forma invertida. Al día siguiente se midieron los halos de inhibición del crecimiento alrededor de cada disco, y se evaluaron las categorías de sensible(S), resistente(R) e intermedio (I), según los parámetros establecidos para el método de difusión por disco para *E. coli* según las normas del CLSI, 2017.

### **Tiras de gradiente de concentración (E-Test):**

Para la preparación del inóculo se procedió de la misma forma que para el método de difusión por disco. Las tiras de *E-test* se mantuvieron treinta minutos a temperatura ambiente antes de su uso y se colocaron sobre la superficie del medio previamente inoculado. La concentración mínima inhibitoria (CIM) del antibiótico se determinó por el punto de corte donde la elipse de inhibición del crecimiento interceptó la escala de la tira de E-test (De acuerdo a las instrucciones del fabricante). Debido a que esta prueba corresponde a un gradiente de antimicrobianos continuo, se puede obtener valores de CIM que se encuentran entre dos diluciones, seleccionándose como valor final el valor mayor. Las cepas se incluyeron en la categoría de sensible(S), resistente(R) e intermedio (I), teniendo en cuenta los parámetros establecidos para el método de microdilución en caldo para *E. coli* según las normas del CLSI, 2017 excepto para la colistina que se siguieron las recomendaciones del protocolo de la red de WHONET de Argentina en los aislamientos comunitarios.<sup>13</sup>

Cepas controles: *E. coli* ATCC 35218 (para evaluar los discos de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas) y *E. coli* ATCC 25922 (para el resto de los discos)

### **3. Determinación fenotípica de la actividad de las betalactamasas:**

Detección de BLEE en aislamientos comunitarios: se les realizó a todas las cepas que mostraron sensibilidad disminuida o resistencia a cefazolina acorde a las recomendaciones del protocolo WHONET-2017.<sup>13</sup>

La producción de BLEE se determinó mediante el método de disco combinado con discos convencionales de cefotaxima (30 µg) y cefotaxima/ácido clavulánico (30/10 µg).<sup>81</sup>

Interpretación:

Cepa productora de BLEE: Cuando el halo de inhibición fue  $\geq 5$  mm en el diámetro para cefotaxima/ácido clavulánico contra su zona de inhibición cuando se examina la cefotaxima sola (sin el inhibidor).

Cepas no productoras: donde la diferencia de los halos de inhibición no fue mayor  $\geq 5$  mm.

Cepa control positivo: *K. pneumoniae*K6 (ATCC700603)

Cepa control negativo: *K. pneumoniae* ATCC BAA - 1706 – MHT

### **IV.3. Operacionalización de las variables.**

#### **1. Especies de *E. coli*:** Cualitativa nominal

Definición: Microorganismo (bacteria) aislado con características culturales y bioquímicas correspondientes al género *E. coli* de la familia *Enterobacteriaceae*.

Escala de clasificación: *E. coli*

Medida de resumen: Frecuencia relativa.

#### **2. Servicio médico:** Cualitativa nominal

Definición: Servicio que se ofrece para la prevención, el mantenimiento, o la recuperación de la salud.

Escala de clasificación: Consulta Externa

Medida de resumen: Frecuencia relativa

### **3. Tipo de muestra:** Cualitativa nominal.

Definición: Porción o volumen de cualquier material, incluyendo, entre otros, excreciones, secreciones, sangre y sus componentes, líquidos corporales, tejidos y fluidos tisulares que obtenemos del paciente o portador. Producto patológico. Este término también se conoce como muestra clínica.<sup>93</sup> El tipo de muestra a utilizar será la orina.

Medida de resumen: Frecuencia relativa.

### **4. Categorías clínicas de pruebas de susceptibilidad:** Cualitativa nominal

Definición: Traducción de la respuesta in vitro de un microorganismo a uno o varios antimicrobianos, como factor predictivo de eficacia clínica.<sup>94</sup>

Escala de clasificación:

- Sensible:** Cuando un aislamiento bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad con el éxito terapéutico.
- Intermedio:** Cuando un aislamiento bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a un efecto terapéutico incierto.
- Resistente:** Cuando un aislamiento bacteriano es inhibido in vitro por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad de fracaso terapéutico.

Medida de resumen: Frecuencia relativa.

### **5. Producción de BLEE:** Cualitativa nominal.

Definición: Enzimas que hidrolizan penicilinas, oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y monobactámicos (aztreonam), pero no las cefamicinas (cefoxitina) ni los carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem), y son inhibidas por el ácido clavulánico.<sup>83</sup>

Medida de resumen: Frecuencia relativa.

### **IV.4. Análisis Estadístico:**

Para el procesamiento de la información, se confeccionó una base de datos utilizando el programa Windows 8.1 y Microsoft Office 2013 como procesador de texto a través de la hoja de cálculo Excel. Para el análisis de los datos se utilizaron las medidas estadística descriptivas como las frecuencias y los porcentajes. Los resultados se presentaron en gráficos y tablas de contingencia estadística.

### **IV.5. Recolección de la información:**

A propósito de la investigación, se confeccionó un modelo de recolección de datos, clínicos-epidemiológicos de los aislamientos de *E. coli* necesarios a los efectos de los objetivos del estudio (Anexo I).

### **IV.6. Aspectos éticos:**

La investigación se evaluó por la Comisión Científica Especializada de Microbiología y el Comité de Ética de la Investigación del IPK.

La investigación se realizó en el LNR-IAAS/IPK. Los datos referentes a todas las cepas objeto de estudio se analizaron a partir de la base de datos existente en dicho laboratorio. Se contó siempre con la responsable del Laboratorio donde se lleva a cabo la vigilancia nacional de este patógeno.

Los resultados de la presente investigación aportaron evidencias científicas sobre los patrones de resistencia a los antimicrobianos que más se emplean en la práctica médica diaria para el manejo de las ITUS, así como la prevalencia de los principales mecanismos de resistencia a betalactámicos. Lo cual constituye una herramienta importante para mejorar el manejo empírico de esta afección y así disminuir la incidencia de la misma.

Para la realización de este estudio el laboratorio de microbiología del CHEM cuentan con los recursos materiales así como con el personal técnico y especializado necesario. En esta institución se contó con la aprobación del Jefe de Servicio, máximo responsable del envío de los aislados al IPK.

Por otra parte el LNR-IAAS/IPK es idóneo para la realización de la investigación ya que está climatizado, tiene agua corriente, adecuada iluminación y cuenta con los recursos materiales indispensables para efectuar

el estudio. El investigador principal con la ayuda de los tutores de la tesis es el máximo responsable del desarrollo del estudio en este laboratorio.

La investigación como un todo se terminó una vez que se estudiaron todas las cepas que formen parte del estudio, así como la elaboración del informe final, incluyendo su discusión. La suspensión de la investigación se basará en el cierre del LNR-IAAS del IPK o por enfermedad o incapacidad del investigador principal.

Se realizará la retroalimentación de los resultados del estudio por vía electrónica con informes mensuales al jefe del servicio de microbiología del CHEM. Además se elaborará un informe técnico con los mismos para la Dirección Nacional de Higiene y Epidemiología del MINSAP que será de gran utilidad dentro de la prevención y control de las infecciones del tracto urinario por *E. coli* igualmente estos se presentarán y publicarán de manera conjunta entre los investigadores del LNR-IAAS del IPK y los investigadores involucrados a nivel de los laboratorios antes mencionados en una revista internacional.

Para el trabajo en el laboratorio se tuvieron en cuenta los procedimientos establecidos según el Manual de Operaciones y Procedimientos Diagnósticos (MOPD) del LNR-IAAS. Se trabajó en un Gabinete de Bioseguridad clase II, según establece la Resolución No. 103 del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA), de fecha 8 de octubre de 2002.<sup>84</sup>

*E. coli* está incluido entre los agentes biológicos que afectan al hombre, en el grupo de riesgo II, según establece la Resolución No. 38 del mismo organismo, del 24 de marzo de 2006, por lo que representa riesgo individual moderado y comunitario limitado.<sup>85</sup>

Todos los aislamientos pertenecientes al género *E. coli* se acompañaron de un modelo de recolección de datos diseñado por el IPK-MINSAP para la vigilancia nacional de patógenos donde se registraron los datos personales de cada paciente infectado, y la información clínico-epidemiológica de las infecciones.

La información obtenida del modelo de recolección de datos del paciente se utilizó solo con fines investigativos y se mantendrá la confidencialidad por los investigadores y se conservará el anonimato no siendo revelada, en ningún caso, la identidad del paciente. No se requirió la firma de un consentimiento informado del paciente pues no procede en este tipo de proyecto el cual versa sobre el fortalecimiento de la vigilancia nacional de la resistencia antimicrobiana llevada a cabo en el LNR-IAAS del IPK. El modelo de recolección de datos se archivó en este laboratorio bajo custodia del investigador principal (Dra. Dianelys Quiñones, responsable de la investigación)

También se garantizó la confidencialidad de las cepas en el LNR-IAAS/IPK para lo cual los hospitales de procedencia de las mismas, según notifiquen el CHEM, serán codificados.

Esta investigación forma parte del Proyecto Nacional Fortalecimiento de la Vigilancia Nacional de la Resistencia Antimicrobiana en Patógenos Gram Negativos Causantes de Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria que responde al programa “Determinantes de salud, riesgos y prevención de enfermedades en grupos vulnerables”, el cual fue aprobado por la COMISIÓN CIENTÍFICA ESPECIALIZADA del CIDR del IPK y por la comisión de ética del IPK.

