



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**CARACTERIZACIÓN DEL FENOTIPO DE
RESISTENCIA DE ESCHERICHIA COLI EN
INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS EN UN HOSPITAL
DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA**

P R E S E N T A

ERIKA MARIANA JARAMILLO GONZÁLEZ

T U T O R D E T E S I S

DRA MANUELITA ZAVALA PINEDA

Facultad de Medicina



Ciudad Universitaria, CD. MX. 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

*A todos los que dedicaron su vida a las enfermedades infecciosas y que
inspiraron este camino.*

A los que con y sin intención fueron parte de este proyecto.

A mis maestros y compañeros de residencia.

A toda mi familia.

A Miguel.

A Serbia.

CONTENIDO

Agradecimientos	ii.
Índice de tablas y gráficos	iv
Abreviaturas	v
Resumen	vi
Introducción	1
Infecciones de vías urinarias	2
<i>Escherichia coli</i>	3
Mecanismos de resistencia	4
Justificación	7
Objetivos	9
Hipótesis	10
Material y Métodos	11
Resultados	13
Discusión	18
Conclusiones	21
Referencias	22

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

TABLA 1. Frecuencia y porcentaje de cepas resistentes por familia de antimicrobianos	13	14
TABLA 2. Frecuencia y porcentaje de expresión de mecanismos de resistencia a betalactámicos		15
TABLA 3. Porcentaje de cepas que expresan sensibilidad a betalactámicos de acuerdo al mecanismo de resistencia		15
TABLA 4. Porcentaje de resistencia a familias de antimicrobianos de acuerdo al mecanismo de resistencia a betalactámicos		16
GRÁFICO 1. Distribución de población por grupo y edad		13
GRÁFICO 2. Frecuencia y porcentaje de expresión de mecanismos de resistencia a antimicrobianos por grupo de resistencia expresada a betalactámicos		17

ABREVIATURAS

BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
CDC	Centros de control y prevención de enfermedades
CLSI	Instituto de estándares clínicos y de laboratorio
MIC	Concentración mínima inhibitoria
OMS	Organización mundial de la salud
DHFR	Dihidrofolato reductasa cromosomal
PMQR	Resistencia a fluoroquinolonas mediada por plásmidos

RESUMEN

La resistencia bacteriana es el fenómeno por el cual un microorganismo deja de ser afectado por un antimicrobiano lo cual es consecuencia de adquisición de mecanismos que evitan el efecto del antimicrobiano sobre la bacteria. Multidrogorresistencia se define como la no susceptibilidad de la especie bacteriana a tres o más clases de antibióticos.

México desarrolló una Estrategia Nacional de Acción Contra la Resistencia a los Antimicrobianos, en la que se plantean diferentes puntos a través de los cuáles dar respuesta a este problema sanitario. Marco en el cual se desarrolla este proyecto.

Las infecciones de vías urinarias son la tercera causa de enfermedad nacional desde el año 2000. De los cuales el 80% al 90%, tienen como agente etiológico a *Escherichia coli* uropatógena, por lo que recobra especial interés el incremento en la prevalencia de cepas multidrogorresistentes. Lo que motiva a este grupo de trabajo a explorar a profundidad los patrones de resistencia a antimicrobianos y la frecuencia de expresión de los mismos, en las infecciones de nuestra comunidad. OBJETIVOS. Caracterizar el fenotipo de resistencia de *Escherichia coli* en las infecciones de vías urinarias en el Hospital General de México.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal. Recabamos un total de 199 registros de expedientes clínicos, correspondientes a la identificación de *Escherichia coli* en urocultivos durante el primer cuatrimestre de 2018.

RESULTADOS: Del total de registros obtenidos se obtuvo un total de resistencia a betalactámicos de 91.9%, resistencia a fluoroquinolonas en 74.9%, resistencia a aminoglucósidos 40.2%, resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol 60.3%. El total de cepas con multidrogorresistencia es de 67.3%. Por lo que sugerimos modificar los esquemas de primera línea de tratamiento para infecciones del tracto urinario y se propone la implementación de métodos moleculares para el mejor estudio y determinación de las resistencias antimicrobianas.

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana es el fenómeno por el cual un microorganismo deja de ser afectado por un antimicrobiano lo cual es consecuencia de adquisición de mecanismos que evitan el efecto del antimicrobiano sobre la bacteria. Multidrogorresistencia se define como la no susceptibilidad de la especie bacteriana a tres o más clases de antibióticos.(1,2)

La resistencia antimicrobiana representa una amenaza global; por lo que se han desarrollado múltiples políticas nacionales e internacionales, con estrategias de vigilancia del uso de antimicrobianos, con la finalidad de revertir este proceso.

La Organización Mundial de la Salud recomienda mecanismos nacionales de vigilancia; para lo que se requiere capacidad de las instituciones para detectar, analizar y dar seguimiento a los microorganismos resistentes. Esta vigilancia puede revelar los patrones de resistencia e identificar brotes y tendencias. En muchos lugares, sin embargo, no se cuenta con la infraestructura para cubrir estos objetivos.(3–5)

Es por eso que la misma organización desarrolló una estrategia de 5 pasos para el control de resistencias bacterianas: Incrementar el conocimiento y entendimiento de la resistencia antimicrobiana, aumentar los conocimientos a través de la vigilancia e investigación, reducir la incidencia de infecciones, optimizar el uso de antimicrobianos y garantizar una inversión sustentable para contrarrestar la resistencia antimicrobiana.

México, como estado miembro de la OMS, desarrolló una Estrategia Nacional de Acción Contra la Resistencia a los Antimicrobianos, en la que se plantean diferentes puntos a través de los cuáles dar respuesta a este problema sanitario, uno de los más relevantes es la vigilancia epidemiológica y la incorporación de líneas de investigación en resistencias antimicrobianas, marco en el cual se desarrolla este proyecto.

Los microorganismos más vigilados por su frecuencia y patogenicidad son enterobacterias como *Escherichia coli*, otros bacilos gram negativos como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. Y gram positivos como *Staphylococcus aureus*.

