

Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad

Etiology and antimicrobial resistance profile in patients with community-acquired urinary infections.

Ana C González R,^{1*} Enmary A Terán R,² Alexandra A Durán L²,
María E Alviárez V³.

RESUMEN

Las infecciones del tracto urinario afectan al ser humano a lo largo de su vida y son frecuentes tanto en el ámbito comunitario como en el nosocomial. El objetivo de este estudio fue Identificar los principales agentes etiológicos y el perfil de resistencia a los antibióticos, presentado por los microorganismos más frecuentemente aislados de los urocultivos de pacientes con infección urinaria que acudieron al Laboratorio "Luis Razetti" Mérida -Venezuela, entre enero y junio de 2015. Este estudio fue de tipo observacional, de corte transversal y descriptivo. La población y muestra estuvo conformada por 149 pacientes de ambos sexos, cuyas muestras de orina fueron procesadas utilizando el método del asa calibrada y la identificación bacteriana mediante pruebas bioquímicas convencionales. La susceptibilidad antimicrobiana se determinó a través del método de difusión del disco en agar. *Escherichia coli* predominó en un 84,6 %, seguido de *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis*, ambos con (4,7 %). Los porcentajes más altos de resistencia para los aislados de *E. coli*, se observaron para ampicilina (92,06 %), ampicilina/sulbactam (68,25 %), ácido nalidíxico (38,89 %), ciprofloxacina (38,89 %) y trimetoprim-sulfametoxazol (54,76 %); y presentaron altos niveles de sensibilidad a Nitrofurantoina (80,95 %). El 5,15 % de las cepas de *E. coli* se mostraron fenotípicamente productoras de betalactamasa de espectro extendido y el 35,29 % de las otras Enterobacteriaceae aisladas, presentaron un perfil fenotípico compatible con la producción de la enzima Inhibitory-resistant TEM (IRT). Es importante destacar que estos estudios permiten conocer la etiología de infecciones urinarias en la comunidad, así como los perfiles de resistencia y sensibilidad a nivel local, datos relevantes para establecer pautas de tratamiento empírico adaptadas a cada medio.

Palabras clave: Infección urinaria, resistencia, comunidad.

ABSTRACT

Urinary tract infections affect the human being throughout his life and are among the most frequent in both the community and nosocomial settings. The Aim of this study was to Identify the main etiological agents and antibiotic resistance profile presented by isolated microorganisms in the urocultures of patients with urinary tract infection who attended the Laboratory "Luis Razetti" Mérida -Venezuela, between January and June 2015. This study was observational, cross-sectional and descriptive. The population and sample consisted of 149 patients of both sexes, whose urine samples were processed using the calibrated handle method and bacterial identification through conventional biochemical tests. The antimicrobial susceptibility is determined through the disk diffusion method in agar. *Escherichia coli* dominated by 84.6 %, followed by *Proteus mirabilis* and *Enterococcus faecalis*, both with (4.7 %). The highest percentages of resistance for *E. coli* were observed for ampicillin (92.06 %), ampicillin/sulbactam (68.25 %), nalidixic acid (38.89 %), ciprofloxacin (38.89 %) trimetoprim-sulfamethoxazole (54.76 %); and had high levels of sensitivity to Nitrofurantoin (80.95 %). 5.15 % of *E. coli* strains were phenotypically producing extended-spectrum beta-lactamase and 35.29 % of others *Enterobacteriaceae* isolated had a phenotypic profile compatible with the production of the Enzyme Inhibitory-resistant TEM (IRT). It is important to note that these studies allow knowing the etiology of urinary tract infections in the community as well as resistance and sensitivity profiles at the local level, relevant data to establish empirical processing guidelines tailored to each medium.

Key words: Urinary infections, resistance, community.

1 Licenciada en Bioanálisis. Magister Scientiae en Microbiología Clínica. Doctora en Ciencias Médicas Fundamentales. Laboratorio de investigaciones en Bacteriología "Roberto Gabaldón". Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela y Universidad Nacional del Chimborazo. Facultad de Ciencias de la Salud. Riobamba. Ecuador. Autor principal: Tlf.+593967278136 anacarinagonzalezromero@gmail.com

2 Licenciada en Bioanálisis. Laboratorio de investigaciones en Bacteriología "Roberto Gabaldón". Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

3 Licenciada en Bioanálisis. Magister Scientiae en Microbiología Clínica. Laboratorio de investigaciones en Bacteriología "Roberto Gabaldón". Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) comunitarias no complicadas son una de las infecciones bacterianas más frecuentes y constituyen uno de los principales motivos de consulta en el ámbito de atención primaria. Esta es una patología que puede producirse a cualquier edad, con un claro predominio del sexo femenino ^(1,2).