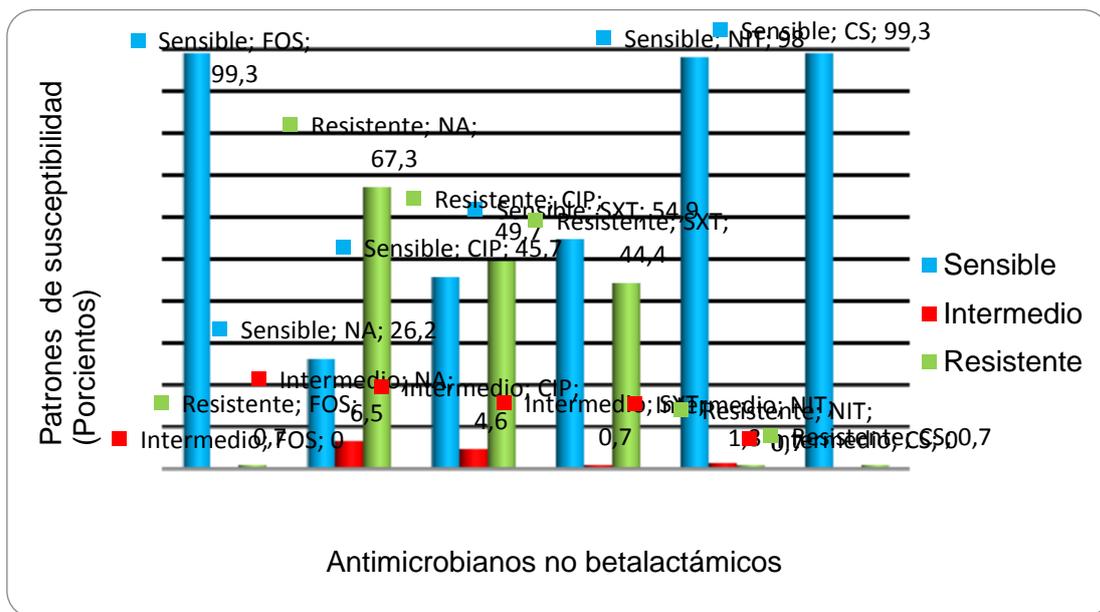
### **IV.7.Factibilidad**

Todos los recursos requeridos para la realización de este trabajo están disponibles en el LN-IAAS/IPK del Departamento de Bacteriología-Micología.

**V.RESULTADOS**

Durante el período de estudio se caracterizaron 153 aislados comunitarios de *E. coli* uropatógena de Isla de la Juventud.

La figura 1 muestra el comportamiento de la susceptibilidad de los aislados objetos de estudio frente a diferentes antimicrobianos no betalactámicos. Como se puede apreciar predominó la resistencia para ácido nalidíxico, ciprofloxacina y trimetoprim/sulfametoxazol (67.3%, 49.7% y 44.4%, respectivamente). Por otra parte, solo 0.7% de los aislados resultaron resistentes tanto para como nitrofurantoína como para fosfomicina. Solo un aislado resultó ser resistente a fosfomicina al emplearse el método de difusión en disco (Bauer-Kirby) y al determinarle CIM por el método de *E-test*, resultó también resistente representando un valor mayor de 384 µg/ml. Además resultó ser resistente a nitrofurantoína, así como a la cefazolina y fue BLEE positivo. Afortunadamente fue sensible a sulfaprim y ciprofloxacina.



**Leyenda:** FOS(fosfomicina), AN(ácido nalidíxico),CIP(ciprofloxacina),SXT(trimetoprim/sulfametoxazol), NIT(nitrofurantoína), CS(colistina)

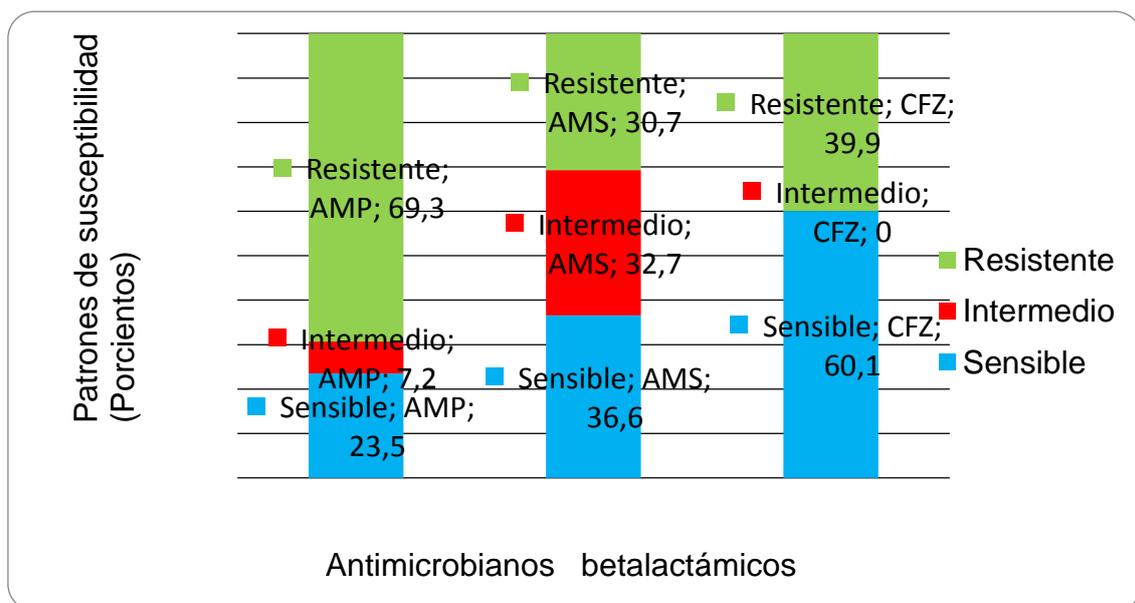
**Figura 1.** Susceptibilidad a antimicrobianos no betalactámicos de *E. coli* uropatógena (n=153) de Isla de la Juventud. IPK, 2018

En relación a la colistina solo un aislado tuvo una concentración inhibitoria mínima (CIM) por tiras de gradiente de concentración de 2.5 µg/ml. El CLSI no

cuenta con puntos de cortes para colistina en enterobacterias pero según EUCAST, 2018 un aislado con una CIM  $\geq 2\mu\text{g/ml}$  es considerado resistente. Esto pone de manifiesto la controversia actual en la interpretación de la susceptibilidad a este antibiótico.

Teniendo en cuenta el criterio de EUCAST este aislado se consideró como resistente y se comprobó dicha resistencia por el método de elución de disco, el cual arrojó una CIM  $> 4\mu\text{g/ml}$ , corroborándose el resultado previamente obtenido.

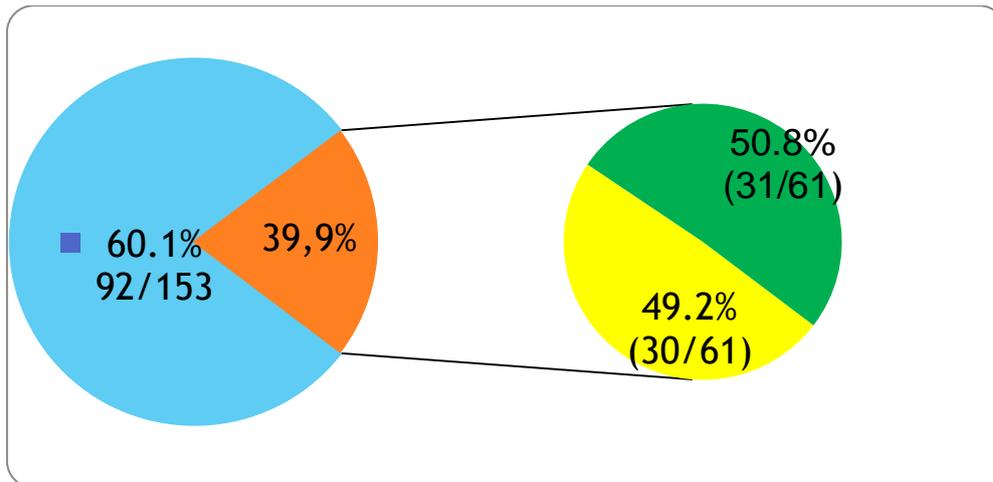
La figura 2 muestra el comportamiento de la susceptibilidad de los aislados estudiados a betalactámicos. En ella se puede apreciar que el mayor porcentaje de resistencia fue para ampicilina (69.3%). No obstante, no es despreciable que 39.9% y 30.7% de los aislados fueron resistentes a cefazolina y ampicilina-sulbactam, respectivamente.



**LEYENDA:** AMPS (Ampicilina/sulbactam), AMP(Ampicilina), CFZ(Cefazolina)

**Figura 2.** Susceptibilidad a antimicrobianos betalactámicos de *E. coli* uropatógena (n=153) de Isla de la Juventud. IPK, 2018

En el presente estudio se usó el disco de cefazolina como predictor de sensibilidad a las cefalosporinas orales como cefalexina, cefaclor y cefuroxima en los aislados comunitarios, además, acorde a las recomendaciones de WHONET, 2017 se determinó la producción de BLEE a todos aquellos que resultaron resistentes. Como se puede observar en la figura 2 se obtuvo un 39.9 % de resistencia para cefazolina donde 49, 2% de estos aislados fue productor de BLEE como se refleja en la figura 3.