En este contexto en Estados Unidos de Norte América, los Centros de control y prevención de enfermedades (CDC) estimaron el impacto de infecciones causadas por patógenos resistentes a los antimicrobianos. Reportaron que resulta en más de 2 millones de infecciones de infecciones, con un número aproximado de 23, 000 muertes.

Prolonga la estancia hospitalaria aproximadamente 6.3 días y se calcula que representa un costo por paciente de hasta 29,000 dólares por evento.(6)

Incluso se ha reportado específicamente en las infecciones asociadas a *E. coli* productora de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) repercuten elevando 9 días o más, los días de estancia intrahospitalaria. Y se estima un aumento en los costos hasta de 16, 000 dólares. De tratarse de bacteriemias asociadas a este tipo de patógenos, los días de estancia intrahospitalaria se prolongan por 15 días más, En un estudio publicado este año por Otter J, et al en 2018 se encontró que en un ambiente hospitalario las infecciones de vías urinarias por *Escherichia coli* son responsables de bacteremias hasta en 36%. (7)

Por lo que nos propusimos explorar el perfil de resistencias de una de las bacterias de mayor relevancia clínica, al ser uno de los patógenos frecuentemente aislados en múltiples sitios y su creciente nivel de expresión de resistencias. Para este estudio optamos por la investigación en aislamientos obtenidos de tracto urinario, debido a que de acuerdo a datos obtenidos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, las infecciones de vías urinarias son la tercera causa de enfermedad nacional desde el año 2000. Se estima que en todo el mundo se diagnostican aproximadamente 150 millones de personas con infección de vías urinarias anualmente.(8) En el Anuario de Mortalidad de 2017, se reportaron un total de 4, 338, 252 casos, lo cual traduce que cada día en México se diagnostican aproximadamente 11, 885 casos. De los cuales el 80% al 90%, tienen como agente etiológico a *Escherichia coli* uropatógena, por lo que recobra especial interés el incremento en la prevalencia de cepas multidrogresistentes.(9)

Principalmente en la última década, se han identificado incrementos alarmantes en los patrones de resistencia de bacterias gram negativas, entre ellos *Escherichia coli*. En algunos artículos se reportan susceptibilidad a fármacos de primera línea de menos del 60%, incluso para cepas comunitarias. (10)

Lo que motiva a este grupo de trabajo a explorar a profundidad los patrones de resistencia a antimicrobianos y la frecuencia de expresión de los mismos, en las infecciones de nuestra comunidad.

Escherichia coli

Bacilo gram-negativo, que pertenece al género *Escherichia*; familia *Enterobacteriaceae*. Recibe su nombre en honor a Theodore Escherich quien describió el patógeno en 1885. Mide aproximadamente 1 a 3 micrómetros. Se caracteriza por su capacidad de fermentar lactosa y otros azúcares para producir indol a partir de triptófano.

Es una bacteria que forma parte natural del microbioma intestinal y que sin embargo, puede generar una gran variedad de infecciones; es la causa más común de infecciones de vías urinarias, una de las causas principales de meningitis neonatal y de los agentes más relevantes en otras infecciones extraintestinales como artritis séptica y neumonía nosocomial(11).

En algún momento se consideró que las cepas causantes de infecciones de vías urinarias eran diferentes a aquellas aisladas de tracto gastrointestinal, por lo que se acuñó el término de *Escherichia coli* uropatógena, y si se han identificado factores bacterianos que permiten la patogenicidad de las cepas, estos no son exclusivos de alguna cepa o de una variante de infección, incluso en los pacientes inmunocomprometidos las cepas asociadas a infecciones son más parecidas a aquellas comensales que a clonas patógenas(12).

Si bien se han identificado aspectos particulares en las cepas asociadas a infección de vías urinarias, se concluye que hasta el 52% del genoma entre cepas uropatógenas y comensales es compartido; y solamente 131 genes de los 5379 genes identificados en *E. Coli* son específicos de las primeras(12).

Mecanismos de Resistencia

Para estudiar los mecanismos de resistencia que expresa esta enterobacteria debemos iniciar explicando que son diferentes mecanismos para cada familia de antimicrobianos.

Y su expresión teóricamente es indiferente a la expresión de otros mecanismos.

Resistencia a Betalactámicos

Los betalactámicos son los antimicrobianos más populares para el tratamiento de infecciones, no sólo de vías urinarias, por sus pocos efectos adversos, efectividad, y amplio espectro antimicrobiano. Sin embargo el creciente aumento en la proporción de cepas resistentes asociadas a la presencia de enzimas que hidrolizan a estos antibióticos y la suma de diferentes mecanismos de resistencia, pone en alerta a las organizaciones de salud mundiales, debido a la creciente amenaza que representa la multidrogorresistencia para el combate a las infecciones.

Los antibióticos de esta familia se unen e inactivan a la proteína fijadora de penicilina, lo cual inhibe la síntesis adecuada de la pared celular bacteriana. La resistencia a antibióticos betalactámicos consiste en formación de enzimas que se unen a las moléculas de antimicrobiano inactivándolas mediante hidrólisis, estas son llamadas betalactamasas, mismas que en su mayoría tienen un sitio activo de serina, y se clasifican de acuerdo a la Clasificación de Amber, en donde distingue las enzimas de acuerdo a su estructura y capacidad de inhibición de betalactámicos. En esta familia encontraremos la expresión de betalactamasa TEM-1 (debe su nombre al paciente griego Temoneira de quien se obtuvo el primer aislamiento), betalactamasa SHV (Variante sulfhidrilo), CTM-X (por su capacidad de hidrólisis a cefotaxima), AMPc (debe su nombre a los residuos aminomuopéptidos productos de degradación de la pared bacteriana que actúan como señalización para inducción de la expresión del gen ampC), por último a la expresión de carbapenemasas La expresión de estas enzimas se infiere a partir de la observación del antibiograma realizado y el conjunto de resistencia a fármacos plasmado en el mismo.(1,2,13)

Resistencia a Aminoglucósidos

En cuanto a la resistencia para aminoglucósidos estudiaremos expresión de enzimas inactivantes acetiltransferasas (AAC) que acetilan un grupo amino del antibiótico, fosfotransferasas (APH) que fosforilan un grupo hidroxilo y las nucleotidil transferasa

