



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



Facultad de Ciencias Químicas BUAP

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
LICENCIATURA EN QUÍMICO FARMACOBIOLOGO
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA

TESIS DE INVESTIGACIÓN

“RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE *Escherichia coli*
RESPONSABLE DE INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS EN LA
CIUDAD DE PUEBLA”

PARA OBTENER EL GRADO DE LICENCIATURA EN
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA
p. QFB. LISSET CASTILLO VALDÉS

DIRECTOR DE TESIS
M.C. ALEJANDRO CÉSAR RUÍZ TAGLE

ASESOR DE TESIS
D.C. ALMA LÓPEZ GARCÍA

JUNIO 2024

Tabla de contenido

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
1. MARCO TEÓRICO	5
1.1 INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS (IVU).....	5
1.1.1 Clasificación.....	5
1.1.2 Epidemiología	7
1.1.3 Fisiopatología	7
1.1.4 Diagnóstico	9
1.1.5 Tratamiento de las ITU	10
1.2 ETIOLOGÍA.....	11
1.2.1 Escherichia coli	11
1.2.2 Clasificación.....	12
1.2.3 Factores de virulencia	14
1.2.4 Tratamiento para E. coli	14
1.3 ANTIBACTERIANOS.....	15
1.3.1 Aminoglucósidos.....	15
1.3.2 β -lactámicos.....	16
1.3.3 Quinolonas	19
1.3.4 Anfenicoles	20
1.3.5 Nitrofuranos	21
1.3.6 Sulfonamidas/Diaminopirimidinas	21
1.4 RESISTENCIA A ANTIBACTERIANOS	22
1.4.1 Tipos de resistencia	23
1.4.2 Mecanismos de resistencia antimicrobiana.....	23
2. MARCO DE REFERENCIA	28
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
4. JUSTIFICACIÓN	31
5. OBJETIVO GENERAL	32
6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
7. MATERIAL Y MÉTODO	33
7.1 MATERIAL.....	33
7.2 METODOLOGÍA	34
7.3 DIAGRAMA DE TRABAJO	37
8. RESULTADOS	39
9. DISCUSIÓN	52
10. CONCLUSIÓN	55
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

RESUMEN

El objetivo de esta investigación fue determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* aisladas de muestras de pacientes con infecciones en vías urinarias (ITU) en la ciudad de Puebla.

Este fue un estudio transversal, observacional y descriptivo. Se estudiaron un total de 213 muestras de pacientes con ITU en el periodo de enero a junio de 2023. La identificación del patógeno se realizó por métodos de microbiología convencional, mientras que el perfil de susceptibilidad a antibacterianos y la identificación de cepas BLEE se realizó por el método de difusión con disco y el método del disco combinado respectivamente.

Del 100% de las muestras se obtuvo un 44% (94 muestras) positivas para *Escherichia coli*, de las cuales el 86% (81 muestras) fueron provenientes del sexo femenino mientras que el 14% (13 muestras) restante del sexo masculino. Un 98% de las cepas (93 muestras) presentaron resistencia a ampicilina, por lo que este antibiótico es al que más resultaron resistentes mientras que al antibiótico que más fueron sensibles fue a nitrofurantoína con un 88.3% (83 muestras). Del total de las cepas, el 48% (45 muestras) son cepas portadoras de BLEE mientras que el 52% (49 muestras) no expresan este tipo de enzimas. Al analizar los perfiles de sensibilidad de las diferentes clases de antimicrobianos, se obtuvo que el 87% (82 muestras) de las cepas fueron multidrogorresistentes (MDR) mientras que el resto de ellas solo fueron resistentes a una sola clase de fármacos, los β -lactámicos principalmente.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario son uno de los padecimientos más comunes entre la población en general, afectando en su mayoría al sexo femenino sobre todo en su etapa reproductiva. Existen diferentes factores de riesgo como lo son la autoinfección debido a la ubicación anatómica, la edad, el sexo de la persona, la frecuencia de relaciones sexuales, entre otros.