**Leyenda:**

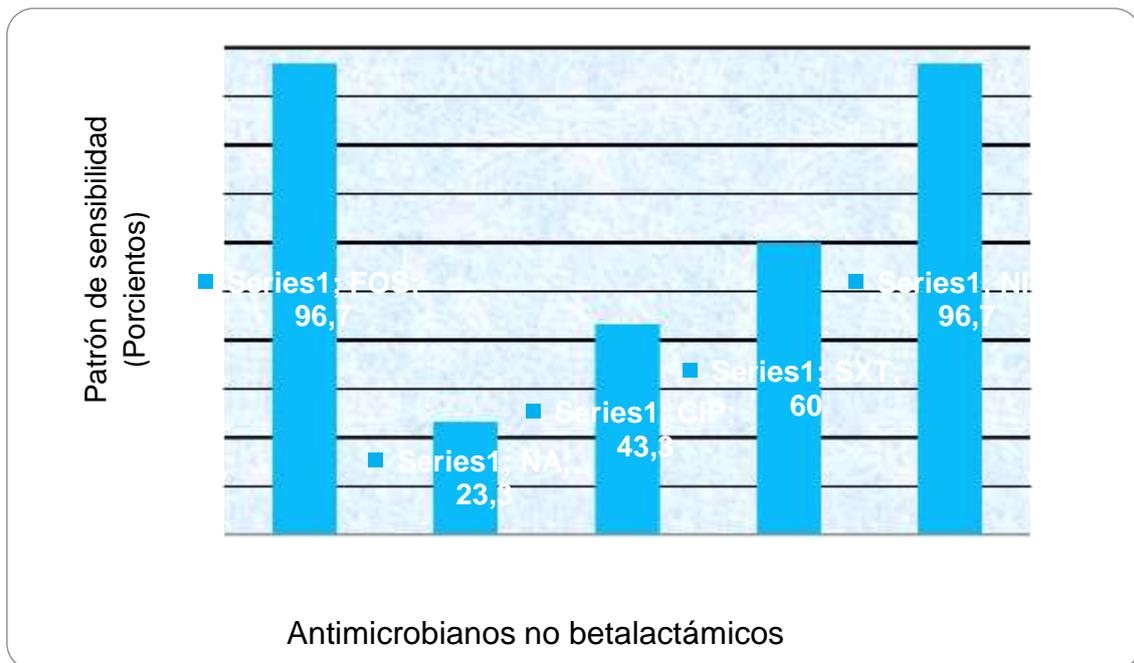
■ Sensibles a CFZ   ■ Resistentes a CFZ   ■ BLEE+   ■ BLEE-

Figura 3. Distribución de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en *E. coli* uropatógena resistente a cefazolina (n= 61) de Isla de la Juventud. IPK, 2018.

En la figura 4 se aprecia la distribución de las pruebas de sensibilidad de *E.coli* uropatógena BLEE positiva a los antimicrobianos no betalactámicos para buscar una posible alternativa de tratamiento en caso de que se trate de ITU por *E. coli* productora de BLEE.

En ella, se aprecia que fosfomicina y nitrofurantoína se mantienen como los antimicrobianos con mejor actividad *in vitro* con 96.7% de aislados susceptibles a ambos antibióticos.

Se puede apreciar además que los aislados de *E.coli* uropatógena tuvieron menores porcentajes de sensibilidad en primer lugar a ácido nalidíxico, seguido de ciprofloxacino y trimetropim-sulfametoxazol con 23.3%, 43.3% y 60%, respectivamente.



**Leyenda:** AZT (Azitromicina), FOS (fosfomicina), NA (ácido nalidíxico), CIP (ciprofloxacino), SXT (sulfametoxazol-trimetropim), NIT (Nitrofurantoína).

**Gráfico 4.** Distribución de la sensibilidad de los aislados BLEE positivos (n=30) a antimicrobianos no betalactámicos. IPK, 2018.

---

---

## **VI. DISCUSIÓN**

Las infecciones urinarias son un motivo importante de consulta médica en la atención primaria favorecido, además, por recurrencias frecuentes debido a los fallos terapéuticos. Las mismas se producen principalmente por bacilos Gram negativos, los cuales poseen una gran plasticidad genética para expresar y adquirir determinantes de resistencia a los antimicrobianos siendo el manejo de esta entidad clínica un desafío para el médico.<sup>86</sup>

El tratamiento antibiótico empírico adecuado requiere de reportes periódicos locales de sensibilidad antibiótica y protocolos de manejo aplicables al contexto geográfico y sociocultural del paciente. La resistencia antibiótica se atribuye al uso irracional e inapropiado de antibióticos, a la falta de programas de vigilancia y control epidemiológico, entre otros factores.<sup>87</sup>

Con el presente estudio se evidencia que en el Municipio especial Isla de la Juventud *E. coli* uropatógena de origen comunitario, es resistente tanto a las quinolonas (ácido nalidíxico) como a fluoroquinolonas (ciprofloxacina). Esto avala que las mismas no deben constituir drogas de elección en el tratamiento empírico de ITUs por este patógeno y reafirma la importancia de contar con los resultados de las pruebas de susceptibilidad para instaurar una política de tratamiento antimicrobiano adecuada.

Las quinolonas son un grupo de antimicrobianos sintéticos de amplio espectro, cuyo blanco de acción es la síntesis del ADN, y se utilizan ampliamente en el tratamiento de las ITUs. Las mismas, son un recurso de suma importancia para países en vías de desarrollo debido a que reducen drásticamente el costo del tratamiento y alcanzan altas concentraciones en el lugar de infección, por lo que se usan con frecuencia en tratamientos empíricos de ITUs.<sup>68,88</sup>

Gómez y colaboradores sugieren que la resistencia a fluoroquinolonas es más alta en países en vías de desarrollo que en los desarrollados, así como que el uso de quinolonas menos activas, como el ácido nalidíxico y la prescripción de bajas dosis de otras más potentes como ciprofloxacina, resulta en selección de mutantes de resistencia.<sup>88</sup>

En Cuba, se conoce que el uso de ciprofloxacina, es inadecuado e indiscriminado no solo por parte del personal de médico sino también como parte de la automedicación de gran parte de la población. Por tanto, este factor puede estar condicionando el porcentaje elevado de resistencia que se detectó a esta familia de antimicrobianos.<sup>89</sup>

Por otra parte, los resultados de la presente investigación corroboran la problemática actual de la resistencia a fluoroquinolonas que tiene lugar en nuestro país donde autores como Suarez y colaboradores en La Habana, 2014, Marrero-Escalona y colaboradores en Holguín, 2015 reportan más 60% de resistencia a las mismas en aislados de *E. coli* uropatógena de la comunidad para ácido nalidixico y más de un 40% de resistencia para ciprofloxacino.<sup>9,90</sup>

En la literatura internacional también son frecuentes los reportes de *E. coli* uropatógena resistente a ciprofloxacina y ácido nalidixico. Esto se evidencia en estudios desarrollados en México, Nicaragua donde se notifican más de 50% de aislados resistente para ambas drogas.<sup>78,91</sup>

Al mismo tiempo, es preocupante la resistencia detectada en los aislados de *E.coli* uropatógena a trimetoprim-sulfametoxazol.

Este fármaco se consideró uno de los antimicrobianos de elección para las ITU no complicadas durante mucho tiempo. No obstante, en los últimos años por la resistencia elevada de los microorganismos responsables de esta patología su uso en la práctica médica es cada vez más restringido.<sup>92</sup>

Las guías terapéuticas norteamericanas y europeas recomiendan evitar el uso empírico del trimetoprim-sulfametoxazol en la ITU por *E. coli* cuando la resistencia de los aislados sea superior al 20% y en España también lo excluyen porque las tasas de resistencia de los patógenos comunitarios a este antibiótico exceden el 30%.<sup>86</sup>

Cuba no está exenta de esta problemática pues en Villa Clara, Holguín, y La Habana se reportan valores de resistencia superiores al 50% de aislados de *E. coli* uropatógena resistentes a este antimicrobiano.<sup>93,90,18</sup>

Los resultados de la presente investigación están en concordancia con la literatura internacional con autores como Mayorga-Marín y colaboradores en Managua, Nicaragua en el 2015 quienes reportan 57.5% de aislados resistentes a trimetropim-sulfametoxazol.<sup>91</sup>

Por otra parte, autores como Zúniga-Moya et al. en Honduras 2016 en un estudio similar y Guamán en Quito Ecuador 2017 incluyen a trimetropim-sulfametoxazol dentro de los antimicrobianos que tuvieron altos porcentajes de aislados de *E.coli* resistentes frente a este antibiótico al representar un 50% y 56.7% de resistencia respectivamente, por lo que no recomiendan utilizarlo como terapia empírica.<sup>94,95</sup>

Los resultados de esta investigación demuestran que las drogas con mejor actividad *in vitro*, por el bajo porcentaje de resistencia obtenida fueron la fosfomicina y la nitrofurantoína. Por tanto, estas drogas deben tenerse en cuenta como terapias empíricas de las ITUs no complicadas de la comunidad.

La fosfomicina, actúa sobre la síntesis de la pared bacteriana y se excreta de forma activa por vía renal donde alcanza concentraciones elevadas. Por tanto, un aspecto interesante de este fármaco es su potencial eficacia en infecciones urinarias por bacterias multirresistentes.<sup>86</sup> Además la misma, se reconoce por presentar tres características fundamentales: pauta posológica en monodosis, adecuado perfil de seguridad y baja resistencia antimicrobiana; características todas que la convierten en un potente candidato para el tratamiento de las ITUs en la embarazada.<sup>96</sup> Sin embargo, desafortunadamente en Cuba la fosfomicina-trometamol no está disponible en el área de salud.