(ANT) que fosforilan un grupo hidroxilo. Estas enzimas catalizan modificaciones en sitios específicos del antibiótico disminuyendo su unión al ribosoma. La expresión de las últimas dos se evalúa en estudios epidemiológicos realizando la evaluación de resistencia a estreptomicina; sin embargo en el antibiograma que usaremos se considera suficiente la evaluación de amikacina, gentamicina y tobramicina; mismos que expresan la activación de Acelitltransferasas; la cual se expresa como elevación del nivel de sensibilidad al antibiótico, de dos o tres de los antibióticos, específicamente gentamicina y tobramicina. Sin embargo deberá considerarse una cepa resistente también a amikacina. Cabe señalar que la resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos no se debe sólo a la producción de enzimas, generalmente también intervienen alteraciones de la permeabilidad. (14) (1)

Resistencia a Fluoroquinolonas

La topoisomerasa II es una enzima con función ADN girasa, es decir, es necesaria para que el superenrollamiento del ADN cromosómico bacteriano permita una división celular eficiente. Y es el sitio de acción de las fluoroquinolonas que inhiben esta enzima. Estas son codificadas en 4 subunidades, 2 codificadas por el gen *gyrA* y 2 subunidades codificadas por *gyrB*. La mutación puntual del *gyrA* es la causa más habitual de resistencia a fluoroquinolonas y al ácido nalixídico. Sin embargo, aquellas en las que se interprete resistencia a ácido nalixídico de alto nivel, considerar una mutación en la *gyrA*, con una segunda mutación para formar una cepa de alto nivel a ciprofloxacino.(1,2)

Resistencia a sulfamidas y trimetoprima

Actúa en 2 pasos consecutivos de síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, el trimetoprim inhibe la dihidrofolato reductasa, bloqueando producción de ácido tetrahidrofólico desde el ácido dihidrofólico. Sulfametoxazol inhibe la síntesis del ácido dihidrofólico mediante competencia con el ácido paraminobenzoico. El mecanismo de resistencia más común es la superproducción de dihidrofolato reductasa cromosomal, (DHFR) o la adquisición de plásmidos con genes *dhfrI* o *dhfrII* que otorgan altos niveles de resistencia al fármaco.

Resistencia a Nitrofurantoína

La nitrofurantoína es conocida por su potencial bacteriostático, puede ser bactericida en dosis elevadas. Se consideran múltiples sitios de acción del fármaco, se ha demostrado que inhibe la acetil coenzima A bacteriana, interfiriendo así con el metabolismo de los carbohidratos. Puede también inhibir la traducción ribosómica, y ocasionar daños en el DNA bacteriano. Sin embargo no se ha definido el papel de cada mecanismo en su efectividad. Los mecanismos de resistencia desarrollados por *Escherichia coli* a este medicamento son la aparición de mutaciones en los genes *nfsA* y *nfsB* que codifican enzimas nitrorreductasa tipo I y tipo II; responsables de reducir a nitrofurantoína en sus intermedios activos. (15,16)

JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a los datos publicados en el Diario Oficial de la Federación en el marco de la Estrategia Nacional de Acción contra la resistencia a los antimicrobianos, se estima que 700,000 personas fallecen al año por infecciones provocadas por microorganismos resistentes a los antimicrobianos a nivel mundial y, se calcula que para el año 2050, 10 millones de vidas al año y un total acumulado de 100 billones de dólares de producción económica están en riesgo debido al aumento de las infecciones resistentes a los antibióticos.

En México, se ha reportado la creciente resistencia en patógenos causantes de infecciones comunes a nivel comunitario. No obstante, hay poca información disponible que permita caracterizar el impacto de la resistencia antimicrobiana en mortalidad y en costos de atención.

Por lo que generar dicha información es de suma importancia debido a que es cada vez mayor la evidencia que demuestra que la resistencia simultánea a múltiples antimicrobianos propicia dificultades en el tratamiento de enfermedades, lo que puede derivar en la muerte de pacientes por el fracaso terapéutico que representa.

Entonces, el diagnóstico de las enfermedades infecciosas que requieren tratamiento con antibióticos, así como el conocimiento del agente etiológico y sus patrones de susceptibilidad antimicrobiana, se traduce como una necesidad con el fin de poder administrar la terapia adecuada.

Es además dentro del marco de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos que se establece promover a la Resistencia Antimicrobiana como un tema prioritario en las agendas de investigación de las diversas instituciones públicas, privadas y sociales en México.

En nuestro hospital no se han realizado estudios enfocados en la determinación de fenotipos de resistencia expresados por *Escherichia coli* uropatógena. Siendo una de las bacterias patógenas más frecuentemente aisladas, y con alto potencial biológico para compartir mecanismos de resistencia desarrollados con otros gram negativos, se considera entonces muy relevante realizar vigilancia de estos aislamientos, y de los mecanismos desarrollados.

De esta forma conoceremos a profundidad la epidemiología local de resistencias, lo que tiene un impacto directo en la salud del paciente y un efecto comunitario, debido a que este conocimiento nos permite dirigir estrategias en el control y manejo de las resistencias antimicrobianas.

OBJETIVOS

Objetivo general

1. Caracterizar el fenotipo de resistencia de *Escherichia coli* en las infecciones de vías urinarias en el Hospital General de México.

Objetivos específicos

1. Determinar el porcentaje de susceptibilidad de *Escherichia coli* en infecciones de vías urinarias en el Hospital General de México a los diferentes antimicrobianos.
2. Determinar la prevalencia de multidrogoresistencia de *Escherichia coli* en infecciones de vías urinarias.

HIPÓTESIS

La infección de vías urinarias por *Escherichia coli* ha demostrado tener al menos 30% de resistencia a todas las familias de antimicrobianos a nivel internacional. En nuestro medio consideramos que la resistencia de esta bacteria en infecciones de vías urinarias es mayor a la reportada y que la frecuencia de multidrogorresistencia es al menos al doble de la reportada a nivel internacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal. Recabamos un total de 199 registros de expedientes clínicos, del archivo general, y de la base de datos de antibiogramas del departamento de bacteriología del laboratorio central del Hospital General de México, correspondientes a la identificación de *Escherichia coli* en urocultivos durante el primer cuatrimestre de 2018.