Se reporta que los principales agentes etiológicos de estas infecciones son los miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, principalmente *Escherichia coli*, seguido de *Klebsiella spp*, *Staphylococcus saprophyticus* y *Proteus spp*.^(3,4)

Es importante considerar que la resistencia a los antimicrobianos que se presenta en los microorganismos causantes de estas infecciones ha incrementado globalmente, complicándola y trayendo graves consecuencias para el individuo y su entorno disminuyendo la efectividad de los tratamientos ^(2,5). Por lo que se considera que el conocimiento de los patrones locales de resistencia es importante para indicar un tratamiento racional y adecuado, siendo este aspecto especialmente relevante en el nivel primario de atención a la salud ⁽⁶⁾.

El principal agente etiológico de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad y el que más se ha asociado a recidivas es *E. coli*. Esta bacteria ha incrementado su resistencia a través de múltiples mecanismos relacionados con el uso masivo e irracional de antibióticos, principalmente la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), resistencia a las fluoroquinolonas y otros mecanismos de resistencia lo que dificulta el tratamiento en la práctica médica ⁽⁷⁾. A nivel local son escasos los datos sobre la frecuencia de uropatógenos y los patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos en la comunidad. Razón por lo que se planteó como objetivo del presente estudio, identificar los principales agentes etiológicos y el perfil de resistencia a antibióticos presentado por los microorganismos aislados más frecuentemente de los urocultivos de pacientes con infección urinaria que acudieron al Laboratorio "Luis Razetti" Mérida -Venezuela, entre enero y junio de 2015.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Esta investigación se enmarca dentro de un estudio tipo observacional, de corte transversal y descriptivo.

Población y muestra

Estuvo representada por 149 pacientes con infección urinaria que asistieron al Laboratorio Clínico "Luis Razzetti" en la ciudad de Mérida-Venezuela durante el periodo comprendido entre enero a junio de 2015.

Se incluyeron en el estudio los 149 pacientes que dieron su consentimiento, tomando en cuenta los siguientes criterios: no haber tomado tratamiento antimicrobiano ocho días previos a la recolección de orina, proceder de la comunidad y que no hayan estado hospitalizados durante los 3 últimos meses. La edad y el género no fueron excluyentes, por lo que participaron personas de todos los grupos etarios.

Procedimientos

1.- Indicaciones sobre la recolección de la muestra de orina. Se dieron las instrucciones a los pacientes de como recolectar la muestra para urocultivo. En las mujeres se indicó que debían higienizar la zona genital con agua y jabón, de adelante hacia atrás, secarse con toalla limpia y orinar separando los labios mayores.

En el caso de los hombres, se indicó retraer el prepucio e higienizar el glande y surco balanoprepucial con agua y jabón, sin usar antisépticos.

En ambos casos, la muestra de elección fue el chorro medio miccional, entre 15 a 30 ml. El tiempo de retención deseado fue por lo menos 3 a 4 horas, siendo la muestra más representativa la primera orina de la mañana.

Si al trasladar la muestra de orina al laboratorio demoraba más de 15 minutos, debía colocarla en un recipiente dentro de un contenedor con hielo. Este procedimiento permite que el número de microorganismos permanezca relativamente constante por un tiempo no mayor de 24 horas ⁽⁸⁾.

Estudio Bacteriológico de la Orina. Las muestras de orina se sembraron en agar sangre (AS) y agar MacConkey (MK). Para realizar el recuento

de colonias se utilizó el método del asa calibrada, el cual consistió en sembrar la orina sin centrifugar con una asa calibrada de 3 mm de diámetro que recoge 0,001 ml de orina. Se mezcló cuidadosamente la orina y se insertó el asa estéril verticalmente en la muestra, para luego diseminarla sobre la superficie de la placa desde el centro, formando una línea y posteriormente haciendo estrías sobre la placa, cruzando la línea del inóculo varias veces. Las placas fueron incubadas durante 18-24 horas a 37 °C el agar MK en aerobiosis y el AS en microaerofilia. Posterior al periodo de incubación se realizó el conteo del número de colonias y se multiplica por el factor 1000 de acuerdo a la capacidad del asa utilizada, para determinar las unidades formadoras de colonia por mililitro de orina (UFC/ml) ⁽⁸⁾.

Es importante destacar que se analizó una muestra de orina por paciente y no se observó ninguna muestra contaminada durante el procesamiento microbiológico.

Se incluyeron en el análisis aquellos urocultivos con más de 100.000 unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC). Además, los resultados obtenidos fueron correlacionados con lo observado en el sedimento urinario.

Identificación fenotípica de los aislados. La identificación de los bacilos gram negativos se basó en la detección de colonias fermentadoras y no fermentadoras de lactosa en agar MacConkey posteriormente se procedió a realizar las pruebas bioquímicas de identificación: oxidasa, kligler, lisina-hierro-agar, motilidad-indol-ornitina, prueba de rojo de metilo, prueba de Vorges Proskauer, producción de fenilalanina desaminasa, agar citrato y agar urea ⁽³⁾.