Las tasas de resistencia de los uropatógenos habituales a fosfomicina son bajas, generalmente inferiores 4%. Este antimicrobiano se considera de primera línea en el tratamiento de la infección urinaria baja no complicada para poder reducir el uso empírico de trimetropim-sulfametoxazol y quinolonas por el incremento actual de resistencias en *E. coli* a estos antimicrobianos y evitar el

---

consiguiente desarrollo de resistencias a estos fármacos potencialmente útiles en otras indicaciones.<sup>86</sup>

En cuanto a nitrofurantoína es un profármaco que alteran los ribosomas y otras macromoléculas bacterianas y como resultado, interfiere en la respiración celular, el metabolismo glucídico, la síntesis de proteínas, ADN, ARN y la pared bacteriana, de lo cual deviene la dificultad para el desarrollo de resistencia este antimicrobiano.<sup>86</sup> Es importante mencionar que aunque, es de espectro limitado (activa principalmente frente a *E. coli* y *enterococos*), numerosos estudios informan que la resistencia sostenida de uropatógenos a este fármaco es inferior a 20% e incluso hasta de 10% y en adición, presenta escasos efectos negativos sobre la microbiota intestinal residente, por lo que se puede considerar como una opción para el manejo empírico de las ITUs no complicada.<sup>86,97,98</sup>

Sin embargo, a diferencia de fosfomicina, este fármaco (nitrofurantoína) aumenta el riesgo de hemólisis neonatal durante el tercer trimestre de la gestación por lo que no se recomienda su uso a menos que los beneficios superen a los riesgos. Además, posee una amplia gama de efectos adversos como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia lo que conlleva a baja adherencia al tratamiento<sup>99</sup>

Estudios puntuales en Cuba, en La Habana por Suarez y colaboradores también notifican bajos porcentajes de resistencia en aislados *E. coli* uropatógena en el medio comunitario a nitrofurantoína, así como en Mayabeque por Torres *et al.*, ambos en 2014, al reportar 1.8% y 9.4% respectivamente.<sup>9 y 100</sup>

De manera general, los resultados de la presente investigación corroboran los bajos porcentajes de resistencia a fosfomicina y nitrofurantoína de *E. coli* como patógeno urinario en la comunidad que reportan en Cuba autores como: Suares y colaboradores en La Habana 2014, en Hospital “Hermanos Ameijeiras” (nitrofurantoína 1.8%), Torres y colaboradores en Mayabeque (nitrofurantoína 9.4%). Así como, Borges en un estudio reciente en el LNR-IASS-IPK, 2018(nitrofurantoína 2% y no se detectó resistencia a la fosfomicina siendo esta última efectiva frente al 100% de los aislados).<sup>9,100,18.</sup>

Por otra parte los resultados de este estudio son similares a los que informan en Honduras Zúniga *et al.* (2016) que reportan los más bajos porcentajes de resistencia en ECUP (fosfomicina 15,3% y nitrofurantoína 15 %).<sup>94</sup>

Otros países como México, Perú y Ecuador también reportan menos del 10% de resistencia a ambos fármacos en patógenos urinarios.<sup>101,59,95</sup>

En lo referente a colistina, en la familia *Enterobacteriaceae*, CLSI no dispone de puntos de corte para la misma. No obstante por la emergencia de resistencia transferible en la región, principalmente en aislamientos de ITUs de la comunidad, la red latinoamericana de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos (RelaVRA), propone que se evalué la susceptibilidad a este fármaco en aislados comunitarios de *E. coli*, no con fines terapéuticos pero sí para la pesquisa del gen *mcr-1*<sup>13,14</sup>

Este es un antimicrobiano antiguo que se dejó de utilizar por su toxicidad elevada y la existencia de antimicrobianos de igual eficacia y menor toxicidad. Sin embargo, la emergencia de infecciones por bacterias resistentes a carbapenémicos propició que se retomara el uso de la misma para tratar este tipo de infecciones.<sup>73</sup>

En 2015, se notifica un aislado de *E. coli* portador de un mecanismo transferible de resistencia a colistina, mediado por el gen *mcr-1*. Este nuevo mecanismo constituye en la actualidad una alarma a nivel mundial pues no es exclusivo del ambiente hospitalario mostrando elevada prevalencia en diferentes ecosistemas.<sup>102</sup>

En este estudio solo se encontró un aislado resistente a colistina. Sin embargo, este hallazgo constituye una alerta, si se tiene en cuenta que este es uno de los últimos recursos de los que disponemos para el tratamiento de infecciones graves relacionadas con los cuidados de la salud por bacterias multidrogasresistentes. Por lo que este resultado evidencia la magnitud de la problemática actual de la resistencia para la cual se requiere de acciones globales y urgentes, ya que la circulación de aislados en la comunidad resistentes a este fármaco es alarmante.

---

Teniendo en cuenta que el gen *mcr-1* ya se reporta en varios países de la región de las Américas, y el hallazgo de un aislado resistente a colistina en la presente investigación no se debe descartar la posible circulación de este mecanismo en nuestro país.<sup>102</sup> El hallazgo de microorganismos resistentes a colistina se considera de alto impacto epidemiológico y se relaciona con el abuso y el mal uso de este antibiótico tanto en personas como en animales.<sup>103</sup>

Con respecto a los betalactámicos en la presente investigación se evidenció resistencia elevada para todos los antibióticos de este grupo farmacológico que se evaluaron. En cuanto a ampicilina, varios autores cubanos concuerdan en que es el antimicrobiano para el cual se reportan las tasas de resistencia de *E. coli* uropatógena más elevadas con valores superiores a 70%.<sup>9,90,18</sup>

Por otra parte, la resistencia elevada de los patógenos urinarios frente a ampicilina está ampliamente documentada a nivel internacional donde países como Colombia, México y Argentina reportan tasas de *E. coli* uropatógena resistentes a este antimicrobiano que oscilan entre 54.8% y 70.5%.<sup>104,78,105</sup>

Se conoce que tanto el ácido clavulánico y como el sulbactam son inhibidores de betalactamasas y la combinación de estos con penicilinas potencia la acción de las mismas; ya que ambos inhibidores restablecen la actividad antimicrobiana de los betalactámicos contra bacterias resistentes por producción de betalactamasas plasmídicas.<sup>106</sup>

Sin embargo, por los niveles altos de resistencia de los aislados de *E. coli* uropatógena de la Isla de la Juventud a la combinación de ampicilina con el sulbactam que se detectó no se recomienda como tratamiento empírico en las ITUs no complicadas de la comunidad.

Estos resultados están acorde a lo que plantean en Cuba, Argüez y colaboradores (2015) en Artemisa y más recientemente Borges (2018) en La Habana quienes informan 50.9% y 52% de resistencia a este antimicrobiano, respectivamente.<sup>107 y 18</sup>

Además, están con consonancia con los que reportan autores como Cuba-Pérez en Perú(30.7%) y Zúniga en Honduras (27,1%).<sup>108 y 94</sup>

La cefazolina es una cefalosporina de uso parenteral y muy buen predictor de sensibilidad a las cefalosporinas orales. No obstante, como no tiene presentación oral no se debe informar la sensibilidad a esta droga en las ITUs no complicadas de la comunidad, sino sensibilidad o resistencias a las cefalosporinas orales que estén disponibles en el área de salud.<sup>13</sup>

En la presente investigación se constata resistencia elevada a cefazolina por lo cual no se recomienda el uso de cefalosporinas orales en el tratamiento empírico de las ITUs comunitarias no complicadas.

Estos resultados están en consonancia con la problemática actual de la resistencia de *E. coli* como patógeno urinario a cefalosporinas. En Cuba, autores como Arguez y colaboradores, en Artemisa y Hurtado y colaboradores en el municipio de Caibarién, Villa Clara reportan 29.4% y 48.5% respectivamente, de resistencia a cefazolina en aislados de *E. coli* causante de ITUs en la comunidad<sup>107,93</sup>

Por otra parte, Borges, 2018 en el LNR-IAAS-IPK reporta un 51% de aislados resistentes a este antimicrobiano.

En contraste, en Colombia y Ecuador existen estudios que informan menos de 20% de resistencia a cefazolina por lo que sí recomiendan el uso de cefalosporinas orales en la terapia empírica de las ITUs<sup>109,95</sup>. Esta discrepancia evidencia cómo influye en la política de tratamiento el comportamiento de la resistencia entre diferentes áreas geográficas y ratifica la necesidad de mantener una vigilancia activa de los patrones de resistencia específicos de cada región.

La detección de resistencia a los betalactámicos, a menudo mediada por BLEE, va en aumento a nivel mundial en los últimos años, lo que dificulta el tratamiento de las infecciones por microorganismos que producen estas enzimas. A su vez, los reportes de este mecanismo en la comunidad son cada vez más frecuentes lo cual evidencia la necesidad de pesquisar el mismo, aún cuando se traten de aislados comunitarios.<sup>87</sup>

La detección de BLEE se emplea como un marcador clínico-epidemiológico significativo para la toma de decisiones encaminadas a prevenir y disminuir los índices elevados de morbi-mortalidad por las bacterias que las producen.<sup>107</sup> Es importante conocer la incidencia nacional, local e incluso institucional para ajustar terapias antimicrobianas y tratar de evitar un futuro crecimiento en los rangos de resistencia.<sup>110</sup>

Cada vez más se reporta el hallazgo comunitario de *E. coli* uropatógena productora de BLEE, probablemente debido a que esta bacteria frecuentemente produce infecciones y está ampliamente distribuida en la población, lo que facilita los procesos de recombinación y transferencia de material, por lo que microorganismos como *E. coli* presentan una gran diversidad de patrones de resistencia.<sup>58</sup>

Con los resultados de la presente investigación se evidencia la circulación en la Isla de la Juventud de *E. coli* uropatógena productora de BLEE en aislados de origen comunitario. Este hallazgo representa un aviso para las autoridades de salud ya que este mecanismo inicialmente se limitó al ambiente hospitalario con posterior diseminación a la comunidad y las bacterias que lo producen son generalmente multidrogosresistentes.

