

# Resistencia bacteriana de *Escherichia coli* uropatogénica en población nativa amerindia Kichwa de Ecuador

William M. Guamán <sup>1</sup>, Víctor R. Tamayo <sup>2</sup>, José E. Villacís <sup>2</sup>, Jorge A. Reyes <sup>2</sup>, Olga S. Muñoz <sup>2</sup>, Judith N. Torres <sup>1</sup>, Washington R. Paz <sup>1</sup>, María J. Vallejo <sup>3</sup>, María G. Echeverría <sup>3</sup>, Carolina E. Satan <sup>2</sup>, Juan L. Muñoz <sup>4</sup>, Rodrigo M. Grijalva <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Investigación de Salud Pública, "Dr. Leopoldo Izquieta Pérez" INSPI-QLIP CZ9, Quito, Ecuador.

<sup>3</sup> Universidad de las Fuerzas Armadas, Centro de Nanociencia y Nanotecnología, Sangolquí, Ecuador.

<sup>4</sup> Universidad de Salamanca, Salamanca, España

Rev Fac Cien Med (Quito), 2017; 42 (1): 32-41

Recibido: 07/06/16; Aceptado: 10/10/16

Correspondencia:

William Guamán

Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador

williguaman@gmail.com

## Resumen

**Contexto:** *Escherichia coli* uropatógena (ECUP) se presenta como uno de los principales agentes etiológicos en infecciones del tracto urinario (ITUs) no complicadas (70-95%). El objetivo del tratamiento de ITUs no complicadas es obtener curación clínica y microbiológica. Para ello, es de particular importancia el conocimiento de las tasas de resistencia antibiótica local.

**Objetivo:** identificar los perfiles de resistencia a antibióticos de primera línea para ITUs no complicadas en poblaciones nativas amerindias Kichwas ecuatorianas, en donde el tratamiento empírico se basa en trimetoprim/sulfametoxazol, ampicilina, y ciprofloxacina mayoritariamente.

**Métodos:** se analizaron 335 muestras de orina procedentes de las poblaciones de Zumbahua, Colta y Guamote, en un periodo de 4 meses (febrero-mayo 2016). Las muestras fueron incubadas por 24 y 48 horas en agar Eosin Methylene Blue (EMB), para luego ser identificadas en sexo y especie por pruebas bioquímicas. Para determinar la susceptibilidad antibiótica, se realizó la técnica de difusión en disco de Kirby-Bauer. Para la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM), se utilizó la técnica de microdilución en caldo (Vitek 2). El método de doble disco fue la técnica utilizada para la detección de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). **Resultados:** noventa (26,9%) muestras mostraron un recuento significativo de  $\geq 10^5$  (ufc)/ml, compatibles con ITUs. El microorganismo identificado con mayor frecuencia fue *E. coli* (n=75; 83,3%). La resistencia antibiótica encontrada para los aislados de *E. coli* fue de 56,7% a trimetoprim/sulfametoxazol, 52,5% a ampicilina, 43,3% a ácido nalidíxico, 32,5% a ciprofloxacina, 28,3% a norfloxacina, 25% a levofloxacina, 15,85% a cefazolina, 17,5% a cefoxitina, 15% a cefuroxima, 15% a ceftazidima, cefotaxima, y ceftriaxona, 15% a cefepima, 7,5% a nitrofurantoina y 1,7% a fosfomicina. Se identificaron 7 aislados productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

**Conclusión:** con los resultados obtenidos se recomienda no utilizar ampicilina, trimetoprim/sulfametoxazol, ni quinolonas en la zona estudiada como terapia empírica. Se sugiere instaurar tratamiento empírico con fosfomicina o nitrofurantoina para ITUs no complicadas.

**Descriptor DeCs:** *Escherichia coli* uropatogénica, infección de tracto urinario, resistencia a antibióticos, población indígena, betalactamasas de espectro extendido, Ecuador.



## Abstract

**Context:** uropathogenic *Escherichia coli* (ECUP) is one of the main etiologic agents in uncomplicated urinary tract infections (UTIs), (70-95%). The end point of antibiotic therapy is a full clinical and microbiological response. Objective: to identify bacterial resistance profiles to firstline antibiotics, used to treat uncomplicated UTIs within indigenous communities in Ecuador, where the empiric treatment approach is based mainly on the use of trimethoprim/sulfamethoxazole, ampicillin and ciprofloxacin.

**Methods:** a total of 335 urine samples were collected and analysed during a four-month period (February-May 2016) in Zumbahua, Colta and Guamote. The samples were incubated for 24 and 48 hours in Eosin Methylene Blue (EMB) and subsequently identified at the genus and species level by biochemical tests. The Kirby-Bauer method (disc diffusion) was performed for phenotypic profiling of antibiotic susceptibility, and for the minimum inhibitory concentration (MIC), Vitek 2 broth micro-dilution was used. The double disk method was used for the identification of extended spectrum beta-lactamases (ESBL).

**Results:** 90/335 (26,9%) urine samples were compatible with ITU (significant count of  $\geq 10^5$  colony forming units cfu/ml). The most frequently microorganism recovered was *E. coli* (n=75; 83,3%). The antibiotic resistance found in *E. coli* was trimethoprim/sulfamethoxazole 56,7%; 52,5% to ampicillin; 43.3% to nalidixic acid; 32.5% to ciprofloxacin; 28.3% to norfloxacin; 25% to levofloxacin; 15.85% to cefazolin; 17.5% to cefoxitin, 15%; to cefuroxime; 15% to ceftazidime, cefotaxime, and ceftriaxone; 15% to ceftazidime, 7,5% to nitrofurantoin and 1,7% to phosphomycin. Seven extended spectrum betalactamases (ESBL) isolates were identified.