Las pruebas bioquímicas utilizadas para la identificación de cocos gram positivos del género *Enterococcus* fueron: catalasa, hemólisis (γ), caldo infusión cerebro corazón con NaCl 6,5 %, bilis esculina y PYR. Para la determinación de especie se utilizó la acidificación de arabinosa y la determinación de movilidad en medio MIO (movilidad-indol-ornitina) y agar telurito de potasio al 0,04 % ⁽⁸⁾.

Para la identificación de cocos gram positivos del género *Staphylococcus* se realizaron las siguientes pruebas: catalasa, fermentación del manitol,

coagulasa, novobiocina, ureasa, manosa, xilosa, sacarosa, trehalosa, fructuosa, reducción de nitratos y fosfatasa ⁽⁸⁾.

Las pruebas de susceptibilidad se realizaron de acuerdo a las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ⁽⁹⁾, mediante el método de difusión del disco en agar (Kirby-Bauer).

Este método consistió en utilizar discos de papel absorbente impregnados con una concentración conocida del antimicrobiano. Estos discos se colocaron sobre la superficie de un agar Mueller Hinton de 4mm de espesor, en la que previamente se inoculó una suspensión de la cepa a probar, con una turbiedad equivalente al tubo 0,5 del nefelómetro de McFarland. Los antibióticos que se utilizaron fueron los siguientes: ampicilina, ampicilina/sulbactam, ceftazidima, cefotaxima, ceftibuten, gentamicina, ácido nalidíxico, ciprofloxacina, trimetoprim/sulfametoxazol, nitrofurantoína, imipenem. Posteriormente se incubó durante 18-24 horas a una temperatura entre 35-35°C, transcurrido el periodo de incubación se procedió a realizar la lectura de los diámetros de inhibición de los antibióticos con una regla milimetrada ⁽⁹⁾.

A los antibióticos utilizados se les realizó control de calidad con cepas de *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 y *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

La detección fenotípica de BLEE fue realizada a través del método de sinergia del doble disco. Usando cepas de *E. coli* ATCC 25922 y *K. pneumoniae* ATCC 700603 como cepas control. Se utilizó una placa de agar Mueller Hinton que fue inoculada con una suspensión bacteriana preparada de igual manera que en el método de difusión del disco en agar. Luego se colocó discos de ceftazidima, ceftriaxona y cefotaxima sobre la superficie del agar, a 20 mm de centro a centro de un disco central de amoxicilina/ácido clavulánico y se incubó durante 16-18 horas a 35-37 °C. Finalmente se realizó la lectura, la presencia de una zona de inhibición agrandada o distorsionada entre el disco de amoxicilina/ácido clavulánico y cualquiera de las cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos, que indicara sinergia entre ellos y el inhibidor, fue tomado como evidencia de producción de BLEE ⁽⁹⁾.

La determinación fenotípica de las betalactamasas resistentes a la inhibición de los inhibidores de betalactamasa IRT (inhibitor-resistant TEM mutant) se caracterizó por la detección de la resistencia a aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas y la insensibilidad a la acción de los inhibidores de betalactamasa ⁽¹⁰⁾.

Para la detección fenotípica de la resistencia a quinolonas se utilizó el protocolo descrito por Navarro et al., (2011) ⁽¹¹⁾ utilizando los discos de ácido nalidixico (30ug) y ciprofloxacina (5ug). Al observarse resistencia a ácido nalidixico y sensibilidad a ciprofloxacino. Se sugiere que probablemente ocurrió una mutación en *gyrA*.

Por otro lado al detectarse resistencia a ácido nalidixico y resistencia a ciprofloxacino, probablemente ocurrieron dos mutaciones en los *gyrA* y *parC*.

Análisis estadístico. En la presente investigación se utilizó el sistema Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión ⁽¹⁹⁾, y el análisis estadístico se realizó a través de tablas de frecuencias absolutas y relativas.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 149 muestras de pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad diagnosticada desde el punto de vista clínico y microbiológico que acudieron al Laboratorio Clínico "Luis Razzetti" en la ciudad de Mérida-Venezuela entre los meses de enero y junio del año 2015. De los 149 pacientes incluidos en esta investigación 128 (85,9%) pertenecieron al sexo femenino y 21 (14,1%) al sexo masculino (**Tabla 1**).

Entre los microorganismos aislados *E. coli* predominó en un 84,6%, seguido de *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis*, ambos con 4,7%. En menor

Tabla 2. Frecuencia de microorganismos causantes de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. Enero-julio 2015.

Microorganismos	N°	%
<i>Escherichia coli</i>	126	84,6
<i>Proteus mirabilis</i>	7	4,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	4,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	2,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1,3
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1,3
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	0,7
Total	149	100

porcentaje se aisló *Pseudomonas aeruginosa* con 2,7 %, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* 1,3 % y por último *Klebsiella aerogenes* con 0,7 % (**Tabla 2**).

E. coli fue la bacteria más frecuentemente aislada en ambos sexos, con un mayor número de caso en las edades comprendidas entre 18 y 61 años. Mientras que en el género masculino se observó en el grupo \geq de 62 años (**Tabla 3**).