Para la identificación de antibiogramas cultivos se utilizó el programa automatizado de Vitek 2. Para los puntos de corte de los patrones de resistencia y sensibilidad se utilizaron criterios de clasificación de CLSI 2017.

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión, exclusión y eliminación:

Criterios de inclusión:

Pacientes hospitalizados en el Hospital General de México, de enero a abril 2018 hombres y mujeres

Mayores de 18 años

Diagnóstico de infección de vías urinarias

Urocultivo positivo para *Escherichia coli*

Criterios de exclusión:

Se excluirán expedientes de pacientes que tengan datos clínicos incompletos.

Para la evaluación del fenotipo se determinaron las siguientes variables: Reporte de sensibilidad, sensibilidad intermedia y resistencia a los siguientes fármacos: ampicilina, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, cefalotina, ceftriaxona, cefepime, astreonam, ertapenem, meropenem, formación de BLEE, trimetoprim/sulfametoxazol, amikacina, gentamicina, tobramicina, ciprofloxacino, nitrofurantoína y tigeciclina.

Para el análisis del fenotipo para la resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol, tigeciclina, nitrofurantoína y quinolonas se determina la susceptibilidad y resistencia con lo reportado a cada fármaco.

Para evaluar la resistencia a aminoglucósidos se analizó la resistencia a gentamicina, tobramicina y amikacina, considerando lo referido en el artículo de Navarro 2010(1), en donde se describe que la presencia de enzimas que inactivan los aminoglucósidos tienen efecto en dos o más miembros de la familia de antimicrobianos, conociéndose la frecuencia de sensibilidad a amikacina en las cepas de *Escherichia coli*, misma que no define la resistencia o no a la familia.

Para el análisis fenotípico del mecanismo de resistencia a betalactámicos se consideraron los siguientes fenotipos de resistencia:

- a. Sin resistencia a betalactámicos.
 - i. No muestra resistencia a ningún betalactámico. Puede tener AMPc en expresión basal cromosómica.
- b. Producción de penicilinasas tipo TEM 1, TEM 2 o SHV 1
 - i. Es resistente a ampicilina, ticarcilina y piperacilina
- c. Hiperproducción de penicilinasas TEM 1, TEM 2 o SHV 1
 - i. Es resistente a la ampicilina, piperacilina, ticarcilina y cefalosporinas de primera generación.
- d. Hiperproducción de AMPc
 - i. Es resistente a la ampicilina, piperacilina, ticarcilina, cefalosporinas de primera y tercera generación.
- e. Expresión de betalactamasas de espectro extendido.
 - i. Es resistente a la ampicilina, piperacilina, ticarcilina, cefalosporinas de primera a cuarta generación y monobactams
- f. Carbapenemasas
 - i. Es resistente a la ampicilina, piperacilina, ticarcilina, cefalosporinas de primera a cuarta generación, monobactams, ertapemen, meropenem e imipenem.
 - ii. Carbapenemasas tipo B, se mantienen sensibles a monobactams

Se realizó análisis estadístico con el programa SPSS.10.

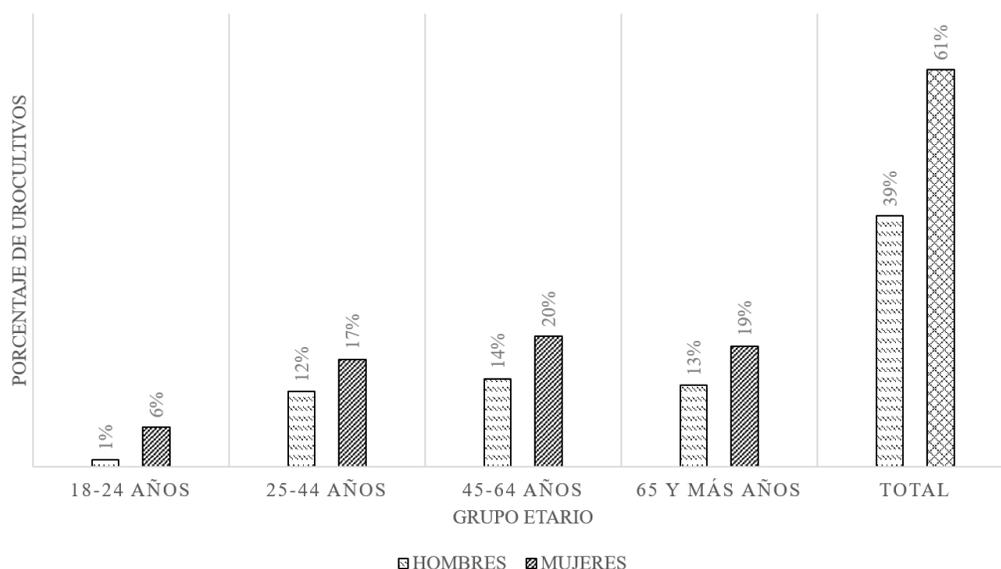
RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 201 registros de expedientes clínicos del archivo general, y de la base de datos de antibiogramas del departamento de bacteriología del laboratorio central del Hospital General de México, correspondientes a la identificación de *Escherichia coli* en urocultivos durante el primer cuatrimestre de 2018. De los cuales fueron eliminados 3 por cumplir criterios de exclusión.

Se analizaron entonces un total de 199 registros de *Escherichia coli*, de los cuáles, 122 se obtuvieron de mujeres, 77 de hombres. En todos los grupos de edad fue mayor la incidencia de infecciones en mujeres, y el grupo de edad de 45 a 64 años representó la mayoría de urocultivos. Como se observa en el gráfico 1.

Se realizó estadística descriptiva en la que se identificaron las frecuencias de resistencias a aminoglucósidos, fluoroquinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol, nitrofurantoína y la frecuencia de presentación de los diferentes fenotipos de resistencia a betalactámicos. Que son los recursos terapéuticos más usados en el tratamiento de infecciones de vías urinarias.