**Conclusion:** these results drive to the recommendation of not using ampicillin, trimethoprim/sulfamethoxazole, nor quinolones in the area studied. We recommend empirical therapy with phosphomycin or nitrofurantoin.

**Keywords:** uropathogenic *Escherichia coli*, urinary tract infections, antibiotic resistance, indigenous population, extended spectrum beta-lactamases, Ecuador.

## Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITUs) de etiología bacteriana son comunes en la especie humana; además, constituyen las infecciones nosocomiales más usuales en el mundo desarrollado y frecuentes en países en vías de desarrollo.<sup>1-3</sup> Las ITUs, incluyendo cistitis y pielonefritis, se consideran el tipo más frecuente de infecciones en humanos causando entre 150 a 250 millones de casos/año a nivel global. *E. coli* uropatógena (ECUP) es uno de los principales agentes etiológicos de ITU (70-95%)<sup>1-3</sup>. Las ITUs afectan con mayor frecuencia a mujeres provocando clínicamente disuria, polaquiuria, tenesmo, urgencia urinaria, nicturia, dolor suprapúbico, hematuria, piuria y bacteriuria. Numerosos episodios pueden presentarse como cistitis que puede progresar a una pielonefritis e incluso urosepsis.<sup>4,5</sup> En gestantes, las ITUs suelen cursar con bacteriuria asintomática.<sup>1,5-7</sup>

El fallo terapéutico al tratamiento empírico se atribuye a mecanismos de resistencia bacteriana, principalmente a fluoroquinolonas, por modificación del sitio diana bacteriano<sup>8</sup>, a  $\beta$ -lactámicos mediante la producción de  $\beta$ -lactamasas plasmídicas, hiperproducción de  $\beta$ -lactamasa cromosómica de la clase

C (AmpC) o expresión de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE)<sup>8</sup>. La resistencia antimicrobiana constituye un problema sanitario a nivel asistencial y comunitario<sup>9</sup>.

La posibilidad de resistencia es determinante al momento de instaurar un tratamiento de ITU a nivel de la comunidad; amerita investigar una eventual resistencia antes de prescribir tratamientos empíricos para evitar el fallo terapéutico que generará complicaciones clínicas y mayor morbilidad.

## Material y métodos

**Diseño del estudio:** se realizó un estudio epidemiológico, descriptivo y observacional. Universo y población: se analizaron 335 muestras de orina procedentes de las comunidades andinas rurales del Ecuador de a) Zumbahua (parroquia del cantón Saquisilí de la provincia de Cotopaxi, ubicada a 162 km de Quito, con 12.643 habitantes según datos del INEC del año 2015, con un 85% de población indígena), b) Colta (cantón de la provincia de Chimborazo, ubicada a 206 km de la ciudad de Quito, con 46.392 habitantes y 70% de población indígena) y c) Gua-

mote (cantón de la provincia de Chimborazo, ubicada a 238 km de Quito, con 52.392 habitantes y 94,5% de su población amerindia).

**Criterios de inclusión:** se incorporaron al estudio a pacientes que asistieron a consulta externa de los servicios de salud de las poblaciones indicadas entre los meses de febrero a mayo del 2016, con sintomatología sugestiva de ITU. A cada paciente se solicitó una muestra de orina previa instrucción de la forma correcta de recolectar la muestra. Todas las muestras fueron cultivadas y los aislados que con un recuento significativo ( $\geq 105$  (ufc)/ml) e identificación del agente biológico *E. coli* fueron procesados.

**Criterios de exclusión:** se excluyeron pacientes con infecciones del tracto urinario complicadas, muestras repetidas y pacientes que no pertenecían a las comunidades nativas amerindias Kichwas.

**Recolección y transporte de muestras:** las muestras para urocultivo se procesaron el mismo día de la toma o máximo al día siguiente de la recolección utilizando un conservante que inhibe la multiplicación bacteriana (ácido bórico) que permitió mantener la muestra de orina hasta por 24 horas.

Como preservante-inhibidor, se preparó una solución de ácido bórico al 2%; el proceso comprende pesar 2 gramos de Boric Acid ultraPURE™ (Gibco BRL 15583-024), químico que fue diluido en 100 ml de agua destilada estéril precalentada a 50°C. Posteriormente, en una cabina de bioseguridad (AirClean 600 PCR Workstation) se dispensó 500  $\mu$ l de solución de ácido bórico en tubos Falcon estériles de 15 ml; se adicionó 6 ml de la muestra de orina. Los tubos Falcon fueron luego almacenados y transportados en una caja térmica a temperatura constante entre 2 a 8°C hasta el Laboratorio de Microbiología del Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública "Dr. Leopoldo Izquierda Pérez" dependiente de la Coordinación Zonal 9 (INSPI-QLIP CZ9).