En cuanto al perfil de susceptibilidad de las Enterobacterias aisladas se observó un alto porcentaje de sensibilidad frente a cefotaxima (84,56 %), ceftibuten, (80,88 %), gentamicina (82,36 %), nitrofurantoina (77,94 %) e imipenem (97,79 %). El mayor porcentaje de resistencia se presentó ante ampicilina (92,65 %) y ampicilina/sulbactam (69,12%), trimetoprim/sulfametoxazol (55,15 %), ácido nalidixico (38,97 %) y ciprofloxacina (38,97 %) (**Tabla 4**).

Con respecto a la susceptibilidad de las 126 cepas de *E. coli*, un alto porcentaje fueron catalogadas como sensibles frente a: cefotaxima (84,13 %), ceftibuten (80,95 %), gentamicina (82,54 %), nitrofurantoina (80,95 %) e imipenem (98,41 %) y un elevado porcentaje de resistencia a ampicilina (92,06 %), ampicilina/sulbactam (68,25 %), trimetoprim/sulfa 54,76 %,

Tabla 1. Pacientes de la comunidad con infección urinaria según edad y género

Edad (Años)	Masculino		Femenino		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
≤ 17	3	2,01	11	7,38	14	9,39
18-39	4	2,68	41	27,52	45	30,2
40-61	3	2,01	43	28,86	46	30,87
≥ 62	11	7,38	33	22,15	44	29,53
Total	21	14,08	128	85,91	149	100

Tabla 3. Frecuencia de microorganismos causantes de infecciones urinarias en pacientes de la comunidad según el género.

Microorganismos	Masculino		Femenino		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
<i>Escherichia coli</i>	12	8,05	114	76,51	126	84,56
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1,34	5	3,36	7	4,70
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1,34	5	3,36	7	4,70
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	2,68	0	0	4	2,68
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	2	1,34	2	1,34
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0,67	1	0,67	2	1,34
<i>Klebsiella aerogenes</i>	0	0	1	1,34	1	1,34
Total	21	14,09	128	85,91	149	100

ácido nalidixico (38,89 %), ciprofloxacina (38,89 %) (Tabla 5). Solo 7 (5,15 %) cepas de *E. coli*, se mostraron fenotípicamente productoras de BLEE y también fueron resistentes a las quinolonas probadas: ácido nalidixico y ciprofloxacina y a trimetoprim/sulfametoxazol (Tabla 6).

El (35,29%) de las cepas de Enterobacterias aisladas de los urocultivos presentaron fenotípicamente un patrón compatible con la producción de la enzima Inhibitory-resistant TEM (IRT) (Tabla 6).

DISCUSIÓN.

Por medio del presente trabajo se logró identificar los principales agentes etiológicos y el perfil de resistencia

Tabla 4. Perfil de susceptibilidad de las Enterobacterias aisladas en pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad.

Antibiótico	S	%	I	%	R	%
AMP	10	7,35	-	-	126	92,65
SAM	39	28,68	3	2,20	94	69,12
CTX	115	84,56	2	1,47	19	13,97
CTB	110	80,88	7	5,15	19	13,97
GEN	112	82,36	3	2,20	21	15,44
AN	75	55,15	8	5,88	53	38,97
CIP	79	58,09	4	2,94	53	38,97
SXT	58	42,65	3	2,20	75	55,15
NIT	106	77,94	8	5,88	22	16,17
IPM	133	97,79	1	0,74	2	1,47

S: sensible,
I: intermedio,
R: resistente,
AMP: ampicilina,
SAM: ampicilina/sulbactam,
CAZ: ceftazidima,
CTX: cefotaxima,
CTB: ceftibuten,
GEN: gentamicina,
AN: ácido nalidixico,
CIP: ciprofloxacina,
SXT: trimetoprim/sulfametoxazol, **NIT:** nitrofurantoína, **IPM:** imipenem.

Tabla 5. Perfil de susceptibilidad de *E. coli* aislada en pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad

Antibiótico	S	%	I	%	R	%
AMP	10	7,94	-	-	116	92,06
SAM	37	29,7	3	2,38	86	68,25
CTX	106	84,13	2	1,59	18	14,28
CTB	102	80,95	7	5,56	17	13,49
GEN	104	82,54	3	2,38	19	15,08
AN	69	54,76	8	6,35	49	38,89
CIP	72	57,14	5	3,97	49	38,89
SXT	54	42,86	3	2,38	69	54,76
NIT	102	80,95	9	7,14	15	11,91
IPM	124	98,41	1	0,79	1	0,79

S: sensible, **I:** intermedio, **R:** resistente, **AMP:** ampicilina, **SAM:** ampicilina/sulbactam, **CAZ:** ceftazidima, **CTX:** cefotaxima, **CTB:** ceftibuten, **GEN:** gentamicina, **AN:** ácido nalidixico, **CIP:** ciprofloxacina, **SXT:** trimetoprim/sulfametoxazol, **NIT:** nitrofurantoína, **IPM:** imipenem.

a los antibióticos de los microorganismos más frecuentemente aislados de los urocultivos de pacientes con infección urinaria que acudieron al Laboratorio Clínico Luis Razetti entre enero y junio de 2015.