GRÁFICO 1. PORCENTAJE DE UROCULTIVOS DE ACUERDO A GRUPO ETARIO Y SEXO



Se observa el porcentaje de aislamientos, distribuidos por cada grupo de edad y sexo.

Para evaluar la resistencia a aminoglucósidos se analizó la resistencia a gentamicina, tobramicina y amikacina. Se concluye que del total de cepas aisladas 40.2% resultaron resistentes a esta familia.

La resistencia a fluoroquinolonas se determinó a partir de la resistencia expresada a ciprofloxacino la cual asciende hasta 74.9%.

La tercer familia de antimicrobianos a la cual se encontró mayor frecuencia de resistencia fue trimetoprim/sulfametoxazol, la cual se reportó en 60.3% encontrándose en 120 del total de cepas estudiadas.

Del sumo interés es el estudio de cepas resistentes a nitrofurantoína mismo que resultó en menos del 10%, se encontró que el 91.5% de cepas fueron sensibles a este antimicrobiano. Ver tabla 1.

Por el interés clínico y microbiológico que representa la resistencia a betalactámicos, estos lo reportamos de forma independiente. Se encontraron en el total de cepas, la expresión de 4 fenotipos principales de resistencia, los cuales se describen a continuación: cepas sin resistencia 8%, producción de TEM 1, TEM 2 o SHV1, 17.1%, hiperproducción de TEM 1, TEM 2 o SHV 1, 2%, y expresión de betalactamasas de espectro extendido 72.9%. Siendo este último el patrón de resistencia más frecuente.

TABLA 1. FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE CEPAS RESISTENTES POR FAMILIAS DE ANTIMICROBIANOS.

FAMILIA DE ANTIMICROBIANOS	CEPAS SENSIBLES n (%)	CEPAS RESISTENTES n (%)
RESISTENCIA A QUINOLONAS	50 (25.1%)	149 (74.9%)
RESISTENCIA A AMINOGLUCÓSIDOS	119 (59.8%)	80 (40.2%)
RESISTENCIA A NITROFURANTOÍNA	182 (91.5%)	17 (8.5%)
RESISTENCIA A TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL	79 (39.7%)	120 (60.3%)

Frecuencia de resistencia a las familias de antimicrobianos en cepas de *Escherichia coli* uropatógenas.

No se encontró ninguna cepa con expresión de AMPc ni hiperexpresión de la misma. Tampoco se encontraron cepas con fenotipo de carbapenemasas. Ver Tabla 2.

TABLA 2. FRECUENCIA Y PORCENTAJE DE EXPRESIÓN DE MECANISMOS DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS

MECANISMO DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS	NÚMERO DE CEPAS (%)
SIN RESISTENCIA	16 (8%)
PRODUCCIÓN DE TEM 1, TEM 2 O SHV 1	34 (17.1%)
HIPERPRODUCCIÓN DE TEM 1, TEM 2 O SHV 1	4 (2%)
EXPRESIÓN DE BLEE	145 (72.9%)
SENSIBILIDAD A INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS	74 (37.2%)

Se expresa en números totales y porcentajes la frecuencia de expresión de mecanismos de resistencia a betalactamasas.

Así también se realizó un subanálisis para identificación de sensibilidad a inhibidores de betalactamasas (sulbactam/tazobactam) de acuerdo a los mecanismos expresados de resistencia a betalactámicos, encontrándose una mayor sensibilidad a inhibidores en las cepas con producción de TEM 1, TEM 2 o SHV 1 y sólo el 23.4 % en cepas con expresión de BLEE. Se puede observar en la tabla 3.

TABLA 3. PORCENTAJE DE CEPAS QUE EXPRESAN SENSIBILIDAD A BETALACTÁMICOS DE ACUERDO AL MECANISMO DE RESISTENCIA A BETALACTAMASAS.

MECANISMO DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS	SENSIBILIDAD A INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS n (%)	RESISTENCIA A INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS n (%)
PRODUCCIÓN DE TEM 1, TEM 2 O SHV 1	25 (73.5%)	1 (2.9%)
HIPERPRODUCCIÓN DE TEM 1, TEM 2 O SHV 1	1 (25%)	2 (50%)
EXPRESIÓN DE BLEE	34 (23.4%)	64 (44.1%)

Se muestra el número total de cepas y el porcentaje () de las mismas que presentan sensibilidad y resistencia a inhibidores de betalactamasas (sulbactam/tazobactam).

Por último, es notable la asociación de la expresión de betalactamasas a la resistencia a otros antimicrobianos como se describe en la tabla 4 y gráfico 2, en el que destaca un claro incremento en la resistencia a todos los grupos de antimicrobianos una vez que se expresan betalactamasas de espectro extendido, si bien no parece tener una relación directa en su expresión o blancos celulares, si puede sugerir presión positiva que estimula multidrogorresistencia.

Observándose que en el grupo de cepas sin resistencia a betalactámicos, se encontró resistencia a fluoroquinolonas y aminoglucósidos menor al 7%, resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol de 18.8% y 0% de resistencia a nitrofurantoína.

TABLA 4. PORCENTAJE DE RESISTENCIA A FAMILIAS DE ANTIMICROBIANOS DE ACUERDO AL MECANISMO DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS.

MECANISMO DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS	RESISTENCIA A QUINOLONAS	RESISTENCIA A AMINOGLUCÓSIDOS	RESISTENCIA A TRIMETOPRIM/SULFA METOXAZOL	RESISTENCIA A NITROFURANTOÍNA	RESPUESTA A INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS
SIN MECANISMO DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS	6.3%	6.3%	18.8%	0%	0%
PRODUCCIÓN DE TEM 1, TEM 2 O SHV 1	41.2%	8.8%	58.8%	8.8%	2.9%
HIPERPRODUCCIÓN DE TEM 1, TEM 2 O SHV 1	75%	100%	50%	0%	50%
EXPRESIÓN DE BLEE	90.3%	49.7%	65.5%	9.7%	44.1%

Se describe el porcentaje de cepas que expresan resistencia a los diferentes grupos de antimicrobianos, y la última columna la resistencia a inhibidores de betalactamasas, de acuerdo al mecanismo de resistencia para betalactámicos. Los datos se expresan en porcentajes.