**Procesamiento de las muestras de orina en el laboratorio de microbiología:** las muestras fueron recibidas teniendo en cuenta: a) la adecuada cadena de frío durante el transporte (2 a 8°C), b) correcta identificación de la muestra (nombre, cédula de ciudadanía, edad, sexo y unidad de salud remitente) y c) reporte del examen elemental y microscópico de orina (EMO). Una vez confirmados los requisitos anteriores, a cada muestra se asignó un código de labo-

ratorio, registrándose estos datos en hojas de trabajo, conjuntamente con los datos clínicos de la muestra. Se preparó el material necesario para la siembra: a) asas calibradas estériles de 0,01 ml y placas preparadas con medio de cultivo Eosin Methylene Blue (EMB) rotuladas con el código de laboratorio asignado a cada muestra. Las muestras fueron homogenizadas por inversión y sembradas mediante asa calibrada en placas con Eosin Methylene Blue (EMB), de acuerdo a las recomendaciones para procesamiento de urocultivos. Luego de la siembra, las placas se incubaron en condiciones anaerobias a 37°C durante 24 horas a 48 horas (si no hubo resultado positivo en las primeras 24 horas).

**Conteo UFC e Identificación de aislados bacterianos:** se consideró un recuento mayor a 105 (ufc)/ml para catalogar como positivo al urocultivo. Las cepas con recuento significativo fueron identificadas de manera preliminar como *E. coli* cuando se observaban colonias verdosas con brillo metálico en el agar EMB, por ser esta bacteria fermentadora de la lactosa contenida en el medio. Para la confirmación de sexo y especie, se utilizó una caracterización bioquímica de la siguiente manera: a) se preparó una suspensión bacteriana en solución salina 0,9% seguido de la siembra en agar citrato, medio SIM y en caldo rojo de metilo/Voges Proskauer (MR/VP); posteriormente se incubó en aerobiosis durante 24 horas a 37°C. Se identificó a la bacteria como *E. coli* si el resultado obtenido fue negativo en agar citrato, positivo para producción de indol, motilidad positiva en el medio SIM, positivo para el caldo MR y negativo para VP. Estos resultados se confirmaron mediante el uso de tarjetas de identificación Vitek 2 GN Cards REF 21341.

**Crio-preservación de cepas de *E. coli*:** las cepas identificadas como *E. coli* fueron almacenadas en criotubos en medio Brain Heart Infusion (BHI) en glicerol al 20% y conservadas a -80°C.

**Antibiograma:** para estudiar la susceptibilidad antibiótica, se incluyeron todas las cepas de *E. coli* que cumplían los criterios de inclusión y de exclusión planteados. Se utilizaron antibióticos clínicamente útiles para el tratamiento de ITU y antibióticos indicadores de mecanismos de resistencia en el antibiograma: amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina/sulbactam, ampicilina, ceftazidima, ácido nalidíxico, ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina, ceftriaxona, cefuroxima, cefazolina, cefepima, gentamicina, fosfomicina, nitrofurantoina, ertapenem, meropenem, imipenem, trimetoprim/sulfametoxazol, piperacilina/tazobactam, tobramicina. Para determinar la

susceptibilidad, se usaron colonias puras obtenidas a partir del cultivo en agar sangre al 5%. Las colonias fueron suspendidas en cloruro de sodio al 0,9% a concentración de 0,5 en la escala McFarland Densitométrica plus-biomerieux Marcy l'Etoile (France). A partir de las suspensiones bacterianas obtenidas se siguieron dos procesos: a) técnica de Kirby Bauer (difusión en discos) que requirió la inoculación de la suspensión bacteriana de cada aislado en una placa de medio Muller Hinton, a la que se colocaron los discos de forma estratégica para detectar mecanismos de resistencia tipo  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (método de doble disco) y b) determinación de la concentración mínima inhibitoria (CIM) de acuerdo a los parámetros indicados por el fabricante (Vitek<sup>®</sup>2 Compact biomerieux, Marcy l'Etoile, France). La lectura de los cultivos se realizó conforme a las normas del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) del 2016.

**Análisis estadístico:** el análisis estadístico usó el programa WhoNet 5.6 (Who Collaborating Centre for Surveillance of Antimicrobial Resistance Boston, Massachusetts, versión de junio de 2006).

## Resultados

Se recolectaron 335 muestras de orina entre los meses de febrero y mayo de 2016; noventa especímenes (26,9%) tuvieron un recuento significativo (mayor a 105 ufc/ml) en el urocultivo. El microorganismo identificado mayoritariamente fue *E. coli* (75 aislados, 83%), seguido de *Klebsiella* spp (5 aislados, 6%), *Proteus mirabilis* (3 aislados, 4%), *Acinetobacter lwoffii* (2 aislados, 2%), *Serratia marcescens* (2 aislados, 2%), *Salmonella* spp (2 aislados, 2%) y *Shigella sonnei* (1 aislado, 1%). De los 75 aislados identificados como *E. coli*, 15 fueron descartados por tratarse de muestras repetidas de la misma paciente o porque no provenían de las comunidades nativas amerindias Kichwas sujetas a estudio. Un total de 60 aislados con urocultivo positivo fueron sometidos a ensayos de susceptibilidad AST. El mayor número de casos provino de la comunidad de Guamote (28 pacientes, 46,7%), predominantemente de mujeres (57 pacientes, 95%) con un rango de edad entre 11 a 20 años (17 pacientes, 28,3%). La distribución por lugar de recolección de muestra y por grupos de edad se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1.** Distribución de los urocultivos positivos por hospital y centro de salud, y grupos de edad