Dichas infecciones pueden ser originadas por diferentes microorganismos patógenos, siendo *Escherichia coli* el agente más común, el cual se identifica por urocultivo y microbiología convencional. Por otro lado, la identificación de la sensibilidad a los antibacterianos proporciona el conocimiento para una correcta elección del tratamiento clínico para estas infecciones, lo cual, en el ámbito clínico suele realizarse empíricamente. Además, esto contribuye a evitar el aumento de la resistencia antimicrobiana, que es un problema de salud pública actual y en ascenso, consecuencia de un mal uso de las diferentes clases de antibacterianos como los β -lactámicos.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS (IVU)

Las infecciones de vías urinarias (IVU) o infecciones del tracto urinario (ITU) son un problema de salud que afecta a la población en general y suele ser una causa recurrente de visita a los servicios médicos, es por esta razón que es importante conocer su adecuado manejo que ayude al tratamiento de éstas. La manifestación más común de dichas infecciones es la cistitis aguda, la cual es mucho más frecuente en mujeres que en varones; por esto, gran parte de las investigaciones en humanos sobre la enfermedad se ha llevado a cabo en mujeres. (Gupta *et al*, 2022).

La ITU consiste en la respuesta inflamatoria del urotelio a la invasión bacteriana, casi siempre asociada con bacteriuria, piuria y síntomas de urgencia, incontinencia y disuria. (Solano *et al*, 2020). Es una enfermedad humana común y dolorosa que, por suerte, responde rápidamente a la terapia antibiótica moderna. (Jiménez *et al*, 2017).

1.1.1 Clasificación

Las ITU se pueden clasificar dependiendo de diferentes cuestiones, una es por la presencia de sintomatología (sintomática y asintomática) (Gupta *et al*, 2022) o por la zona afectada (vías urinarias altas o bajas) (Solano *et al*, 2020).

Infección asintomática

Una infección asintomática o también denominada infección subclínica, tal como se indica, se refiere a la ausencia de síntomas mientras que una infección sintomática, ocurre cuando se produce enfermedad. Las ITU comprenden diferentes entidades clínicas en donde se incluyen la bacteriuria asintomática (ASB, asymptomatic bacteriuria), cistitis, prostatitis y pielonefritis. En una bacteriuria asintomática, hay presencia de bacterias en vías urinarias, así como de leucocitos y citocinas inflamatorias en orina, sin embargo, no genera síntomas que se le puedan atribuir como tal a la infección y es debido a esto que no requiere un tratamiento con algún antimicrobiano (Gupta *et al*, 2022).

Infección sintomática

En una infección sintomática hay presencia de bacterias, leucocitos y citocinas, pero en este caso, además hay presencia de síntomas por lo cual se requiere del uso de antimicrobianos para combatirla. La infección sintomática se puede clasificar en cistitis, la cual refiere a una infección sintomática de la vejiga y pielonefritis, que es una infección sintomática de los riñones. Es posible diferenciar las infecciones sintomáticas en ITU sin complicaciones e ITU con complicaciones. La ITU sin complicaciones refiere a una infección limitada a la vejiga (cistitis aguda) o cuando se ve afectada el parénquima renal (pielonefritis) (Gupta *et al*, 2022). Estas ITU ocurren en pacientes sin alteraciones funcionales o anatómicas, sin historial reciente de uso de sondas o procedimientos urinarios (Solano *et al*, 2020) y, en el caso del sexo femenino, en mujeres sanas, no embarazadas o pre-menopáusicas (Valdevenito *et al*, 2018).

Las ITU complicadas van acompañadas de síntomas y signos de una enfermedad sistémica como fiebre lo que lleva a concluir que la infección va más allá de la vejiga y se presenta en hombres o mujeres con predisposición anatómica a la infección, cuerpos extraños en el tracto urinario o factores que predisponen a una respuesta tardía al tratamiento con antibióticos (Jiménez *et al*, 2017).

Infección urinaria de vías altas

Se presenta en el tracto urinario superior que incluye el uréter, el sistema colector y el parénquima renal. Es posible observar en el riñón segmentos de tejido inflamado, e histológicamente, inflamación del parénquima y túbulos renales. Su principal síntoma es la presencia de fiebre (Solano *et al*, 2020).

Infección urinaria de vías bajas

Esta infección se ve limitada a la vejiga y a la uretra, sus síntomas son de carácter miccionales como la disuria, el tenesmo, incontinencia urinaria, polaquiuria, entre otros. La cistitis consecuencia de una ITU de vías bajas, en donde se observa inflamación de la mucosa vesical y uretral (Solano *et al*, 2020).

1.1.2 Epidemiología

Las infecciones del trato urinario son causadas por una amplia gama de patógenos, en donde se incluyen bacterias tanto grampositivas como gramnegativas y hongos. Las ITU no complicadas suelen afectar principalmente a mujeres, niños y ancianos sanos mientras que las ITU complicadas generalmente se asocia más con catéteres permanentes, anomalías del tracto urinario, inmunosupresión o exposición a antibióticos (Flores *et al*, 2015).