En el grupo de cepas con expresión de penicilinasas, se encontró un incremento en la resistencia a quinolonas del 30%, que se eleva a más del doble en las cepas con hiper expresión de TEM1, TEM2 o SHV y que es definitivamente resistente en el 90% de las cepas con expresión de betalactamasas de espectro extendido.

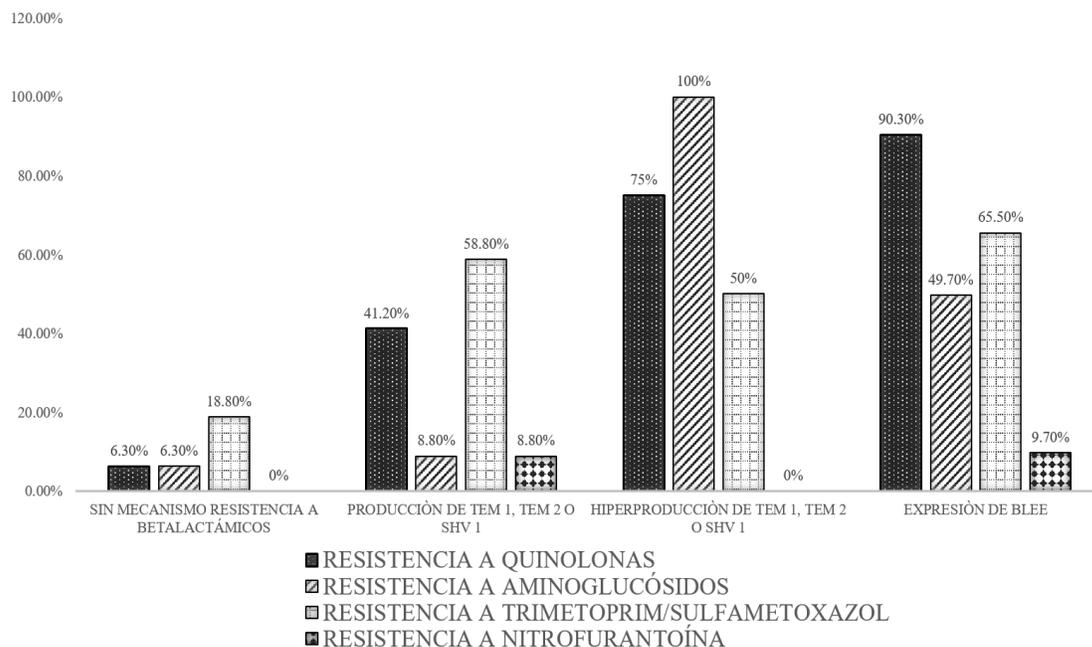
Situación similar se observa en la resistencia a aminoglucósidos del 6.3% en el grupo sin resistencia a betalactamasas, llega al 100% de resistencia en el grupo con hiper expresión de TEM1, TEM2 o SHV, para observarse un descenso de 50 puntos porcentuales en las cepas con expresión de BLEE.

De forma similar se comportó la resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol con porcentaje ascendente de acuerdo a la expresión de betalactamasas, llegando a un máximo de 65% de cepas resistentes.

Por el otro lado la resistencia a Tigeciclina, fue 0%, misma que en este estudio no se grafica, debido a que no es un antimicrobiano útil, al no alcanzar concentraciones terapéuticas en vías urinarias.

Y por último, la resistencia a nitrofurantoína, demostrándose en todas las cepas una frecuencia de sensibilidad mayor al 90%.

GRÁFICO 2. FRECUENCIA DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS DE ACUERDO AL FENOTIPO DE RESISTENCIA A BETA-LACTÁMICOS



Se esquematiza la asociación .entre la presencia de resistencia a betalactámicos y resistencia a las otras familias de antimicrobianos.

DISCUSIÓN

En comparación con artículos publicados sobre análisis de prevalencia de resistencias, nuestro estudio es diferente porque abarca todas las familias de antimicrobianos usadas en el tratamiento de estas infecciones en nuestro medio. Por lo que estos datos tienen relevancia clínica.

La frecuencia de eventos fue mayor en mujeres, representando el 60% del total de eventos estudiados. Hallazgo que es congruente con lo reportado en la literatura nacional, donde se describe que hasta el 60% de las mujeres presentarán un evento de infección de vías urinarias en su vida, y que la incidencia de eventos en mujeres sobre hombres es mucho mayor representando más del 70% del total de infecciones diagnosticadas. (17)

En nuestro estudio el mecanismo de resistencia más encontrado fue la resistencia a betalactámicos, como se ha descrito en la literatura de los últimos años, específicamente se encontró que la expresión de betalactamasas de espectro extendido fue mayor al 70%, y del total de cepas solamente 8% no presentaban mecanismo de resistencia a betalactámicos.

En cuanto a la frecuencia de expresiones de resistencia a las familias de antimicrobianos comenzaremos con los aminoglucósidos, en donde encontramos un total de cepas resistentes de 40.2%. Si comparamos lo que en otras series se ha publicado, resistencia a amikacina de menos del 5%, este resultado pareciera completamente discordante, sin embargo, la resistencia a aminoglucósidos debe evaluarse en conjunto, con la evaluación de gentamicina y tobramicina, por la presencia de enzimas inactivantes que aunque otorgan resistencia a amikacina, en el reporte de resistencias esta resultará sensible o con un incremento leve en la MIC, y se observará resistencia en los otros dos fármacos, resultado en la evaluación fenotípica en resistencia a este antimicrobiano. Lo que explica en las mismas series que se cuantifique sensibilidad a gentamicina menor a la que se reporta para amikacina y que no se pueda obtener un resultado concluyente sin al menos evaluar 3 fármacos de esta familia. (9,18)