| Institución   | n°/%    | Sexo (n°/%) | n° de pacientes por rango de edad/% |                |                |                |                |                |                |
|---------------|---------|-------------|-------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|               |         |             | 1 1 - 2 0 años                      | 2 1 - 3 0 años | 3 1 - 4 0 años | 4 1 - 5 0 años | 5 1 - 6 0 años | 6 1 - 7 0 años | 7 1 - 8 0 años |
| H. Colta      | 17/28,3 | M (2/3)     | -                                   | -              | -              | -              | -              | 1/1,7          | 1/1,7          |
|               |         | F (15/25)   | 3/5,0                               | 4/6,7          |                | 1/1,7          | 1/1,7          | 4/6,7          | 2/3,3          |
| H.B. Guamote  | 28/46,7 | M (1/2)     | -                                   | 1/1,7          | -              | -              | -              | -              | -              |
|               |         | F (27/45)   | 10/16,7                             | 4/6,7          | 7/11,7         | 4/6,7          | 1/1,7          |                | 1/1,7          |
| C.S. Zumbahua | 5/8,3   | M (-/-)     | -                                   | -              | -              | -              | -              | -              | -              |
|               |         | F (5/8)     | -                                   | 1/1,7          | 1/1,7          | 3/5,0          | -              | -              | -              |
| H. Zumbahua   | 10/16,7 | M (-/-)     | -                                   | -              | -              | -              | -              | -              | -              |
|               |         | F (10/17)   | 4/6,7                               | 2/3,3          | 1/1,7          | 1/1,7          | -              | 1/1,7          | 1/1,7          |
| Total         | 60/100  | M (3/5)     | 17/28,3                             | 12/20          | 9/15           | 9/15           | 2/3,3          | 6/10,0         | 5/8,3          |
|               |         | F (57/95)   |                                     |                |                |                |                |                |                |

Fuente: Historia clínica

Elaboración: Autores

Los resultados de susceptibilidad antibiótica revelaron que la resistencia a los fármacos era: 56,7% al trimetoprim/ sulfametoxazol, 52,5% a ampicilina, 43,3% al ácido nalidíxico, 32,5% a ciprofloxacina, 28,3% a norfloxacina, 26,7% a ampicilina/sulbactam, 25% a levofloxacina, 17,5% a ceftazidima, 15,85% a

cefazolina, 15% a cefuroxima, ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona y cefepima, 7,5% a gentamicina, 7,5% a nitrofurantoina, 6,7% a tobramicina, 3,3% a amoxicilina/ácido clavulánico y piperacilina/tazobactam, 1,7% a fosfomicina y no existió resistencia a meropenem, imipenem y ertapenem. (Tabla 2).

**Tabla 2.** Distribución de las tasas de resistencia encontradas en las 60 cepas analizadas.

| Antibiótico                   | %R    | %I   | %S    |
|-------------------------------|-------|------|-------|
| Ampicilina                    | 52,5  | 1,7  | 45,85 |
| Amoxicilina/Ácido clavulánico | 3,3   | 5    | 91,7  |
| Ampicilina/Sulbactam          | 26,7  | 18,3 | 55    |
| Piperacilina/Tazobactam       | 3,3   | 0    | 96,7  |
| Cefazolina                    | 15,85 | 0    | 84,15 |
| Cefuroxima                    | 15    | 0    | 85    |
| Ceftazidima                   | 15    | 0    | 85    |
| Cefotaxima                    | 15    | 0    | 85    |
| Ceftriaxona                   | 15    | 0    | 85    |
| Cefoxitina                    | 17,5  | 1,7  | 80,85 |
| Cefepima                      | 15    | 0    | 85    |
| Meropenem                     | 0     | 0    | 100   |
| Ertapenem                     | 0     | 0    | 100   |
| Imipenem                      | 0     | 0    | 100   |
| Gentamicina                   | 7,5   | 0,85 | 91,65 |
| Tobramicina                   | 6,7   | 3,3  | 90    |
| Ácido nalidíxico              | 43,3  | 3,3  | 53,3  |
| Ciprofloxacina                | 32,5  | 1,65 | 65,8  |
| Levofloxacina                 | 25    | 6,65 | 68,35 |
| Norfloxacina                  | 28,3  | 3,3  | 68,3  |
| Trimetoprim/Sulfametoxazol    | 56,7  | 0,85 | 42,5  |
| Nitrofurantoina               | 7,5   | 6,65 | 85,85 |
| Fosfomicina                   | 1,7   | 0    | 98,3  |

R: resistente; I: intermedio; S: sensible (CLSI 2016)

La tabla está realizada en función de grupos farmacológicos

Fuente: Resultados de laboratorio

Elaboración: Autores

Los perfiles de resistencia mostraron 14 aislados (23,3%) que no tuvieron resistencia a ninguno de los antibióticos usados en este estudio y 29 aislados con perfiles fenotípicos de resistencia antibiótica diferentes, 32 aislados (53,3%) fueron productores de betalactamasas, 7 aislados (12%) fueron productoras de BLEE, las cuales mantenían susceptibilidad a carbapenémicos, y 2 aislados (3,3%) presentaron un perfil fenotípico compatible con hiperproducción de AmpC, en relación a la resistencia encontrada a la cefoxitina y a las cefalosporinas de tercera generación.

En base a los perfiles de resistencia se clasificaron a 18 aislados, (30%), fueron clasificados como MDR (moderadamente resistente) y uno aislado (1,6%) como posible XDR (extensivamente resistente).  
Tabla 3.