Con respecto a los agentes etiológicos aislados, el uropatógeno más frecuentemente encontrado fue *E. coli* en un 85,6 %, seguido de *P. mirabilis* y *E. faecalis* con un 4,7 %, resultado similares se han descrito en investigaciones nacionales en un trabajo llevado a cabo en el Estado Bolívar, en pacientes con infección urinaria de la comunidad donde se reportó *E. coli* como el microorganismo más frecuente en un 63,89 %, seguido de *P. mirabilis* 6,94 %⁽²⁾. De igual manera, en otra investigación realizada en Barquisimeto, Edo. Lara, se reporta *E. coli* como la bacteria mayormente aislada en un 75% de los casos 12. En trabajos a nivel internacional también se reporta a esta bacteria como principal agente causal de infección urinaria en la comunidad^(13,14,15).

Algunos estudios reportan que el mayor porcentaje de infección urinaria por *E. coli* se observa en mujeres⁽¹⁴⁾. Resultados que coinciden con los descritos en el presente estudio, donde el microorganismo más frecuente aislado fue *E. coli*, principalmente en pacientes femeninas en edades comprendidas entre los 18 y 61 años, siendo esta la etapa reproductiva de la mujer en la cual por estar sexualmente activa tiene un mayor riesgo de adquirir este tipo de infección⁽¹⁶⁾.

En relación al aislamiento de cocos gram positivos *E. faecalis* y *S. aureus* fueron bacterias aisladas en un bajo porcentaje, 4.7 % y 1.3 % respectivamente, lo que también se ha reportado en otros estudios^(2,17). Especies del género *Staphylococcus* a excepción de *S. saprophyticus* y *S. aureus* se consideran contaminantes o microbiota, a menos que el paciente presente alguna enfermedad de base que condicione inmunosupresión y/o presente clínica ante un aislamiento puro del microorganismo⁽¹⁸⁾.

Por otro lado, se ha reportado que la frecuencia de aislamiento de *E. faecalis* en urocultivos, ha

Tabla 6. Mecanismos de resistencia identificados fenotípicamente en las Enterobacterias productoras de infección urinaria adquirida en la comunidad. Enero-julio 2015.

Mecanismo de Resistencia y Microorganismo	N°	%
Producción de IRT+ Producción de BLEE+ Resistencia a las fluoroquinolonas <i>Escherichia coli</i>	7	5,15
Producción de IRT + Resistencia a las fluoroquinolonas <i>Escherichia coli</i>	38	27,94
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1,47
Total	40	29,41
Producción de IRT		
<i>Escherichia coli</i>	42	30,88
<i>Proteus mirabilis</i>	4	2,94
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	1,47
Total	48	35,29
Resistencia a las fluoroquinolonas		
<i>Escherichia coli</i>	8	5,88
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	0,74
Total	9	6,62
Resistencia disminuida a las fluoroquinolonas		
<i>Escherichia coli</i>	4	2,94
Sin resistencia		
<i>Escherichia coli</i>	27	19,85
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0,74
Total	28	20,59
TOTAL	136	100

aumentado y se observa que es más frecuente en hombres que en mujeres de cualquier grupo etario ⁽¹⁹⁾, lo que difiere con lo encontrado en esta investigación, debido a que su aislamiento fue más frecuente en mujeres 3,36 % en relación a los hombres 1,34 %.

Al hacer referencia a los patrones de sensibilidad y resistencia de los diferentes patógenos a los antimicrobianos evaluados, se pudo observar que *E. coli* y las demás Enterobacterias aisladas de los urocultivos, mostraron porcentajes de sensibilidad superiores al 80 % frente a antibióticos como: cefotaxima, ceftibuten, gentamicina e imipenem. También es importante señalar que el 75 % de los aislados mostraron sensibilidad frente a nitrofurantoina. Un alto porcentaje de sensibilidad (72 %) a este antibiótico, también ha sido reportado en un estudio realizado en Venezuela ⁽¹²⁾. Así como, en otras investigaciones llevadas a cabo en Ecuador y en España donde se reportó un 92.5

% y 97.6 % respectivamente. La elevada susceptibilidad a nitrofurantoina podría explicarse debido al hecho de que este medicamento no se utiliza masivamente en el medio hospitalario ⁽²⁾.

Mientras que los niveles más altos de resistencia se presentaron frente a los antibióticos de uso oral como ampicilina (92,06 %), ampicilina/sulbactam (68,25 %), ácido nalidixico (38,89 %), ciprofloxacina (38,89%) y Trimetoprim-sulfametoxazol (54,76 %) reafirmando lo descrito en otras investigaciones nacionales e internacionales ^(2,13,14,17).