La resistencia a fluoroquinolonas se evaluó a partir de la resistencia expresada a ciprofloxacino en la que obtuvimos un porcentaje de cepas resistentes de 74.9%. En

comparación con lo reportado en la literatura internacional, donde se reportan porcentajes con amplia variabilidad de resistencia de 2% en Grecia hasta 70% en la India. (14,18) Otros reportes en México por ejemplo el publicado por Ponce de León, et al, en donde se reportó la frecuencia de resistencia a levofloxacino y ciprofloxacino en cepas BLEE y no BLEE encontrándose que de forma global presentaban un porcentaje de resistencia en todas las cepas de 63% y 64% a levofloxacino y ciprofloxacino respectivamente. Con una variación mayúscula entre las cepas con y sin expresión de BLEE variando en prácticamente 25 puntos porcentuales entre ambos tipos de cepas, de tal forma que las cepas sin formación de BLEE fueron resistentes a fluoroquinolonas en el 40%. Mientras que las que presentaban betalactamasas de espectro extendido presentan resistencia hasta en el 89% de las cepas.(14,18)

Esta variabilidad en la resistencia a fluoroquinolonas de acuerdo con la expresión de resistencia a betalactámicos en lo observado en nuestro estudio se comportó de forma similar, siendo las cepas con expresión de resistencia a betalactámicos por expresión de TEM 1, TEM 2 o SHV resistentes en 40.2%, lo cual ascendió a 75% en las cepas con hiperproducción de este mecanismo y se eleva hasta el 90% en las cepas BLEE. Lo cual ha sido observado por otros autores quienes plantean la asociación de la expresión de resistencia a fluoroquinolonas y betalactamasas. (19,20)

Esto se ha explicado, por algunos autores, a partir de la resistencia a quinolonas mediada por plásmidos (PMQR); que se expresa con dos determinantes adicionales AAC(6')Ib-cr que además acetilará aminoglucósidos y QepA, OqxAB que favorecen la expulsión del fármaco. Lo que explica esta asociación con la expresión de betalactamasas, fue descrito en 2014 por Yanat, et al, publicaron un estudio en donde describen la resistencia a fluoroquinolonas mediada por plásmidos PQRM a su vez asociada a los determinantes AAC(6')Ib-cr y QepA OqxAB; están asociadas usualmente a los mismos elementos genéticos móviles que aquellos que expresan ESBL(21).

Es relevante que por la exposición a antibióticos y otros fármacos las bacterias desencadenan complejas reacciones bacterianas que involucran cambios en la expresión de genes para transportación. Estos transportadores incluyen numerosas vías de expulsión antimicrobiana que pueden funcionar para proveer una función redundante. Actualmente se

han descrito 6 familias de bombas de eflujo para antimicrobianos. En los gram negativos que se caracterizan por una envoltura celular que incluye dos membranas que funcionan como barrera a la entrada de fármacos y otros compuestos, se encuentra una maquinaria que forma un sistema que moviliza sustratos primero hacia el espacio periplásmico y posteriormente fuera de la célula a través de una bombas de expulsión conocidas como bombas tripartita. Existen numerosas bombas de expulsión y proteínas reguladoras de las mismas que se han encontrado asociadas para la resistencia a múltiples fármacos. Para el caso de *Escherichia coli* consideramos que pueda tratarse de una bomba de expulsión MDR, de tipo RND con un sistema de eflujo AcrAB-TolC lo cual explicaría también la resistencia en conjunto a betalactámicos, fluoroquinolonas y tetraciclinas.(22)

Por otra parte la frecuencia de resistencia fue trimetoprim/sulfametoxazol, se reportó en 60.3% encontrándose en 120 del total de cepas estudiadas. Lo cual es mucho mayor que lo reportado en otra serie mexicana para el estudio de infecciones de vías urinarias y el patrón de resistencias antimicrobianas en donde se reportaba resistencia de 53.4%, otros estudios mexicanos reportaron resistencia de 65% de sus cepas a esta familia de antimicrobianos, y en otras series se reportó en 57.47%, en dichas revisiones se comentó la asociación de mayor expresión a betalactámicos, aminoglucósidos y a trimetoprim sulfametoxazol, observándose que a mayor resistencia a otras familias antimicrobianas mayor será la resistencia a este fármaco. Esto se ha explicado con dos planteamientos inicialmente la establecida tendencia de prescripción de fármacos de este tipo, para estas y otras infecciones lo cual favorece la presión selectiva de cepas resistentes, y también la demostración de presencia de mutaciones que otorgan resistencia al trimetoprim transmisibles se encuentran relacionadas a la resistencia a quinolonas, y además se han identificado plásmidos que otorgan resistencia a los dos fármacos en conjunto.(9,23–25) (26)

Del sumo interés es el estudio de cepas resistentes a nitrofurantoína ya que se encontró 91.5% de sensibilidad a este antimicrobiano, cifras que corresponden a lo encontrado en otros estudios, principalmente en el de Lagunas y colaboradores, en el que se encuentra susceptibilidad de 89% de todas sus cepas. (9)

CONCLUSIONES

En nuestro hospital tenemos una frecuencia de resistencia a betalactámicos de 91.9%, resistencia a fluoroquinolonas en 74.9%, resistencia a aminoglucósidos 40.2%, resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol 60.3%.

El total de cepas con multidrogorresistencia es de 67.3%. Dentro de estas expresiones de multidrogorresistencia se ha estudiado que corresponde a factores de resistencia cuya expresión se modula simultáneamente.

Con los resultados de esta investigación en los casos de infecciones de vías urinarias bajas, el tratamiento de elección debe ser Nitrofurantoína. Y en pacientes con infecciones de tracto urinario en un estado clínico grave, la opción inicial será con carbapenémicos. En aquellos pacientes con infecciones de vías urinarias altas una opción adecuada será el uso también de carbapenémicos.

Se debe promover el uso razonado de sondas y catéteres en vías urinarias ya que estos predispondrán a la mayor incidencia de infecciones por bacterias multidrogorresistentes. Y se propone la implementación de métodos moleculares para el estudio y determinación de las resistencias antimicrobianas.