## Discusión

El 27% de las muestras estudiadas fueron positivas para ITU. Este alto porcentaje guarda concordancia con las tasas encontradas en otros estudios a nivel mundial.<sup>3,9-12</sup> De igual manera y como se describe en otras revisiones<sup>3,4,13,14</sup>, *E. coli* se presentó como el principal agente etiológico de ITU (83%) seguido por *Klebsiella* spp y *Proteus mirabilis*<sup>15-19</sup>. Es importante destacar que en el presente estudio se aislaron otros microorganismos capaces de producir ITU (*Acinetobacter woffii*, *Serratia marcescens* y *Salmonella* spp), los cuales son de importancia clínica como se menciona en diversas investigaciones<sup>7,20-24</sup>. La mayoría de los casos de ITU correspondieron al sexo femenino (95%), concordante con los datos reportados anteriormente<sup>1,3,7,9</sup>. El embarazo, edad de inicio de la vida sexual, actividad sexual, cambio de pH de la orina, atrofia urogenital en la menopausia y condiciones anatómicas de la mujer, se presentan como las principales causas que predisponen a una ITU, que conducen a la colonización de la uretra por enterobacterias desencadenando una ITU<sup>1,3,7-9,25-27</sup>.

Se observaron tres (5%) casos de ITU en varones; dos sujetos (3%) con edades entre 60 a 80 años, característica descrita en la bibliografía que señala la mayor edad y presencia de comorbilidades como los principales factores de riesgo para el desarrollo de ITU<sup>15,26,28</sup>. Además, se encontró un paciente masculino entre 21 y 30 años que presentó ITU, lo cual amerita un estudio más exhaustivo para determinar la causa de su infección. En cuanto a los perfiles de susceptibilidad, el estudio reveló que los mayores porcentajes de resistencia presentan la asociación trimetoprim /sulfametoxazol, ampicilina, ciprofloxacina,

ampicilina/sulbactam y cefalosporinas con el 57%, 52%, 32,5%, 27% y 15% respectivamente. Se encontró menos del 20% de resistencia para antibióticos como cefalosporinas, amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam, carbapenémicos y gentamicina, lo que se asemeja a los resultados obtenidos en otros estudios<sup>7,29-33</sup>. En general, se presentan altas tasas de resistencia antibiótica, las cuales se pueden atribuir a un tratamiento antibiótico previo por otras noxas. La sensibilidad a la cefazolina mayor al 80% indica la posibilidad de utilizar cefalosporinas de administración oral en el caso de necesitarlo (cefalexina o cefuroxima). Concuerdan con otros estudios<sup>7,11,39</sup>, una baja tasa de resistencia a nitrofurantoina y fosfomicina (7% y 2% respectivamente). A pesar de las limitaciones del estudio en términos del número de pacientes y cultivos aislados, los perfiles de susceptibilidad-resistencia son determinantes, por lo que se sugiere el tratamiento empírico con nitrofurantoina o fosfomicina. Debe considerarse a futuro la resistencia mediada por plásmidos que desembocaría en la resistencia a la nitrofurantoina, medicamento clave para el tratamiento de infecciones de tracto urinario sin complicaciones<sup>40</sup>. Al optar por terapia parenteral en casos graves, se sugiere el uso de gentamicina (alta sensibilidad, del 92%). Se sugiere la vigilancia de la resistencia bacteriana a fin de evitar el desarrollo de resistencias.

## Conclusión

Se encontró ITU en el 27% de la población estudiada. De acuerdo a los perfiles AST encontrados en las poblaciones investigadas, los fármacos de primera línea que podrían prescribirse en casos de ITU serían: fosfomicina, nitrofurantoina (excepto en el tercer trimestre de embarazo y sobre 37 semanas de gestación), amoxicilina/ácido clavulánico y gentamicina. Un segundo grupo de antibióticos incluye cefuroxima, ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, cefazolina y cefoxitina. Se sugiere no prescribir trimetoprim/sulfametoxazol, ciprofloxacina, norfloxacina, levofloxacina, ampicilina y ampicilina/sulbactam por la alta resistencia encontrada. El trimetoprim/sulfametoxazol está contraindicado en el primer y tercer trimestres de embarazo; no se recomienda prescribir ciprofloxacina, norfloxacina y levofloxacina por la resistencia que presentan y por estar contraindicadas las quinolonas en el embarazo; se evitará prescribir ampicilina y la combinación ampicilina/sulbactam por la alta resistencia encontrada.

Estos resultados no son concluyentes en vista que la resistencia a antibióticos se modifica notablemente