La ITU puede ocurrir tanto en hombres como en mujeres, sin embargo, en mujeres es dos veces más frecuente que en los hombres. En el caso del género masculino, generalmente las ITU son clasificadas como complicadas, esto debido a los factores urológicos que los acompañan además de la implicación de la próstata. La diferencia de la incidencia se explica por la mayor distancia del meato uretral y el ano en los hombres, además persistente un ambiente más seco en la abertura uretral, una uretra más larga y la actividad antibacteriana que se atribuye a las secreciones provenientes de la próstata (Solano *et al*, 2020).

En México, la Secretaría de Salud reportó, sólo durante el año 2022, 3,231,627 casos de ITU según el anuario de morbilidad nacional lo que la señala como la segunda causa de morbilidad en el país. El grupo de edad con mayor presencia de casos es el que se encuentra entre los 25 y 44 años con un total de 961,900 casos reportados. Las ITU representan la primera causa de consulta en mujeres en edad reproductiva y durante el embarazo es la causa más frecuente de complicaciones perinatales. En el caso de los niños, las ITU son una causa común de consulta y hospitalización y en el país se tiene de registro de 11,225 casos solo para el grupo de edad menor a 1 año mientras que en el grupo de 1 a 4 años hubo 71,729 reportes de ITU (Secretaría de Salud, 2022).

1.1.3 Fisiopatología

Las infecciones del tracto urinario no complicadas ocurren principalmente como resultado del movimiento de patógenos desde el recto y la vagina hasta la vejiga, en donde las relaciones sexuales cobran importancia debido a que promueven el fenómeno de la migración. Por otro lado, los hábitos de micción juegan un papel importante, ya que la

retención voluntaria de orina promueve la estasis favoreciendo la formación de colonias bacterianas (Jiménez *et al*, 2017).

La infección comienza a partir de que los uropatógenos que residen en el intestino contaminan el área periuretral y colonizan la uretra. Posteriormente se logra la migración a la vejiga en donde el patógeno inicia una expresión tanto de pili como de adhesinas lo cual favorece la colonización e invasión de células superficiales. Dicha colonización induce a respuestas inflamatorias por parte del huésped como la infiltración de neutrófilos, los cuales eliminan algunas células bacterianas, sin embargo, parte de los microorganismos son capaces de evadir dicha respuesta por diferentes mecanismos con la infiltración a células huésped o mediante cambios morfológicos que logran evadir a los neutrófilos. Estas bacterias que sobreviven a las respuestas inflamatorias inician la multiplicación para posteriormente llegar a la formación de biopelículas. Los microorganismos que se encuentran entre las biopelículas producen toxinas y proteasas que generan daño a las células huésped liberando nutrientes que promueven la supervivencia bacteriana y, por lo tanto, la ascensión del patógeno hacia los riñones lo cual conlleva a daños en el tejido (Flores *et al*, 2015).

En el caso de ITU complicadas, los patógenos siguen la misma ruta inicial, en donde contaminan el área periuretral y colonizan la uretra hasta la migración hacia la vejiga, sin embargo, en estos casos para que el patógeno sea capaz de causar una infección, la vejiga debe estar comprometida y una de las principales causas por la que se puede ver comprometida es por el uso de catéter, el cual proporciona un entorno ideal para la colonización de patógenos (Flores *et al*, 2015).

Algunos factores patógenicos que promueven la infección, en el huésped, consisten en alteraciones del flujo urinario, alteraciones químicas y hormonales del epitelio uretral o genital, hábitos higiénicos inadecuados, cateterismos y manipulación urinaria, embarazo y diabetes. Mientras que, por parte de los microorganismos patógenos, características como protenías, estructuras en el exterior de la membrana y presencia de hemolisinas favorecen a la patogenicidad de la bacteria (Solano *et al*, 2020).

1.1.4 Diagnóstico

Para realizar un correcto diagnóstico de una ITU, primero es necesario conocer la clínica del paciente, los síntomas clásicos que pueden presentarse son la disuria, frecuencia de la micción, dolor suprapúbico y hematuria. En la cistitis aguda la orina puede ser turbia o maloliente y en el caso de pielonefritis aguda presentar dolor lumbar unilateral con puño y digitopresión positiva, fiebre y escalofríos con afectación variable del estado general y síndrome cistítico que no aparece en todos los casos (Solano *et al*, 2020).