Investigaciones previas en Cuba informa sobre la presencia de este mecanismo en aislados de *E. coli* de la comunidad.<sup>9 y 107</sup>

Además, recientemente en una investigación de *E. coli* uropatógena realizada en el LNR-IASS/IPK que incluyó aislados procedentes de varios hospitales de La Habana, se reporta la presencia de este mecanismo en 36% de los aislados procedentes de la comunidad.<sup>18</sup>

A nivel internacional son frecuentes los reportes de BLEE en ITUs de origen comunitario como se evidencia en las investigaciones de Guamán y colaboradores, 2015, en Cuenca, Ecuador (27.4%), Mayorga-Marín y colaboradores, 2015, en Nicaragua (25%) y Galván y colaboradores 2017, en Perú (41%).<sup>111,91,112</sup>

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la higiene de manos en la población general y el personal de salud, la disminución del consumo

inapropiado de antibióticos y la limitación del uso de cefalosporinas, especialmente de tercera generación y de fluoroquinolonas, se encuentran entre las principales medidas a tener en cuenta para la prevención de BLEE. Además, son necesarias otras acciones tales como determinar la amplitud del problema, conocer la distribución geográfica, establecer la asociación con brotes epidémicos, detectar adecuadamente las resistencias en el laboratorio y tomar las medidas habituales para la prevención de las infecciones.<sup>58</sup>

En este estudio se puede apreciar como los aislamientos productores de BLEE presentaron menores porcentajes de sensibilidad a ácido nalidíxico, ciprofloxacina y trimetoprim-sulfametoxazol. Mientras que, nitrofurantoína y fosfomicina, fueron las drogas con mejor actividad *in vitro*. Esto ratifica a estos últimos como los antibióticos más efectivos para la terapia empírica de las ITUs cuando se sospeche que la producción de BLEE sea el mecanismo mediador de la resistencia.

Este es un mecanismo de transmisión plasmídica lo que favorece su fácil diseminación entre una misma especie e incluso entre diferentes géneros bacterianos. Además los plásmidos que transportan estas enzimas pueden portar genes que codifican para la resistencia a otros grupos de antimicrobianos como quinolonas, aminoglucósidos y trimetoprim/sulfametoxazol lo cual reduce el número de antibióticos efectivos para el tratamiento de las infecciones por bacterias que lo produzcan.<sup>38,39</sup>

Estos resultados coinciden con los que reportan en Artemisa, Cuba, Arguez y colaboradores en 2015, quienes notifican 39.3%, 53 % y 60.8% de aislados de *E. coli* productores de BLEE sensibles a ciprofloxacina, ácido nalidíxico y trimetoprim-sulfametoxazol, respectivamente. En cambio, ratifican a nitrofurantoína como la droga con mejor actividad *in vitro* con 94.2% de aislados sensibles.<sup>107</sup>

Por otra parte, en Lima, Perú, en un estudio que incluyó 53 aislados de *E. coli* uropatógena productora de BLEE reportan los menores porcentajes de sensibilidad para ácido nalidíxico (3.8%), ciprofloxacino (5.7%) y trimetoprim/sulfametoxazol(30.2%), mientras que ratifican a nitrofurantoína y

fosfomicina como los antimicrobianos más efectivos con 100% y 73,6% de sensibilidad, respectivamente.<sup>59</sup>

También Palou, J.*et al.* en España recomiendan a fosfomicina-trometamol y nitrofurantoína como tratamiento de elección de la ITU por BLEE en la comunidad (tasas de sensibilidad de *E. coli* del 97% y el 94% respectivamente).<sup>113</sup>

El manejo de las infecciones urinarias de forma ambulatoria es un reto en la prevención y control del comportamiento de la resistencia bacteriana, dado que ante la presencia de ITUs no complicadas es muy frecuente el uso de manejos empíricos. En adición, las fallas en la práctica médica, ya sea, por desconocimiento de los perfiles de sensibilidad antimicrobiana locales, la pobre adherencia a las guías de manejo o el uso irracional de antimicrobianos, se refleja en el incremento de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE en la comunidad, las que con frecuencia son resistentes a múltiples antimicrobianos.

El patrón de susceptibilidad antibiótica a la *E. coli* uropatógena en la Isla de la Juventud es importante para orientar el tratamiento empírico con los antibióticos disponibles en la red de farmacias comunitarias. Se encontró elevada resistencia a ampicilina, ácido nalidíxico, ciprofloxacina y al trimetropim-sulfametoxazol. Este comportamiento de resistencia hace que las ITUs se conviertan en un problema de salud de difícil manejo, al no contar con otros antibióticos de uso comunitario que permitan prescripción de forma empírica como habitualmente se aplica, lo que se atribuye al uso frecuente de estos fármacos sin control periódico de patrones de sensibilidad y resistencia que permitan rotación con protocolos en cada región.

La prevalencia de BLEE demuestra la importancia de la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en bacilos Gram negativos. Además, estos resultados sugieren que se deben emprender acciones urgentes en vista a lograr su contención y así evitar la aparición de brotes epidémicos en el país.

En resumen los resultados de esta investigación son consistentes con reportes previos que muestran una alta resistencia de *E. coli* uropatógena a la mayoría

de los antimicrobianos por lo que se hace necesario optimizar el uso de los mismos. Se considera oportuno, además, monitorear de forma activa los aislamientos de *E. coli* uropatógena tanto en el ambiente hospitalario como en la comunidad, lo cual permitirá conocer la evolución de la resistencia a diferentes antimicrobianos

**VII. CONCLUSIONES**

- ❑ La resistencia elevada a diferentes familias de antimicrobianos en aislados de *E. coli* causantes de ITU deja muy pocas opciones válidas para tratar las mismas y conduce a evitar la terapia empírica en estas infecciones.
- ❑ La fosfomicina y la nitrofurantoína se evidencian como los antimicrobianos de mayor efectividad frente a *E. coli* uropatógena comunitaria en la Isla de la Juventud.
- ❑ Se evidencia una buena susceptibilidad *in vitro* a colistina en aislamientos comunitarios de *E. coli*, no obstante se debe mantener la vigilancia de la misma a este antimicrobiano para la detección precoz de la resistencia transferible a esta droga.
- ❑ La producción elevada de BLEE en *E. coli* causante de ITU en la comunidad, resalta la necesidad de la realización de un urocultivo con antibiograma para evitar el uso empírico de antibióticos en el tratamiento de esta entidad clínica.

**VIII. RECOMENDACIONES**

- Implementar, en la red de laboratorios de microbiología del país la vigilancia fenotípica de Betalactamasas de espectro extendido en aislados de *E. coli* uropatógena de origen comunitario.
- Iniciar la vigilancia de la resistencia transferible a la colistina en aislados comunitarios de *E. coli* para la pesquisa del gen *mcr-1* en Cuba.
- Caracterizar por biología molecular el mecanismo de resistencia a la colistina en el aislado que resultó resistente.

**IX. BIBLIOGRAFÍA**

1. Blanco V, Mayad J, Correa A, Perengueza M, Muñoz J, Motoa G, et al. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido en Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. [Internet]. 2016 [citado 3 Jul 2018];34(9):559-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5061630/>
2. Calle A, Colqui, KA, Rivera DA, Cieza JA. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Med Hered*. [Internet]. 2017 [citado 18 Feb 2018]; 28(3):142-9. Disponible en: <http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/RMH/article/view/3180>
3. Sbiti M, Lahmadi J, Louzi L. Epidemiological profile of uropathogenic enterobacteria producing extended spectrum beta-lactamases. *Pan Afr Med J*. [Internet]. 2017 Sep [cited 2018 Mar 11];13:28:9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29138665>
4. Bitew A, Molalign T, Chanie M. Species distribution and antibiotic susceptibility profile of bacterial uropathogens among patients complaining urinary tract infections. *BMC Infect Dis*. [Internet]. 2017 Sep [citado 2018 Abr 4];17(1):654. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28962545>
5. Fong S, Porto M, Navarro Z, Lopez F, Rodriguez Z. Infección del tracto urinario por uso del catéter vesical en pacientes ingresados en cuidados intensivos. *MEDISAN*. [Internet]. 2014 Nov [citado 20 Jun 2017];18(11). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192014001100006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014001100006)
6. Vimont S, Boyd A, Bleibtreu A, Bens M, Goujo JM, Garry L. et al. The CTX-M-15-producing *Escherichia coli* clone 025b:H4-ST131 has high intestine colonization and urinary tract infection abilities. *PLOS ONE*. [Internet]. 2012 Sep [cited 2017 Apr 2];7:9. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0046547>
7. Pitout JDD. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: a combination of virulence with antibiotic resistance. *Microbiol*. [Internet]. 2012 Jan [cited 2017 Jan 15];3:9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3261549/>
8. Guevara N, Guzmán M, Adele A, Papatzikos J, Rivero N, Oranges C. et al. Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias gramnegativas aisladas de infecciones del tracto urinario en Venezuela: Resultados del estudio SMART 2009-2012. *Rev Chil Infectol*. [Internet]. 2015 Dic [citado 15