**Tabla 3.** Distribución del perfil de resistencia de las 60 cepas analizadas en este estudio

| Cepas | n | %   | Perfil de resistencia | Mecanismos de resistencia |      |      | Clasificación |   |   |
|-------|---|---|-----------------------|---------------------------|------|------|---------------|---|---|
|       |   |   |                       | Beta-lactamasa            | BLEE | AmpC | A             | B | C |
| 1     | 2 | -   |                       | -                         | -    | -    | -             | - | - |
| 4     | 3 |   |                       | -                         | -    | -    | -             | - | - |
| 3     | 5 | NAL   |                       | -                         | -    | -    | -             | - | - |
| 1     | 1 | SXT   |                       | -                         | -    | -    | -             | - | - |
| 1     | 1 | NIT   |                       | -                         | -    | -    | -             | - | - |
| 1     | 1 | AMP   |                       | -                         | -    | -    | -             | - | - |
| 1     | 1 | SXT NAL   |                       | -                         | -    | -    | -             | - | - |
| 1     | 1 | CZO FOX   |                       | -                         | -    | -    | -             | - | - |
| 3     | 5 | AMP SAM   |                       | +                         | -    | -    | -             | - | - |
| 1     | 1 | NIT SXT NAL   |                       | -                         | -    | -    | -             | - | - |
| 1     | 1 | AMP SXT NAL   |                       | +                         | -    | -    | -             | - | - |
| 9     | 1 | AMP SAM SXT   |                       | +                         | -    | -    | -             | - | - |
| 5     |   |   |                       |                           |      |      |               |   |   |
| 1     | 1 | LVX SXT NAL NOR   |                       | -                         | -    | -    | -             | - | - |
| 1     | 1 | CIP LVX NAL NOR   |                       | -                         | -    | -    | -             | - | - |
| 2     | 3 | CIP LVX SXT NAL NOR   |                       | -                         | -    | -    | -             | - | - |
| 1     | 1 | TZP CIP LVX NAL NOR   |                       | +                         | -    | -    | -             | - | - |
| 2     | 3 | AMP SAM NIT SXT NAL   |                       | +                         | -    | -    | +             | - | - |
| 1     | 1 | AMP CIP LVX NIT SXT NAL   |                       | +                         | -    | -    | -             | - | - |
| 1     | 1 | FOX CIP LVX NIT SXT NAL NOR   |                       | -                         | -    | -    | +             | - | - |
| 3     | 5 | AMP SAM CIP LVX SXT NAL NOR   |                       | +                         | -    | -    | +             | - | - |
| 1     | 1 | AMP SAM CIP LVX NIT SXT NAL NOR                                     |                       | +                         | -    | -    | +             | - | - |
| 1     | 1 | AMP SAM GEN TOB CIP LVX NAL NOR                                     |                       | +                         | -    | -    | +             | - | - |
| 1     | 1 | AMP GEN TOB CIP LVX NIT SXT NAL NOR                                 |                       | +                         | -    | -    | +             | - | - |
| 2     | 3 | CTX CXM AMC AMP SAM CZO FOX CAZ CRO FEP SXT                         |                       | +                         | -    | +    | +             | - | - |
| 1     | 1 | CTX CXM AMP CZO FOX CAZ CRO FEP CIP LVX SXT NAL NOR                 |                       | +                         | +    | -    | +             | - | - |
| 1     | 1 | CTX CXM AMC AMP SAM CZO FOX CAZ CRO FEP CIP LVX NIT SXT NAL NOR     |                       | +                         | +    | -    | +             | - | - |
| 1     | 1 | CTX CXM AMC AMP SAM CZO FOX CAZ CRO FEP TOB CIP LVX SXT NAL NOR     |                       | +                         | +    | -    | +             | - | - |
| 1     | 1 | FOS CTX CXM AMP SAM CZO FOX CAZ CRO FEP CIP LVX NIT SXT NAL NOR     |                       | +                         | +    | -    | +             | - | - |
| 1     | 1 | CTX CXM AMP SAM CZO FOX CAZ CRO FEP GEN TOB CIP LVX NIT SXT NAL NOR |                       | +                         | +    | -    | +             | - | - |
| 1     | 1 | CTX CXM AMP SAM TZP CZO FOX CAZ CRO FEP TOB CIP LVX NIT SXT NAL NOR |                       | +                         | +    | -    | +             | + | - |
| 1     | 1 | CTX CXM AMC AMP SAM CZO FOX CAZ CRO FEP GEN TOB CIP LVX SXT NAL NOR |                       | +                         | +    | -    | +             | - | - |

$\beta$ -lactamasa+: cepa que hidroliza aminopenicilinas y carboxipenicilinas.

BLEE ( $\beta$ -lactamasa de espectro extendido)+: cepa capaz de hidrolizar a casi la totalidad de cefalosporinas manteniendo sensibilidad a cefamicinas, inhibidores de  $\beta$ -lactamasas y carbapenémicos.

AmpC (hiperproducción de cefalosporinasa cromosómica clase C)+: cepa capaz de hidrolizar todos los  $\beta$ -lactámicos excepto carbapenémicos.

A: MDR multidrogo-resistente (cepa resistente a un antibiótico de 3 o más familias).

B: XDR extensivamente resistente (cepa resistente por lo menos a 1 antibiótico de cada familia, con susceptibilidad a 2 o menos antibióticos de cada familia).

C: PDR panresistente (cepa resistente a todas las familias de antibióticos).

Clave: NAL (ácido nalidíxico); SXT (sulfametoxazol/trimetoprim); NIT (nitrofurantoin AMP (ampicilina); CZO (cefazolina); FOX (cefotaxima); SAM (ampicilina/sulbatam); LVX (levofloxacina); (norfloxacina); CIP (ciprofloxacina); TPZ (piperacilina/tazobactam); GEN (gentamicina); TOB (tobramicina); CTX (cefotaxima); CXM (cefuroxima); AMC (amoxicilina/ác. clavulánico); CZO (cefazolina); CAZ (ceftazidima); CRO (ceftriaxona); FEP (cefepima).

Fuente: resultados de laboratorio.