La primera prueba que se realiza ante la sospecha de una ITU es un examen general de orina. Se debe considerar que el éxito de la prueba depende en parte de una buena y correcta recolección de la muestra de orina, para esto se debe garantizar un aseo genital previo o evitar que la orina entre en contacto con los genitales externos, además se debe recolectar la primera orina de la mañana, con la técnica conocida como chorro medio, en la cual se excluye el primer chorro de la orina para posteriormente recolectar el resto usando un frasco de boca ancha, estéril y hermético. Dicha muestra debe ser obtenida antes del inicio de tratamiento con algún antibiótico para evitar interferencias o falsos negativos.

En el examen general de orina se emplea la tira reactiva, esta es una técnica rápida y sencilla y permite medir indirectamente la piuria (mediante la detección de esterase leucocitaria) y la bacteriuria (mediante la detección de nitritos en la orina). Esta tira tiene una baja sensibilidad, sin embargo, si el resultado es negativo en ambas mediciones, permite descartar una ITU cuando la clínica del paciente no es concluyente (Marco *et al*, 2019).

Por otro lado, la examinación del sedimento urinario permite observar si en la muestra existe piuria mediante el conteo de leucocitos en donde, para considerar que hay presencia de piuria deben encontrarse más de 5 leucocitos por campo en orina centrifugada o el hallazgo de 20 leucocitos/mm³ en orina sin centrifugar (Solano *et al*, 2020).

El urocultivo es la prueba de confirmación para las ITU, ya que permite conocer el agente causal además de poder indicar un tratamiento adecuado con base al resultado de un antibiograma y así poder erradicar el patógeno en cuestión (Marco *et al*, 2019). Para su

interpretación, se debe establecer una relación entre el número de unidades formadoras de colonias por los mililitros de orina. (López *et al*, 2013).

1.1.5 Tratamiento de las ITU

El tratamiento contra las ITU esta indicado para pacientes que presenten sintomatología que oriente a dicha infección y su propósito es aliviar los síntomas que este ocasionando el patógeno. La elección del antibiótico, así como la dosis y tiempo de administración va a depender de la zona afectada, así como la existencia de complicaciones o no (Jiménez *et al*, 2017).

Al ser el objetivo el alivio de la sintomatología en el paciente, en ocasiones se opta por un tratamiento empírico, sin embargo, al elegir el fármaco se deben tomar en cuenta ciertas cuestiones como la etiología más probable, el mapa de resistencias bacterianas en el área, los datos clínicos, la edad, así como el uso previo de antibióticos.

De acuerdo con lo reportado por Marco en el 2019, en el caso de la presencia de cistitis como primera línea se opta por el uso de fosfomicina-trometamol de 3 g, una dosis vía oral o nitrofurantoína 50-100 mg/8 h por 5-7 días vía oral. Como segunda línea se tiene al grupo de los β -lactámicos (amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, ceftibuteno, cefixima) y como tercera línea están las quinolonas. Cuando hay evidencia de que el cuadro clínico pertenece a una pielonefritis se elige tratamiento ambulatorio de primera línea cefuroxima-axetilo de 500 mg cada 12 h vía oral o cefixima de 400 mg cada 24 h vía oral, sin embargo, hay otras alternativas como aztreonam y algunos aminoglucósidos como amikacina, estreptomina y gentamicina. En tratamiento hospitalarios suele elegirse ceftriaxona de 1-2 g cada 24 horas por vía intravenosa o cefotaxima de 2 g cada 6-8 horas por vía intravenosa. En casos más específicos, como pacientes con antecedentes de ITU recurrentes o uso previo de antibióticos o incluso sospecha de un patógeno productor de β -lactamasas se elige tratamiento con carbapénicos o en presencia de una sepsis severa se opta por el uso de amikacina (Marco *et al*, 2019).

1.2 ETIOLOGÍA

Las bacterias que causan infecciones del tracto urinario suelen ser bacterias intestinales gramnegativas, siendo *Escherichia coli* la causante en un 75-95% de los casos (Solano *et al*, 2020). Algunos otros agentes causales de las ITU no complicadas son *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* del grupo B, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Candida spp.*

Algunos otros microorganismos que se presentan en casos de ITU complicadas son *Enterococcus spp.*, *Klesiella pneumoniae*, *Candida spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* así como *Streptococcus* del grupo B (Flores *et al*, 2015).