- Jul 2017];32(6):639-64. Disponible en:  
[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182015000700005](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000700005)
9. Suárez B, Milián Y, Espinosa F, Hart M, Llanes N, Martínez ML. Susceptibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia de *Escherichia coli* aisladas a partir de urocultivos en un hospital de tercer nivel. *Rev Cub Med.* [Internet]. 2014 Ene-Mar [citado 4 May 2017];53(1):3-13. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232014000100002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232014000100002)
10. Kraker ME, Jarlier V, Monen JC, Heuer OE, Van de Sande N, Grundmann H. The changing epidemiology of bacteraemia in Europe: trends from the European Antimicrobial Resistance Surveillance System. *Clin Microbiol Infect.* [Internet]. 2013 Sep [cited 2018 Jun 2];19(9):860-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23039210>
11. Rottier WC, Ammerlaan HSM, Banten MJM. Effects of con-founders and intermediates on the association of bacteraemia caused by extended-spectrum betalactamase producing Enterobacteriaceae and patient outcome: a meta-analysis. *Jantimicrob Chemother.* [Internet]. 2012 Jun [cited 2018 Feb 20];67(6):1311-20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22396430>
- 12.OMS. Alerta epidemiológica: MCR-1 en Argentina. Emergencia de resistencia plasmídica (transferible) a colistin/polimixina . Febrero, 2016. Sitio web:<http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2016/02/Alerta-epidemiol%C3%B3gica.pdf>
- 13.WHONET 2017. Protocolo de trabajo red WHONET Argentina.
- 14.INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán. Desafíos en los métodos de evaluación de la sensibilidad a polimixinas (colistina/polimixina B). Argentina: Servicio Antimicrobianos del INEI-ANLIS «Dr. Carlos G. Malbrán» LNR; 09/17 p. 2-12. Report No.: 5 Boletín Informativo Nro. 5- Programa Nacional de Control de Calidad en Bacteriología- Sept. 2017 Disponible en : <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2017/09/Boletin-PCC-NAC-Nro.5-Metodos-de-Evaluacion-Sensibilidad-a-POLIMIXINAS-Sep-20171.pdf>
15. Alvarez D, Benito Y. Evaluación de la resistencia de los antibióticos en enterobacterias aisladas en Isla de la Juventud. *REMIJ.*[Internet]. 2008.Ene-Dic[Citado el 8 ago 2016]; 8 (2):URL. Disponible:[http://ahao.ijv.sld.cu:8081/Revista/revistas/remij-2007-1/remij-2007-8-2/\\_evaluacion-de-la-resistencia-de-los-antibioticos-en-enterobacterias-aisladas-en-isla-de-la-juventud](http://ahao.ijv.sld.cu:8081/Revista/revistas/remij-2007-1/remij-2007-8-2/_evaluacion-de-la-resistencia-de-los-antibioticos-en-enterobacterias-aisladas-en-isla-de-la-juventud).

16. Hernández W, Ramos A, Nodarse R, Padrón A, De Armas ME. Resistencia bacteriana en las bacterias productoras de betalactamasas extendidas (blee). Rev Cub Med Intens Emerg. [Internet]. 2006 Mar-Sep [Citado 27 May 2018];5(1):6. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol5\\_1\\_06/miesu10.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol5_1_06/miesu10.htm).
- 17 Bello Z, Cozme Y, Gallart A, Pacheco Y, Resistencia antimicrobiana en pacientes embarazadas con Urocultivo positivo, Hospital Guevara, Las Tunas agosto a noviembre 2016. [Internet]. 2016 Ago-Nov [Citado 12 Jul 2018]:7. Disponible en:  
<http://www.convencionsalud2018.sld.cu/index.php/convencionsalud/2018/paper/viewFile/940/985>
18. Borges L. Resistencia antimicrobiana de Escherichia coli causante de Infección del Tracto Urinario en hospitales y la comunidad en La Habana. [tesis de diploma]. Universidad de La Habana, Cuba; 2018.
19. Quiñones D. IV Taller de Resistencia Antimicrobiana Resistencia antimicrobiana. Caracterización microbiológica de aislamientos de E. coli causante de infecciones extraintestinales en Cuba Noviembre 4-6, 2015. La Habana, Cuba. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/programa\\_final\\_iv\\_taller\\_de\\_resistencia\\_antimicrobiana.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/programa_final_iv_taller_de_resistencia_antimicrobiana.pdf)
20. Canet JJ. *Escherichia Coli*: características, patogenicidad y prevención (I). Agosto del 2017, de Seguridad e higiene alimentaria Sitio web:<http://www.betelgeux.es/blog/2016/01/19/escherichia-coli-caracteristicas-patogenicidad-y-prevencion-i/>.
21. Croxen M, Law R , Scholz R, Keeney K , Wlodarska M, Brett B. Recent Advances in Understanding Enteric Pathogenic *Escherichia coli*. Clin Microb Rev. [Internet]. 2013. Oct [cited 2018 Feb 20];26(4):822-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24092857>
22. Marrufo P, Peña H, Ruiz W, Lezama P. Detección de betalactamasas de espectro extendido en cepas de Escherichia coli aisladas de urocultivos de tres hospitales de la ciudad de Trujillo-Perú, noviembre 2014. R Pueblo cont. [Internet]. 2015 Ago [Citado 11 Ene 2017 ];26 Disponible en: <http://journal.upao.edu.pe/PuebloContinente/article/viewFile/287/255>
23. López DP, Torres MI, Prada CF. Genes de resistencia en bacilos Gram negativos: Impacto en la salud pública en Colombia. Rev. Univ. Salud. [Internet]. 2016 [Citado 19 Ene 2018 ];18(1):190-202. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v18n1/v18n1a18.pdf>
24. Allocati N, Masulli M, Alexeyev M, Di Ilio C. Escherichia coli in Europe: An Overview. Int J Environ Res Public Health. [Internet]. 2013 Dec [cited 2017 Mar

- 14];10(12):6235-54.Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3881111/>
25. Molina J. *Escherichia coli* Diarrogénicas. Fac Med. [Internet]. 2015 Ago [Citado 20 Ene 2017]. Disponible en:  
<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/escherichiacoli.html>
26. Felipe B, Vazquez M, Castro N. Identificación Molecular de Factores de Virulencia de cepas de *Escherichia coli* uropatógenas. Tlam Sabid 7. [Internet].2016 Sep [Citado 29 Abr 2018];7(1)Disponible en:  
<http://tlamati.uagro.mx/t7e1/14.pdf>
27. Leimbach A, Hacker J, Dobrindt U. *E. coli* as an all-rounder: The thin line between commensalism and pathogenicity. Curr Top Microbiol Immunol. [Internet]. 2013 Jan[cited 2017 Jul 25];358:3-32. Disponible en:  
[https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F82\\_2012\\_303](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F82_2012_303)
28. Dalet F. Panorámica de Las Infecciones Urinarias De Vías no complicadas. Atlas del sedimento urinario.Barcelona [Internet]. 1998. Disponible en:  
<http://www.worldcat.org/title/panoramica-de-las-infecciones-urinarias-de-vias-no-complicadas/oclc/431552958>
29. Broock G, Butel J, Morse S. Microbiología médica de Jawetz, Melnick y Adelberg.18a ed. Madrid-España: El Manual Moderno.2005. 785p.
- 30.Enríquez J, Peralta X. Determinación de la presencia de Betalactamasas de Espectro Extendido en Cepas de *Escherichia coli* aisladas de muestras de orina de pacientes de la fundación "Pablo Jaramillo". [tesis]: Universidad de Cuenca, Ecuador; 2010.
31. Rodriguez J, Picón E, Gijón P. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum betalactamase producing *Escherichia coli*: Risk factors and prognosis. Clin Infect Dis. [Internet]. 2010 Jan[cited 2017 Jan 30];50(1):40-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19995215>
32. Ribeiro M. Genotypic characterization of virulence factors in *Escherichia coli* strains from patients with cystitis. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo. [Internet]. 2008 Sep-Oct [cited 2017 Feb 22];255-60. Disponible en:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46652008000500001&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46652008000500001&script=sci_arttext)
33. Acosta A. Incidencia de Infecciones Génito-Urinarias Resistentes a la Antibiótico Terapia en Pacientes del Hospital San Vicente de Paúl, enero 2013 – diciembre 2015. [Tesis de grado]: Universidad Técnica del Norte, Ecuador; 2017.

34. Marquez A. Resistencia a quinolonas y producción de hemolisinas en aislamientos clínicos de *E. coli*. [Tesis de Doctorado]: Cantabria, España; 2015.
35. Sola MD, Rodriguez MC, Monteagudo N. Infecciones urinarias. SESCAM. [Internet]. 2017 [Citado 16 Mar 2018];XVIII(2). Disponible en: [http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/bft\\_infecciones\\_urinarias.pdf](http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/bft_infecciones_urinarias.pdf).
36. Gomez J. Infección urinaria por *Escherichia coli* multirresistente: impacto clínico y nuevas perspectivas. *Med Clin*. [Internet]. 2007 Sep. [Citado 17 Abr 2017];129(11):412-13. Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/246617329\\_Infeccion\\_urinaria\\_por\\_Escherichia\\_coli\\_multirresistente\\_impacto\\_clinico\\_y\\_nuevas\\_perspectivas](http://www.researchgate.net/publication/246617329_Infeccion_urinaria_por_Escherichia_coli_multirresistente_impacto_clinico_y_nuevas_perspectivas)
37. Canton R, Valverde A, Novais A, Baquero F, Coque T. Evolución y panorama actual de las BLEE. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. [Internet]. 2007 [Citado 2 May 2017];25 Supl. 2:2-10. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/28/28v25nSupl.2a13112082pdf001.pdf>
38. Lopez L, Pascual A. Epidemiología de las BLEE en la comunidad: un problema emergente. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. [Internet]. 2007 [Citado 7 Jun 2017];25 Supl.2:23-8. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/28/28v25nSupl.2a13112085pdf001.pdf>
39. Rodriguez J, Navarro MD. Impacto de las BLEE en los tratamientos empíricos y las políticas antibióticas. *Enfer Infecc Microbiol Clin*. [Internet]. 2007 [Citado 13 Jul 2017];25Supl.2:54-9. Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/28/28v25nSupl.2a13112089pdf001.pdf>
40. Nicolle L, Bradley S, Colgan R, Rice J, Schaeffer A, Hooton T. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. *Clinic Infect Dis*. [Internet]. 2005 [Cited 2017 Aug 1];40(5):643-54. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/10.2307/4463100>
41. Lin K, Fajardo K. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. [Internet]. 2008 Jul [Cited 2017 Sep 8];149(1):W20-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18591632>
42. Alós JI. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. [Internet]. 2011 Dic [Citado 17 Ago 2017];23.Supl.1:1-3p.