Elaboración: autores.

por auto-prescripción y por la movilidad y migración. Si bien es cierto que las tasas de resistencia a antibiótico, en términos generales, es menor en las comunidades nativas amerindias Kichwas comparado con grupos poblacionales de grandes centros urbanos, se recomienda mantener estudios de este tipo en poblaciones de características similares, a fin de monitorear patrones de susceptibilidad/resistencia como guía para el manejo clínico. Se insiste en el uso racional de antibióticos, empleando fármacos que menor resistencia en casos de ITU y de forma selectiva restringiéndose a las quinolonas por la gran variabilidad de mutaciones genéticas que se presentan y son transmitidas a a fármacos de otras familias.

La elevada prevalencia de ITU, la multiplicidad de uropatógenos aislados, la identificación de grupos de mayor riesgo y la diversidad de perfiles de resistencia antibiótica, evidencian la necesidad de implementar estudios locales que orienten acciones de salud y vigilancia epidemiológica, acorde a las particularidades de cada población.

El documento constituye un aporte al conocimiento de los patrones de resistencia a distintos antibióticos que facilita el mejor manejo clínico de ITU, patología en la que el tratamiento farmacológico es un desafío para los médicos.

### **Contribución de los autores**

El protocolo de investigación y el diseño de la misma, la recolección de datos, el análisis estadístico, la valoración e interpretación de los datos, el análisis crítico, la discusión, la redacción y la aprobación del manuscrito final fueron realizados por todos los autores quienes contribuyeron de igual forma en todo el proceso. El autor correspondiente representa al colectivo de autores.

### **Referencias**

1. Mohsen Tabasi, Mohammad Reza Asadi Karam, Mehri Habibi, et al. Phenotypic assays to determine virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolates and their correlation with antibiotic resistance pattern. *Osong Public Health Res Perspect* 2015; 6(4):261-268.
2. Ulett G, Totsika M, Schaale K, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* virulence and innate immune responses during urinary tract infection. *Microbiology* 2013; 16:100-107.
3. Sivick KE, Mobley HL. Waging war against uropathogenic *Escherichia coli*: winning back the urinary tract. *Infect Immun* 2010; 78:568-85.
4. Miranda Estrada L, Ruíz Rosas M, Molina López J, et al. Relación entre factores de virulencia, resistencia a antibióticos y los grupos filogenéticos de *Escherichia coli* uropatógena en dos localidades

### **Disponibilidad de datos y materiales**

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición al autor correspondiente.

### **Consentimiento para publicación**

La identidad de los individuos participantes en el estudio es anónima y confidencial, por lo que no se obtuvo un consentimiento específico para su publicación.

### **Aprobación ética y consentimiento**

El protocolo y el consentimiento fueron aprobados oportunamente.

### **Financiamiento**

Los recursos fueron provistos por los autores.

### **Conflicto de interés**

Los autores NO reportan conflicto de interés alguno.

### **Agradecimientos**

Los autores reconocen la colaboración valiosa prestada por la Dra. Anita Villafuerte Directora del Hospital Claudio Benati de Zumbahua, del T. Med. José Álvarez y de la Lcda. Maricela Guanotuña laboratoristas de este hospital. Del Dr. Franklin Agualongo, y de la Dra. Karina Ganchala directores del Centro de Salud Tipo B de Zumbahua, y de la Lcda. Mayra Lara laboratorista de este centro. De la Dra. Gladys Mera, del Dr. Héctor Lazo Directores del Hospital de Colta, y del Lcdo. Paúl Velásquez laboratorista de este hospital. De la Dra. Érika Sánchez directora del hospital de Guamote y del MSc. Lcdo. Rodolfo Chicaiza laboratorista de este hospital. No podemos dejar de mencionar la colaboración brindada por los profesionales de la salud de estas unidades médicas