A diferencia de este estudio, en una investigación realizada en Barquisimeto, Edo. Lara, se reporta un alto porcentajes de sensibilidad para quinolonas (85 %) y trimetoprim-sulfametoxazol (70 %). La diferencia en los datos para algunos antimicrobianos en Venezuela, hace necesario que los investigadores al obtener estos resultados, sugieran estudios multicéntricos para llevar a cabo investigaciones que permitan unificar criterios y obtener información nacional al respecto para tomar medidas de prevención y control de la resistencia bacteriana ⁽¹²⁾.

Algunos estudios describen un aumento en la resistencia bacteriana a trimetoprim/sulfametoxazol, antibiótico que se utiliza frecuentemente en el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas, a pesar que se recomienda su uso exclusivamente después de tener acceso a un antibiograma que demuestre sensibilidad ^(13,20).

En relación a la resistencia para ácido nalidixico y ciprofloxacina se ha observado un porcentaje mayor al 30 % tanto en las cepas de *E. coli* como en el resto de Enterobacterias aisladas. Asimismo, otros autores han descrito elevadas cifras de resistencia a las fluoroquinolonas ^(14,21,22). Resistencia que podría estar relacionada al mayor uso del antibiótico sin prescripción médica ⁽¹³⁾.

La resistencia observada en este estudio, a este grupo de antibióticos, fluoroquinolonas, tan uti-

lizado en el tratamiento de infecciones urinarias sugiere que el posible mecanismo de resistencia involucrado se deba a mutaciones secuenciales en genes *gyrA* y *parC*, que codifican las proteínas que son blanco de estos antimicrobianos. Las cepas de esta bacteria que presentan mutación en el gen, son de gran interés como indicadores, ya que la presencia de una mutación aumentaría la probabilidad de adquirir otras ⁽²³⁾.

Este mecanismo de resistencia fue detectado fenotípicamente en este trabajo a través de la lectura interpretada del antibiograma. Resultado que debe confirmarse a través de pruebas moleculares como reacción en cadena de la polimerasa (PCR), polimorfismo en longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) y secuenciación del genes *gyrA* y *parC* ⁽²⁴⁾.

El uso empírico de los antibióticos de manera inadecuada en el tratamiento de las infecciones urinarias puede facilitar el desarrollo de resistencia a los agentes antimicrobianos, lo cual plantea un gran reto para los clínicos, ya que los datos sobre la prevalencia de uropatógenos y la sensibilidad a los antimicrobianos varían entre centros de atención y ciudades ⁽²⁵⁾. La organización Infectious Diseases Society of America (IDSA), sugiere que para considerar a un antimicrobiano como tratamiento empírico, el punto de corte recomendado de resistencia debe ser igual o menor a 20 % ⁽²⁶⁾.

Tomando en cuenta estas consideraciones y los resultados obtenidos en relación a los patrones de resistencia obtenidos, los antimicrobianos de elección en el tratamiento empírico de las infecciones urinarias en nuestra localidad se limitarían a nitrofurantoína, antibiótico al cual las cepas de *E. coli* y las demás Enterobacterias presentaron niveles de sensibilidad mayores al 75 %, a diferencia de ampicilina y ampicilina/sulbactam donde los porcentajes de resistencias fueron superiores al 60 % y a ciprofloxacina y trimetoprim/sulfametoxazol con más del 30 % de resistencia, por lo cual no pueden emplearse como tratamiento empírico. Sin embargo, se sugiere seguir realizando este tipo de trabajos en la localidad que permitan conocer mejor los patrones de resistencia/ susceptibilidad antimicrobiana de uropatógenos.

En relación a las cepas de *E. faecalis* y *S. aureus* se presentaron susceptibles a nitrofurantoína (datos no mostrados). Resultados similares a lo reportado por Guevara et.al ⁽²⁾ y Aguinaga et al ⁽¹⁹⁾.

En este estudio, también se demostró fenotípicamente la presencia de BLEE en las cepas de *E. coli*, aunque, su frecuencia fue relativamente baja (5,15 %) representa un signo de alarma ya que este tipo de mecanismo convierte a las cepas portadoras en multirresistentes.

En diversos trabajos realizados en los últimos años en Latinoamérica, la presencia de Enterobacterias productoras de BLEE causantes de infecciones urinarias en la comunidad, se han reportado con prevalencias variables que van desde el 1,52 % hasta 31.3 % para países como Venezuela ^(2,27), Ecuador ⁽¹⁴⁾, Colombia ⁽²⁸⁾ y México ⁽²⁹⁾. Estos trabajos informan resultados, que evidencian la importancia de estar alerta ante el aumento en la frecuencia de las infecciones urinarias causadas por cepas productoras de BLEE ya que este mecanismo afecta la acción de la mayoría de los antibióticos betaláctamicos.