1.2.1 *Escherechia coli*

Escherichia coli (*E. coli*) fue aislada y descrita por primera vez en 1885 por el pediatra alemán Escherich, quien demostró que existe como huésped normal en el intestino. Lo llamó "Bacterium coli commune", que se traduce como "bacteria común del colon". En 1919 se le dio su denominación actual de *Escherichia coli* en honor a Escherich (Canet, 2016).

E. coli es una bacteria que forma parte de la microbiota del intestino del ser humano y de los animales de sangre caliente. La mayoría de las cepas de esta bacteria son inofensivas en condiciones normales, sin embargo, algunas de ellas son capaces de causar enfermedades graves (OMS, 2018).

Escherechia coli es un bacilo gramnegativo perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae*, mide aproximadamente entre 1.1- 1.5 x 2- 6 µm. Normalmente se encuentran aislada o en parejas, no forman esporas y algunas cepas cuentan con flagelos peritricos que les permiten ser móviles. Es oxidasa negativa y forma ácidos y gas a partir de carbohidratos fermentables como la lactosa y la glucosa (Rípodas *et al*, 2017). Tanto la fermentación rápida de la lactosa, así como la producción de indol, son características de esta bacteria que permiten diferenciarla del resto de las enterobacterias (Ryan, 2022). Respecto a su metabolismo, es anaerobia facultativa, es decir que es capaz de desarrollarse en presencia o ausencia de oxígeno. Esta bacteria se considera mesofílica ya que es capaz de desarrollarse en un rango de temperatura entre los 30 y 37 °C, en donde su temperatura óptima de crecimiento es a

37°C. Respecto al pH, suele desarrollarse mejor cuando éste se encuentra en valores cercanos a la neutralidad y la actividad de agua en un valor mínimo de 0.95 (Rípodas *et al*, 2017).

1.2.2 Clasificación

Serotipificación

Las cepas de *E. coli* se han clasificado por serotipificación basándose en los antígenos presentes en la bacteria, esto según el esquema de Kauffmann. Los antígenos usados son el antígeno somático o antígeno O, el antígeno flagelar o antígeno H y el antígeno capsular o antígeno K (Rípodas *et al*, 2017). La fórmula antigénica de un serotipo se describe combinando una letra (O, K o H) y el número de antígeno asignado (Ryan, 2022).

La membrana externa de *E. coli* esta compuesta por lipopolisacáridos (LPS) que incluyen al lípido A, también cuenta con oligosacáridos centrales y con un lipopolisacárido único el cual es denominado antígeno O o antígeno somático. Actualmente se han definido grupos O numerados que van desde O1 hasta O188, a excepción de O31, O47, O67, O72, O94 y O122 que no han sido designados y cuatro grupos se han dividido en subtipos O18ab/ac, O28ab/ac, O112ab/ac y O125ab/ac, dando un total de 186 grupos O (Fratamico *et al*, 2016).

El antígeno H o flagelar, como su nombre lo indica, se encuentra en el flagelo de la bacteria el cual esta formado por varias subunidades de una única proteína estructural denominada flagelina (FliC) y la cual es codificada por el gen *fliC* (Rípodas *et al*, 2017). Los extremos N-terminal y C-terminal de FliC están altamente conservados, por lo que los diferentes tipos H se deben a diferencias de aminoácidos en la región central, que es la parte del antígeno expuesto en la superficie del filamento flagelar. Se han definido 53 antígenos flagelares que estan numerados de H1 a H56, sin embargo, los tipos H13, H22 y H50 no están en uso (Fratamico *et al*, 2016). En el caso del antígeno capsular o antígeno K, este radica en el polisacárido ácido capsular (CPS) y este se clasifica en dos grupos, I y II (Rípodas *et al*, 2017).

Los métodos tradicionales de serotipificación se basan en la aglutinación de antígenos con antisueros producidos en conejos contra cada grupo. Este método es fácil de implementar,

pero laborioso y propenso a errores, por lo que los métodos moleculares son una mejor opción para la tipificación (Fratamico *et al*, 2016).

Patotipos

Hay muchos grupos de patógenos de *E. coli* que causan diferentes enfermedades, las *E. coli* diarreicas y las *E. coli* patógenas extraintestinales (Fratámico *et al*, 2016). Las diferentes cepas de *E. coli* diarreicas actualmente se clasifican en seis grupos de acuerdo con los factores de virulencia y su patogenicidad: *E. coli* enteropatógena (EPEC), *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* de adherencia difusa (DAEC) y *E. coli* enterohemorrágica, verotoxigénica o productora de toxinas Shiga (ECEH/VTEC/STEC) (Rípodas *et al*, 2017). También existen patotipos híbridos como la *E. coli* hemorrágica enteroagregativa (EAHEC) la cual tiene genes asociados a STEC y EAEC (Fratamico *et al*, 2016).