Disponible en: <https://www.seimc.org/.../seimc-dc2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf/1472-1424>

43. Guía terapéutica antimicrobiana del área Aljarafe. Metodología de Actualización. 3a ed. [Internet] 2017 [Citado 04 diciembre 2017]. Disponible en: [http://www.juntaandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guíaterapeuticaaljarafe/guía/viewApartado\\_pdf.asp?idApartado=33744](http://www.juntaandalucia.es/servicioandaluzdesalud/guíaterapeuticaaljarafe/guía/viewApartado_pdf.asp?idApartado=33744).

44. European Association of Urology. Guideline in Urological Infections. Acute episode of uncomplicated cystitis (lower UTI) in adults. [Internet]. 2017. [Cited Dec 2017 04]. Available from: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections#3>

45. Pineda M, Arias G, Suarez F, Bastidas A, Ávila Y. Factores de riesgo para el desarrollo de infección de vías urinarias por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido adquiridos en la comunidad, en dos hospitales de Bogotá D.C., Colombia. *Infect.* [Internet]. 2017 [Citado 10Oct 2017];21(3):p141-47. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S012393922017000300141&script=sci\\_abstract&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S012393922017000300141&script=sci_abstract&tlng=es)

46. Salgado P, Gilsanzl F, Maseda E. Aproximación terapéutica empírica a la infección por gramnegativos resistentes. Valor de los factores de riesgo. *Rev Esp Quimioter.* [Internet]. 2016[Citado 25Nov 2017];29 Supl 1:26-30. Disponible en: [http://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq\\_0214-3429\\_29\\_sup1\\_6salgado.pdf](http://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_29_sup1_6salgado.pdf)

47. Ruiz P, Cantón R. Epidemiología de los bacilos gramnegativos multirresistentes. *Rev Esp Quimioter.* [Internet]. 2016 [Citado 17Dic 2017];29 Supl 1:21-5. Disponible en: [http://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq\\_0214-3429\\_29\\_sup1\\_5ruiz.pdf](http://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_29_sup1_5ruiz.pdf)

48. Tejada PJ, Huarca J, Melgarejo G, Gonzalez L, Cahuana J, Pari R. et al. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *An. Fac. med.* [Internet]. 2015 Abr-Jun[Citado 1 Ene2018];76(2):161-6. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-55832015000300009](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832015000300009)

49. Merino I, Cantón R, Ruiz P. Resistencia, virulencia y estructura poblacional de *Escherichia coli* uropatógeno. [Tesis de doctorado]. Universidad de Complutense, Madrid; 2018.

50. Kapoor G, Saigal S, Elongavan A. "Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians," *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* [Internet]. 2017 Sep[Cited 2018 Feb 9];33(3):300-5. Disponible en: <http://www.joacp.org/article.asp?issn=0970-9185;year=2017;volume=33;issue=3;spage=300;epage=305;aulast=Kapoor>

51. Morales R, "Terapia de bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido." Rev. Chil. Infectol. [Internet]. 2003 [Citado 4 Mar 2017];20 Supl. 1:S24 - S27 Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182003020100003](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020100003)
52. Tafur JD, Villegas V. "Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas," Infectio. [Internet]. 2008 [Citado 1 Abr 2017];12(3):217-26. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/mecanismos\\_de\\_resistencia\\_a\\_los\\_antibioticos\\_en\\_bacterias\\_gram\\_negativas.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/mecanismos_de_resistencia_a_los_antibioticos_en_bacterias_gram_negativas.pdf)
53. De La Rosa R, Enciso Y, Mazón M, Lugo R, Valencia D, Arenas M, *et al.* Resistencia a  $\beta$ -lactámicos por  $\beta$ -lactamasas en enterobacterias aisladas de infección urinaria. [Tesis]. Universidad de Sonora, México; 2018.
54. García M. *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia. Sanid. Mil. [Internet]. 2013 Oct-Dic [Citado 28 May 2017];69(4):244-48. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1887-85712013000400003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712013000400003)
55. Morejón M. Betalactamasas de espectro extendido. Rev Cubana de Med. [Internet]. 2013 Dic [Citado 14 Jun 2017];52(4):272-80. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232013000400006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232013000400006)
56. Morales I. Prevalencia de cepas portadoras de marcadores de resistencia (BLEE) aisladas en muestras clínicas provenientes de pacientes ambulatorios. [Tesis]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2014.
57. Verdugo D, Vallejo R. Resistencias bacterianas en muestras de pacientes hospitalizados por servicios del hospital Vicente Corral Moscoso enero-diciembre 2015-2016. [Tesis]. Universidad de Cuenca, México; 2017.
58. Pereira A, Fariña N, Vega M, González P, Rodríguez F, Figueredo L. Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido aisladas de pacientes ambulatorios y hospitalizados en un Laboratorio privado de Asunción. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. [Internet]. 2016 [Citado 23 Jul 2018];14(1):17-24. Disponible en: <http://revistascientificas.una.py/index.php/RIIC/article/view/699>
59. Galván F, Agapito J, Bravo N, Lagos J, Jesús. Caracterización fenotípica y molecular de *Escherichia coli* productoras de  $\beta$ -Lactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios de Lima, Perú. Rev Med Hered. [Internet]. 2016 [Citado 15 Ago 2017];27(1):22-9. Disponible en: <http://www.upch.edu.pe/vrinve/dugic/revistas/index.php/RMH/article/view/2780>

60. Velázquez J, Hernández R, Pamo O, Candiotti M, Pinedo Y, Sacsquispe R. *et al.* *Klebsiella pneumoniae* e resistente a los carbapenemes. Primer caso de carbapenemasa tipo KPC en Perú. Rev Soc Peru Med Interna. [Internet]. 2013 [Citado 16 Sep 2017];26(4). Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v26n4/pdf/a07v26n4.pdf>
61. Bassetti M, Rihl E, Carnelutti A. New therapeutic options for skin and soft tissue infections. Curr Opin Infect Dis. [Internet]. 2016 [Citado 21 Oct 2017];29:99-108.
62. Méndez Y, Ocho E, Guerra S, Nino D, Gómez J, Prieto A. Caracterización clínica de infecciones de vías urinarias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en Duitama (Colombia), durante 2010-2015. Infectio. [Internet]. 2016. [Citado 26 Nov 2017];5
63. López M, Guete C, Ospina J. Detención de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido aislada en un centro clínico de alta complejidad en Santa Marta, Colombia. Biossa. [Internet]. 2015 [Citado 9 Dic 2017];14:63-70.
64. Albiger B, Glasner C, Struelens M, Grundmann H, Monnet D. European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries. Euro Surveill 20. [Internet]. 2015. [Citado 10 Ene 2017];
65. Vera A, Loaiza C, Anabalón C, Lima C, Reyes A, Domínguez M, Toledo H, Rocha G. KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa, principal carbapenemasa en enterobacterias. Rev Chilena Infectol. [Internet]. 2017. [Citado 11 Feb 2018];34:476-84.
66. Porres N. Detección y bases genéticas de beta-lactamasas AmpC y carbapenemasas en aislados clínicos y comensales de enterobacterias. 2015.
67. Laureano J, López S. Enterobacterias resistentes a carbapenémicos en el hospital Mario Catarino Rivas durante el primer semestre del 2016. Rev. Cient. Esc. Univ. Cienc. Salud. . [Internet]. 2016 [Citado 11 Mar 2018];3:18-25.
68. Sadarriaga E, Echevari L, Ospino S. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. Infectio. [Internet]. 2015. [Citado 22 Abr 2017];19:161-7.
69. Hooper D, Jacoby G. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. Ann N Y Acad Sci. [Internet]. 2015 [Citado 13 May 2017];1354:12-31.

70. Bellido M. D. M. B. Prevalencia de *Escherichia coli* O25b:H4-ST131 productor o no de Betalactamasa de Espectro Extendido (BLEE) en el área de Sevilla. [Tesis]. Sevilla, España; 2017.
71. Rodríguez A. B. G. Factores de riesgo asociados a infección urinaria por *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados de la clínica Maison de Santé-Sede Este: enero-noviembre 2015. [Tesis] ; 2016.
72. Jayol A, Nordmann P, Desroches M, Decousser J, Poirela L. Acquisition of Broad-Spectrum Cephalosporin Resistance Leading to Colistin Resistance in *Klebsiella pneumoniae*. 2016. 60.
73. Mediavilla J, Patrawalla A, Chen L, Chavda K, Mathema B, Vinnard C. et al. Colistin- and Carbapenem Resistant *Escherichia coli* Harboring *mcr-1* and *bla* NDM-5, Causing a Complicated Urinary Tract Infection in a Patient from the United States. 2016.
74. Higuera L, Quiceno J. Brotes hospitalarios de bacterias resistentes a colistina: revisión sistemática de la literatura. *Infectio*. [Internet]. 2017 [Citado 8 Abr 2018];21:214-22.
75. Liu Y, Wang Y, TR, W, Yi L, Zhang R, Spencer J, Doi Y. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. [Internet]. 2016 [Citado 27 May 2017];16:161-8.
76. Zimmer B, Fernández E, Popoola F, Coulter R. Testing of USA *mcr-1* Colistin-Resistant *E. coli* on MicroScan Panels ASM Microbe 2017.
77. Smith D, Woteki C, Bell B. Proactive efforts by U.S. Federal agencies enable early detection of new antibiotic resistance. U.S. 2016.
78. Miranda LI. Relación entre factores de virulencia, resistencia a antibióticos y los grupos filogenéticos de *Escherichia coli* uropatógena en dos localidades de México/ *Enferm Infecc Microbiol Clin*. [Internet]. 2017 [Citado 30 Jun 2018];35(7):426-33. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-relacion-entre-factores-virulencia-resistencia-S0213005X16300064>
79. Franco M, Patiño D, Conde MC. Protocolo Infecciones Urinarias. PROA, Última revisión abril 2017.
80. Mac Faddin J. Pruebas bioquímicas para la identificación de bacterias de importancia clínica. La Habana: Ciencias Médicas;2006
81. CLSI 2017. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing (Supplement M100S, 27th ed.).

82. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 17th informational supplement. CLSI document M100-S20. Table 1 Enterobacteraceae M02-M07- Minimal Inhibitory Concentration: Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
83. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* [Internet]. 2011 [Citado 31 Jul 2017];29(7):524-34.
84. Ministerio de Ciencia TyMA. Lista Oficial de los Agentes Biológicos que afectan al hombre, los animales y las plantas. *Gaceta Oficial República de Cuba.* Resolución N° 38.; 2006. p. 999-1001.
85. Reglamento para el establecimiento de los requisitos y procedimientos de seguridad biológica en las instalaciones en las que se hace uso de agentes biológicos y sus productos, organismos y fragmentos de estos con información genética., Resolución No. 103. (2002).
86. Horcajada JP, Sorlí L, Montero M. Tratamiento de las infecciones no complicadas del tracto urinario inferior. *Tratamiento de la pielonefritis aguda:///F:/seimc-dc2013LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf*
87. Yábar MN, Curi B, Torres CA, Calderón R, Riveros M, Ochoa TJ. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. *Rev Perú Med Exp Salud Publica.* [Internet]. 2017 [Citado 9 Ago2017];34(4):660-5.
88. Soba MH, Magu J, Idume JCN, Garba M. Antibiotics Susceptibility of Some Uropathogenic Bacterial Isolates from Ahmadu Bello University Teaching Hospital Zaria, Nigeria. *IOSR-JPBS.* [Internet]. 2014 [Citado 19 Sep 2017];9:203.
89. Suárez AT, Vera V. Uso y abuso del ciprofloxacina. *MEDISAN.* [Internet]. 2011 Ene [citado 25 sept 2018];15(3):384. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v15n3/san18311.pdf>
90. Marrero J, Topes M, Heredia J. Infección del tracto urinario y resistencia antimicrobiana en la comunidad. *Rev Cub de Med Gen Integ.* [Internet].2015 [Citado 21 Oct 2017]; 31:78-84.
91. Mayorga FJ, Morales K, Vílchez S, Perfil de resistencia y sensibilidad antimicrobiana en bacterias aisladas en urocultivos de usuarios que acuden al

laboratorio de campus médico UNAN-LEON 2013-2014. [Tesis]. Managua, Nicaragua; 2015.

92. Chindembele J, Romeu B, Chivela M, Resto G, Rojas N. Evaluación de la resistencia antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* causantes de infecciones urinarias en la provincia de Huambo, Angola. *Rev Cub de Cien Biol*. [Internet]. 2015 [Citado 17 Nov 2017];4:71-7.

93. Hurtado FT, García M, Ruiz H. Comportamiento de las infecciones del tracto urinario en pacientes del Municipio de Caibarién en el mes de marzo en el año 2016. [Tesis]. Caibarién, Villa Clara; 2016 Disponible en: <https://www.monografias.com/docs113/comportamiento-infecciones-del-tracto-urinario/comportamiento-infecciones-del-tracto-urinario.shtml>

94. Zúniga JC, Bejarano S, Valenzuela H, Gough S, Castro A, Chinchilla C, *et al*. Perfil de sensibilidad a los antibióticos de las bacterias en infecciones del tracto urinario. [Tesis]. *Acta Médica Costarricense*, © 2016 Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica. ISSN 0001-6012/2016/58/4/146-154.

95. Guamán WM, Tamayo VR, Villacis JE, Reyes JA, Muñoz OS, Torres JN, *et al*. Resistencia bacteriana de *Escherichia coli* uropatógena en población nativa amerindia Kichwa de Ecuador. *Rev Fac Cien Med (Quito)*. [Internet]. 2017 [Citado 17 Nov 2017];42:32-41.

96. Viroga S, Speranza N. Fosfomicina en el tratamiento de las infecciones urinarias del embarazo. Departamento de Farmacología y Terapéutica – Facultad de Medicina – Universidad de la República - Uruguay. [Internet]. 2017 Oct [Citado 16 Jul 2018];8(2). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72847/FichaTecnica\\_72847.html.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72847/FichaTecnica_72847.html.pdf)

97. Paramo F, Tovar A, Rendon M. Resistencia antimicrobiana en pacientes con infección de vías urinarias hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Nuevo Sanatorio Durango, de enero a diciembre de 2013. *Med Int Méx*. 2015 [Citado 29 Jun 2017];31:34-40.

98. Sánchez S, Reyes P y Bermúdez D. Susceptibilidad microbiológica de los uropatógenos aislados en la comunidad en Colombia periodo 2009-2013. *Rev. Medi. Sanitas*. [Internet]. 2015 [Citado 28 jul 2018];18:54-64.

99. Urbina O, Ferrández O, Salas E y Grau S. Seguridad de nitrofurantoína en el embarazo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 [Citado 28 Feb 2017];28(6):400–03

100. Torres G, Brito B, Barbier A. Comportamiento de la infección urinaria y susceptibilidad antimicrobiana de la bacteria más frecuente. *Rev Cub de Med Gen Integ*. [Internet]. 2014 [Citado 13 Ene 2017];30(4):416-25. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>

101. López BM, Jaimes EC, López VO, Ortega IP, López VA, Cruz M, et al. Susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos causantes de infección de vías urinarias bajas en un hospital pediátrico. Bol Med Hosp Infant Mex. [Internet]. 2014 [Citado 14 agosto 2017];71:339-45.
102. OPS/OMS 2016. Alerta epidemiológica Enterobacterias con resistencia transferibles a colistina, Implicaciones para la salud pública en las Américas.
103. David A, Talan M, William R. Trimethoprim–Sulfamethoxazole versus Placebo for Uncomplicated Skin Abscess..N Engl J Med. [Internet]. 2016 [Citado 20 May 2017];374:823-32.
104. Sanchez S, Pabón P, Bermudez D. Susceptibilidad microbiológica de los uropatógenos aislados en la comunidad en Colombia periodo 2009-2013. [Tesis]. Colombia; 2015.
105. Leoni A, Monterisi A, Acuña P, Monterisi A. Infecciones del tracto urinario de la comunidad en el paciente adulto mayor Rev de la Fac de Cien Méd. [Internet]. 2017 [Citado 30 Abr 2018];74:10-7.
106. Gómez FP, Sorlózano A, Miranda C, Rodríguez JM, Navarro JM, Gutiérrez J. Development of a web application for recording bacterial etiologic agents and their antimicrobial susceptibility to improve the treatment of urinary tract infections and monitor resistance to antibiotics. Rev Esp Quimioter. [Internet]. 2016 [Citado 1 Jun 2017];29:99-104.
107. Arguez A, Chávez AR. & Hernandez, N. R. *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de betalactamasas en pacientes con infección del tracto urinario. RevCubMedIntEmerg. [Internet]. 2015 [Citado 5 Jul 2017];14:16-29.
108. Cuba JB. "Perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones urinarias en pacientes que acuden por consultorio externo del hospital III Essalud Juliaca Mayo –Julio 2012". [Tesis]. Puno, Perú; 2013.
109. Nocua L, Cortés J, Leal A, Arias G, Ovalle M, Saavedra S. et al. Susceptibilidad antimicrobiana de enterobacterias identificadas en infección urinaria adquirida en la comunidad, en gestantes en nueve hospitales de Colombia. Rev Colomb de Obstet y Ginecol. [Internet]. 2017 [Citado 30 Ago 2017];68:275-84.
110. Rivera L. Factores asociados a presencia de bacterias productoras de  $\beta$ lactamasas de Espectro Extendido con infección del tracto urinario hospital María Auxiliadora. [Tesis].2017
111. Guamán JG, Guamán MP, Lima RR. Resistencia bacteriana por producción de B Lactamasas de espectro extendido en enterobacterias en

pacientes del hospital Vicente Corral Moscoso. Enero-Diciembre 2013”. [Tesis]. Cuenca, Ecuador; 2015.

112. Galván F, Agapito J, Bravo N, Lagos J, Tamariz J. Caracterización fenotípica y molecular de *Escherichia coli* productoras de  $\beta$ -Lactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios de Lima, Perú. *Rev Med Hered*. [Internet]. 2017 [Citado 16 feb 2018];27(1):22-9.

113. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer (Estudio ARESC): implicaciones en la terapia empírica. *Med Clin (Barc)*. [Internet]. 2011 [Citado 23 Abr 2017];136:1-7.

---

---

## **Anexo I. Modelo de Recolección de datos**

**Número de entrada:** \_\_\_\_\_ **Fecha:** \_\_\_\_\_

**No. HC:** \_\_\_\_\_ **Edad:** \_\_\_\_\_

**Nombre y Apellidos:** \_\_\_\_\_

**Tipo de Hospital:** \_\_\_\_\_

**Servicio de ingreso:** \_\_\_\_\_

**Días de estadía hospitalaria:** \_\_\_\_\_

**Ingreso hospitalario previo (especificar tiempo) :** \_\_\_\_\_

**Tipo de muestra:** \_\_\_\_\_

**Diagnóstico clínico del paciente:** \_\_\_\_\_

**Resultados microbiológicos:**

**Identificación de especie:**

\_\_\_\_\_

**Susceptibilidad antimicrobiana:**

\_\_\_\_\_

**Otros datos de interés:**

\_\_\_\_\_