Además, es importante señalar, que las cepas que portan elementos genéticos que pueden contener los genes que codifican estas enzimas, también esos elementos pueden llevar otros genes de resistencia a aminoglucósidos, fluoroquinolonas, tetraciclinas y trimetoprim-sulfametoxazol que convierten las cepas en multirresistentes y provocando la disminución de las opciones terapéuticas ⁽³⁰⁾. Como ha sido evidenciado en este trabajo donde las cepas productoras de BLEE también se mostraron resistentes a fluoroquinolonas y a trimetoprim-sulfametoxazol. Las cepas productoras de estas enzimas presentaron niveles de susceptibilidad bajos en relación a las cepas no productoras de BLEE contra los antimicrobianos probados. Resultado que era de esperarse, ya que en la resistencia propia de las cepas productoras de BLEE está involucrado un plásmido, que porta genes de resistencia frente a otras clases de antimicrobianos ⁽³¹⁾.

En cuanto a la detección fenotípica de otro mecanismo de resistencia se encontró que un total de 48 aislamientos entre *E. coli*, *P. mirabilis* y *K. pneumoniae* que representan el 35,29 %, de los aislados, presentaron un perfil fenotípico

compatible con la producción de la enzima Inhibitory-resistant TEM (IRT), en relación a la resistencia encontrada a aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas y la insensibilidad a la acción de los inhibidores de betalactamasa.

Es importante reiterar que los resultados descritos en este trabajo sobre mecanismos de resistencia son fenotípicos y reflejan solamente la realidad de la población estudiada; por lo que es necesario confirmarlos mediante pruebas genotípicas utilizando la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de genes *bla* e Inhibitor Resistant TEM ⁽²⁹⁾.

En Venezuela, se han realizado algunos estudios donde se describen aspectos epidemiológicos, agentes causales más frecuentes y patrones de resistencia a los antimicrobianos relacionados a las infecciones urinarias de la comunidad en diferentes ciudades del país como Ciudad Bolívar ⁽²⁾, Mérida ⁽²²⁾, Barquisimeto ⁽¹²⁾ y Cumaná ⁽²⁷⁾. Investigaciones que revisten gran importancia desde el punto de vista epidemiológico y que debería alertar a las autoridades sanitarias para tomar medidas que reduzcan una mayor diseminación de este tipo de cepas así como implementar estudios locales que orienten acciones de salud y vigilancia epidemiológica, acorde a las particularidades de cada población.

CONCLUSIONES

E. coli fue el microorganismo más frecuentemente aislado de los urocultivos con mayor incidencia en el sexo femenino y con porcentajes de resistencia superiores al 60 % para ampicilina y ampicilina/sulbactam; y al 30 % para ciprofloxacina y trimetoprim-sulfametoxazol. El 5,15 % de las cepas de *E. coli* presentaron fenotipo positivo para la producción de BLEE. Los uropatógenos aislados en general presentaron niveles de sensibilidad a nitrofurantoína superiores al 75 % constituyendo este antibiótico la mejor opción para el tratamiento empírico. Los datos obtenidos en este estudio sobre etiología y perfil de susceptibilidad antimicrobiana asociado a infección urinaria en la comunidad aportan información importante para establecer pautas de tratamiento empírico adaptadas a nuestra localidad.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio cumple con las normas de Bioética y Bioseguridad del Ministerio de Ciencia y Tecnología y las normas para la investigación biomédica con humanos del Fondo Nacional de ciencia y tecnología (FONACIT), basados en los principios de Helsinki.

FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue financiado por el Consejo de desarrollo científico humanístico y tecnológico (CD-CHT) de la universidad de Los Andes. Proyecto código (FA-471-10-03-A).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- O'Brien VP, Hannan TJ, Nielsen HV, Hultgren SJ. Drug and vaccine development for the treatment and prevention of urinary tract infection. *Microbiol Spectr*. 2016; 4(1):10-1128.
- 2.- Guevara A, Machado S, Manrique E. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: epidemiología, resistencia a los antimicrobianos y opciones terapéuticas. *Kasmera*. 2011; 39(2): 87 - 97.
- 3.- Martínez E, Osorio J, Delgado J, Esparza G.E, Mota G, Blanco VM, Ospina W. Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: consenso para el manejo empírico. *Infectio*. 2013;17(3):122-135.
- 4.- 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). *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2017; 35(5):293-298.
- 5.-Esparza GF, Mota G, Robledo C, Villegas MV. Aspectos microbiológicos en el diagnóstico de infecciones del tracto urinario. *Infectio*. 2015; 19(4):150-160.
- 6.- Expósito Boue LM, Bermellón Sánchez S, Lescaille Garbey L, Delgado Rondón N, Aliaga Castellanos I. Resistencia antimicrobiana de la *Escherichia coli* en pacientes con infección del tracto urinario. *RIC*. 2019; 98(6): 755-764.
- 7.- Gordillo Altamirano F, Barrera Guarderas F. Perfil de resistencia de uropatógenos en pacientes con diabetes en Quito, Ecuador, inquietante panorama. *Salud Públ Méx*. 2018; 60(1): 5.
- 8.-Velasco J, Araque M, Araujo E, Longa A, Nieves B, Ramírez A, Sánchez K, Velasco E. Manual Práctico de Bacteriología Clínica. Mérida, Venezuela: Publicaciones Vicerrectorados Académico. 2008. CODEPRE.
- 9.- Clinical and J. Clin. Diagn, Laboratory Standars Institute.