REFERENCIAS

1. Navarro F, Miro E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(10):726–36.
2. Opal SM. Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana en las bacterias [Internet]. Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. Elsevier España; S.L.U.; 2016. 257-273 p.
3. Page MG, Bush K. Discovery and development of new antibacterial agents targeting Gram-negative bacteria in the era of pandrug resistance: Is the future promising? *Curr Opin Pharmacol*. 2014;18:91–7.
4. Ashiboe-Mensah S, Dziva F, Akpaka PE, Mlambo C, Adesiyun AA. Characterization of Multidrug Resistant *Escherichia coli* Isolates Recovered from Humans and Chickens, Trinidad and Tobago. *Adv Infect Dis* 2016;06(04):145–56.
5. Hadifar S, Moghoofei M, Nematollahi S, Ramazanzadeh R, Sedighi M, Salehi-Abargouei A, et al. Epidemiology of multidrug resistant uropathogenic *Escherichia coli* in Iran: A systematic review and meta-analysis. *Jpn J Infect Dis*. 2017;70(1):19–25.
6. Callens B, Dewulf J, Kronvall G, Catry B, Haesebrouck F, Boyen F. Antimicrobial resistance surveillance in *Escherichia coli* by using normalized resistance interpretation. *Vet Microbiol*. 2016;197:1–7.
7. Otter J, Galletly T, Davies F, Hitchcock J, Gilchrist M, Dyakova E, et al. Planning to halve GNBSI: getting to grips with healthcare-associated *Escherichia coli* bloodstream infection sources. *J Hosp Infect*. 2018 Jul 27;
8. Moreira da Silva RCR, de Oliveira Martins Júnior P, Gonçalves LF, de Paulo Martins V, de Melo ABF, Pitondo-Silva A, et al. Ciprofloxacin resistance in uropathogenic *Escherichia coli* isolates causing community-acquired urinary infections in Brasília, Brazil. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;9:61–7.
9. Lagunas-Rangel FA. Antimicrobial susceptibility profiles of bacteria causing urinary tract infections in Mexico: Single-centre experience with 10 years of results. *J Glob Antimicrob Resist*. 2018;14(2010):90–4.

10. Tayebi Z, Heidari H, Kazemian H, Ghafoori SM, Boroumandi S, Hourri H. Comparison of quinolone and beta-lactam resistance among *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections. *Infez Med.* 2016;24(4):326–30.
11. Sonnenberg MS. ENTEROBACTERIACEAE. In: Bennett, John E., MD, MACP; Dolin, Raphael, MD; Blaser, Martin J. M, editor. *Mandell, Douglas y Bennett Enfermedades infecciosas Principios y práctica.* OCTAVA. 2016 p. 2640–55.
12. Spurbeck RR, Mobley HLT. Uropathogenic *Escherichia coli* [Internet]. Second Edi. *Escherichia coli: Pathotypes and Principles of Pathogenesis: Second Edition.* Elsevier; 2013. 275-304 p.
13. Del D, Martínez V. Betalactamasas tipo AmpC : Generalidades y métodos para detección fenotípica Artículo de revisión Betalactamasas tipo AmpC : generalidades y métodos para detección fenotípica AmpC type betalactamases : generalities and phenotype detection methods. 2016;
14. Fleece ME, Pholwat S, Mathers AJ, Houpt ER. Molecular diagnosis of antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(3):207–17.
15. Zhang X, Zhang Y, Wang F, Wang C, Chen L, Liu H, et al. Unraveling the Mechanisms of Nitrofurantoin Resistance and Epidemiological Characteristics among *Escherichia coli* Clinical Isolates. *Int J Antimicrob Agents .* 2018;0:1–7.
16. Horton JM. Antimicrobianos urinarios: nitrofurantoína, fosfomicina y metenamina . 2016.
17. López-Banda DA, Carrillo-Casas EM, Leyva-Leyva M, Orozco-Hoyuela G, Manjarrez-Hernández ÁH, Arroyo-Escalante S, et al. Identification of virulence factors genes in *escherichia coli* isolates from women with urinary tract infection in Mexico. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
18. Ponce-de-Leon A, Rodríguez-Noriega E, Morfín-Otero R, Cornejo-Juárez DP, Tinoco JC, Martínez-Gamboa A, et al. Antimicrobial susceptibility of gram-negative bacilli isolated from intra-abdominal and urinary-tract infections in Mexico from 2009 to 2015: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *PLoS One.* 2018;13(6):1–13.
19. Lowe CF, McGeer A, Muller MP, Katz K. Decreased susceptibility to noncarbapenem antimicrobials in extended-spectrum- β -lactamase-producing

- Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates in Toronto, Canada. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(7):3977–80.
20. Galal L, Abdel Aziz NA, Hassan WM. Defining the Relationship Between Phenotypic and Genotypic Resistance Profiles of Multidrug-Resistant Enterobacterial Clinical Isolates. In Springer, New York, NY; 2018. p. 1–13.
 21. Betitra Y, Teresa V, Miguel V, Abdelaziz T. Determinants of quinolone resistance in *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infection in Bejaia, Algeria. *Asian Pac J Trop Med.* 2014;7(6):462–7.
 22. Du D, Wang-Kan X, Neuberger A, van Veen HW, Pos KM, Piddock LJV, et al. Multidrug efflux pumps: structure, function and regulation. *Nat Rev Microbiol.* 2018;1–17.
 23. Huovinen P. Resistance to Trimethoprim-Sulfamethoxazole *Journal Infec Dis* 2001
 24. Suhartono S, Savin M, Gbur EE. Genetic redundancy and persistence of plasmid-mediated trimethoprim/sulfamethoxazole resistant effluent and stream water *Escherichia coli.* *Water Res.* 2016;103:197–204.
 25. Manjarrez-Hernandez A, Molina-López J, Gavilanes-Parra S, Hernandez-Castro R. *Escherichia coli* clonal group A among uropathogenic infections in Mexico City. *J Med Microbiol.* 2016;65(12):1438–44.
 26. Tuem KB, Gebre AK, Atey TM, Bitew H, Yimer EM, Berhe DF. Drug Resistance Patterns of *Escherichia coli* in Ethiopia: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2018;2018.