- de México. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.021>
5. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *NOMBRE REVISTA* 2010; 28(9):638-645.
  6. Zurita J. E. coli urinario: tendencia de la resistencia en el Ecuador desde 1999 al 2007. *Revista Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia* 2009; 14(1-2): .
  7. Medina Polo J, Guerrero Ramos F, Pérez Cadavid S, et al. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad que requieren hospitalización: factores de riesgo, características microbiológicas y resistencia a antibióticos. *Actas Urológicas Españolas* 2015; 39(2):104-111.
  8. Gálvez San Román JL, Jiménez Hidalgo C, Portillo Cano MM, et al. Características y cambios epidemiológicos de los pacientes con infección del tracto urinario en los servicios de urgencias hospitalarios. <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-6627/2016000100005>
  9. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Disease-a-month* 2003; 49(2):53-70.
  10. Marlene J, Camulombo C, Alvarez BR, et al. Evaluación de la resistencia antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* causantes de infecciones urinarias en la provincia de Huambo, Angola. *Revista Cubana de Ciencias Biológicas* 2015; 4(2):71-77.
  11. Blanco VM, et al. Prevalence and risk factors for urinary tract infections start in the community caused by *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases in Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2016; 34(9):559-565.
  12. Betrán A, Cortés AM. Evaluación de la resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en infecciones urinarias adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Barbastro (Huesca), *Rev Esp Quimioter* 2015; 28(5):263-266.
  13. Millán Ysheth, Hernández Erick, Millán Beatriz, et al. Distribución de grupos filogenéticos y factores de virulencia en cepas de *Escherichia coli* uropatógena productora de  $\beta$ -lactamasa CTX-M-15 aisladas de pacientes de la comunidad en Mérida, Venezuela, *Revista Argentina de Microbiología* 2014; 46(3): 175-181.
  14. Orrego Marin C, Henao-Mejia C, Cardona-Arias J. Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. *Acta Med Colomb* 2014; 39:352-358.
  15. Páramo Rivas F, Tovar Serrano A, Rendón Macías 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 Mex* 2015; 31:34-40.
  16. Martínez P, Garzón D, Mattar S. CTX-M-*Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados de infecciones de las vías urinarias adquiridas en la comunidad en Valledupar, Colombia. *Braz J Infect Dis* 2012; 16(5):420-5.
  17. Bartolini A, Sennati S, et al. Sensibilidad a los antimicrobianos y determinantes de resistencia emergentes (blaCTX-M, rMTB, fosA3) en aislados clínicos de las infecciones del tracto urinario en el Chaco boliviano. *Internacional Journal of Infectious Diseases* 2016. 43:1-6.
  18. Alves M, Lins G, Medeiros A, et al. Antibiotic resistance patterns of urinary tract infections in a north-eastern brazilian capital. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 2016; 58:2.
  19. Arana D, Rubio M, Alós J. Evolution of antibiotic multiresistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from urinary tract infections: a 12 years analysis (2003-2014). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2017; 35(5):293-298.
  20. Visca P, Seifert H, Towner KJ. *Acinetobacter* infection-an emerging threat to human health. *IUBMB Life* 2011; 63(12):1048-1054.
  21. Shio-Shin J, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of pathogens causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART), 2010-2013. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 47(4):328-334.
  22. Méndez Y, Caicedo E, Guio S, et al. Caracterización clínica de infecciones de vías urinarias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en Duitama (Colombia), durante 2010-2015. *Infectio* 2017; 21(1):15-18.
  23. Kow N, Holthaus E, Barber M. Bacterial uropathogens and antibiotic susceptibility of positive urine cultures in women with pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Neurourology and Urodynamics* 2016; 35:69-73.

24. Guevara N, Guzmán M, Merentes A, et al. Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias gramnegativas aisladas de infecciones del tracto urinario en Venezuela: resultados del estudio SMART 2009-2012. *Rev Chilena Infectol* 2015; 32 (6):639-648.
25. GPC 2013. Infección de vías urinarias en el embarazo. Ministerio de Salud Pública.
26. Martínez E, et al. Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: consenso para el manejo empírico. *Infectio* 2013; 17(3):122-135.
27. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo SEGO. Infección urinaria y gestación (actualizado febrero 2013). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pog.2013.09.001>
28. Lau SM, Peng MY, Chang FY. Resistance rates to commonly used antimicrobials among pathogens of both bacteremic and non-bacteremic community-acquired urinary tract infection. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37:185-191.
29. Alvaro M. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad en pacientes ambulatorios del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao-Perú [Tesis]. Lima: Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2002.
30. Kahlmeter G, Ahman J, Matuschek E. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* causing uncomplicated urinary tract infections: a european update for 2014 and comparison with 2000 and 2008. *Infect Dis Ther* 2015; 4:417-423.
31. Troya C, Herrera D, Guevara A, et al. Monitoreo local de resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* en una zona rural del Ecuador: más allá del modelo biomédico. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.23936/pfr.v1i1.128.g190>
32. Seija V, et al. Factores asociados al desarrollo de infección urinaria de origen comunitario causada por *Escherichia coli* resistente a fluoroquinolonas. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31(4):400-405.
33. Salles M, Zurita J, Mejia C, Villegas M. Las infecciones resistentes gram-negativas en el ámbito ambulatorio en América Latina. *Epidemiol Infect* 2013; 141:2459-2472. doi:10.1017/S095026881300191X
34. González R, García A, Mohedano R, et al. El papel de la reparación de roturas de doble cadena de ADN en *Escherichia coli* en la sensibilidad a quinolonas: implicaciones terapéuticas. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28(3):139-144.
35. Montañez-Valverde Raúl A, et al. Infección urinaria alta comunitaria por *E. coli* resistente a ciprofloxacina: características asociadas en pacientes de un hospital nacional en Perú. *An Fac Med*. 2015; 76(4):385-91.
36. Oyebola Fasugba, et al. Resistencia a la ciprofloxacina en la comunidad y adquirida en el hospital *Escherichia coli* Infecciones del tracto urinario. Una revisión sistemática y meta-análisis de estudios observacionales. *BMC Infectious Diseases* 2015; 15:545.
37. Gutiérrez P, et al. Eficacia y seguridad de la ciprofloxacina en el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias (IVU) en adultos: revisión sistemática con metaanálisis. *Gac Med Mex* 2015; 151:225-244.
38. Rattanaumpawan P, Tolomeo P, Bilker WB, Fishman NO, Lautenbach E. Risk factors for fluoroquinolone resistance in gram-negative bacilli causing healthcare-acquired urinary tract infections. *J Hosp Infect* 2010; 76(4):324-327.
39. Nisel Yılmaz, Neval Ağuş, Arzu Bayram, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Escherichia coli* isolates as agents of community-acquired urinary tract infection (2008-2014). *Turk J Urol* 2016; 42(1):32-36.
40. Pak-Leung Ho, Ka-Ying Ng, Wai-U Lo, et al. Plasmid-mediated OqxAB is an important mechanism for nitrofurantoin resistance in *Escherichia coli*. *Agents Chemother Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(1):537-543.