- (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement. 2015. M100-S15. 25(1).
- 10.- Calvo J, Cantón R, Fernández Cuenca F, Mirelis B, Navarro F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. Procedimientos en Microbiología Clínica. 2011.
- 11.- Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gram-negativos. Enferm. Infecc. Micr. Cl. 2011; 29: 524-534.
- 12.- Altuve P. Sensibilidad bacteriana en pacientes con infección urinaria Barquisimeto, Lara. Enero - Junio 2017. Rev. Salud Pública. 2018; 6(2):27-33.
- 13.- Castrillón JD, Machado JE, Gómez S, Gómez M, Remolina N, Ríos JJ. Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria. Infectio. 2019; 23(1):45-51.
- 14.- Guamán W, et al. Resistencia bacteriana de *Escherichia coli* uropatogénica en población nativa amerindia Kichwa de Ecuador. Rev Fac Cien Med. 2017; 42(1): 36-45.
- 15.- Bertoni G, Pessacq P, Guerrini M, Calmaggi A, Barberis F, et al. Etiología y resistencia a antimicrobianos de la infección no complicada del tracto urinario. Medicina. 2017;77:304-308.
- 16.- Aydin A, Ahmed K, Zaman I, Khan MS, Dasgupta P. (2015). Recurrent urinary tract infections in women. Int Urogynecol. 2015; 26:795-804.
- 17.- Marrero J, Leyva M, Castellanos J. Infección del tracto urinario y resistencia antimicrobiana en la comunidad. RCMGI. 2015; 31 (1): 91-107.
- 18.- Hernández-Burruezo J, Mohamed-Balgatha O, Aliaga L, Sociedad Andaluz de Enfermedades Infecciosas. Infecciones del aparato urinario. Med Clin 2007; 129:707715.
- 19.- Aguinaga A, Gil-Setas A, Mazón Ramos A, Alvaro A, García-Irure JJ, Navascués A, Ezpeleta Baquedano C. Infecciones del tracto urinario. Estudio de sensibilidad antimicrobiana en Navarra. An. Sist. Sanit. Navar. 2018; 41 (1): 17-26.
- 20.- Shatalov, Aleksey. Prevalence and Antibiotic Resistance Pattern of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Urine Tract Infections at the La Paz Medical Center, Malabo, Equatorial Guinea. J. Med. Microbiol. 2015; 05(04):177-183.
- 21.- Montanez-Valverde, RA, Montenegro-Idrogo J J, Arenas-Significacion FR, Vasquez-Alva R. Infección urinaria alta comunitaria por *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino: características asociadas en pacientes de un hospital nacional en Perú. An. Fac. med. 2015; 76(4):385-391.
- 22.- Hernández E, Araque M, Millán Y, Millán B, Vielma S. Prevalencia de β -lactamasa CTX-M-15 en grupos filogenéticos de *Escherichia coli* uropatógena aisladas en pacientes de la comunidad en Mérida, Venezuela. Invest Clin. 2014;55:32-43.
- 23.- Valverde RA, Idrogo JJ, Significación FR, Alva R. Infección urinaria alta comunitaria por *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino: características asociadas en pacientes de un hospital nacional en Perú. An Fac med. 2015;76(4):385-91
- 24.-Horna-Ruíz AM, Zavaleta AI, Corahua L, Izaguirre V. Mecanismos moleculares de resistencia a quinolonas en cepas de *Escherichia coli* uropatógenas. Ciencia e Investigación 2013; 16(2): 16(2): 83-89.
- 25.- Leal AL, Cortés JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, Buitrago G; GREBO. Emergence of resistance to third generation cephalosporins by Enterobacteriaceae causing community-onset urinary tract infections in hospitals in Colombia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31:298-303.
- 26.- Gupta K, Hooton T M, Naber K G, Wullt B, Colgan R, Miller L G, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011; 52 (5): 103-20
- 27.- Guzmán M, Salazar E, Cordero V, Castro A, Villanueva A, Rodolfo H, De Donato M. Multidrug resistance and risk factors associated with community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli* in Venezuela. Biomédica. 2019; 39(1):96-106.
- 28.- Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Muñoz JS, 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. 2016; 34:559-65.
- 29.- Galindo Méndez M. Caracterización molecular y patrón de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* productora de β -lactamasas de espectro extendido en infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. Rev Chilena Infectol 2018; 35 (1): 29-35.
- 30.- Lob SH, Nicolle LE, Hoban DJ, Kazmierczak KM, Badal RE, Sahm DF. Susceptibility patterns and ESBL rates of *Escherichia coli* from urinary tract infections in Canada and the United States, SMART 2010-2014. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016; 85: 459-65.
- 31.- Vaidya V K. Horizontal transfer of antimicrobial resistance by extended-spectrum β lactamase-producing Enterobacteriaceae. J Lab Physicians 2011; 3 (1): 37-42.