Por otro lado, *E. coli* patógena extraintestinal (ExPEC) causa enfermedades incluyendo infecciones en el tracto urinario, meningitis, neumonía, septicemia, entre otros. El intestino humano es un reservorio de ExPEC y cuando esta bacteria sale e infecta a otras partes del cuerpo como vías urinarias, sangre o pulmones es cuando causan la enfermedad. La capacidad de distinguir *E. coli* comensal de ExPEC y de otros patotipos es importante para la evaluación de riesgos, así como para los estudios epidemiológicos y ecológicos. Sin embargo, aún no se han establecido sistemas o criterios de tipificación/identificación rápidos y confiables que permitan este tipo de discriminación y proporcionen información sobre la historia evolutiva, la adaptabilidad y el potencial patogénico del organismo. Para poder determinar si se trata de una ExPEC, es necesario identificar su fuente, el serotipo O:K:H, el fondo filogenético, el perfil del factor de virulencia así como la virulencia experimental en un modelo animal. En el caso de las ExPEC, estas pertenecen a los filogenéticos A, B1, B2 y D, los cuales fueron determinados mediante electroforesis enzimática multilocus, por ribotipado o por PCR (Fratamico *et al*, 2016).

1.2.3 Factores de virulencia

Pilosidades

Escherichia coli posee pilosidades (pilis o pelos) que participan en la virulencia como mediadores de la unión a las superficies epiteliales humanas. La mayor parte de bacterias *E. coli* expresan una pilosidad tipo 1 o común (Ryan, 2022). En las infecciones del tracto urinario los pili tipo 1 están compuestos por repeticiones de subunidades de pilina FimA, la parte distal del pili está formada por 2 adaptadores (proteínas FimF y FimG) y la adhesina unida a manosa FimH. Esta adhesina FimH media la adherencia de la bacteria a una serie de glucoproteínas y epítopes peptídicos no glucosilados en el epitelio de la vejiga que conducen a la internalización de la bacteria, formando comunidades bacterianas intracelulares (Miranda *et al*, 2017). Pilosidades más especializadas se encuentran en algunos clones de *E. coli*. La pilosidad P se une a residuos de digalactosidasa (Gal-Gal) comunes en células renales y eritrocitos del grupo sanguíneo P (Ryan, 2022).

Toxinas

Tres tipos de toxinas son producidas por *E. coli* uropatógenas (UPEC): la α -hemolisina, el factor citotóxico necrosante tipo1 (CNF1) y la toxina secretada autotransportadora Sat. La α -hemolisina (HlyA), también denominada «toxina formadora de poros», se inserta dentro de la membrana celular del huésped provocando lisis celular, facilitando la liberación de hierro y nutrientes que son esenciales para el crecimiento bacteriano. El CNF1 conduce a una activación constitutiva de los miembros de la familia Rho, resultando en el rearrreglo del citoesqueleto de la célula huésped, provocando apoptosis de las células de la vejiga estimulando su exfoliación in vivo. La toxina Sat es una serina-proteasa que se encuentra clasificada dentro de la familia de las serina-proteasa autotransportadora de *Enterobacteriaceae* (SPATE), la cual se caracteriza por tener efectos citopáticos en riñón y vejiga; esta toxina puede inducir vacuolización dentro del citoplasma de células uroepiteliales (Miranda *et al*, 2017).

1.2.4 Tratamiento para *E. coli*

Según Calderón, indica que el antibiótico debe ser de amplio espectro y debe basarse preferentemente en el resultado del cultivo. En el caso de los niños y tratándose de una ITU causada por *E. coli*, dada su alta resistencia documentada, recomienda el uso de ceftibuten (a

dosis de 9 mg por kg por día) o cefixime (a dosis de 10 mg por kg por día), durante 7 días en pacientes menores de 2 años. En casos con ITU documentada y sin fiebre, la nitrofurantoína (a dosis de 7 mg por kg por día en 3 o 4 dosis durante una semana) ofrece buen resultado. Cuando se trata de una ITU en adultos, se sugiere el manejo con nitrofurantoína o cefalosporinas de segunda y tercera generación, ya que son seguras y bien toleradas. Otra opción es la fosfomicina, sobre todo en los casos donde hay sospecha o se haya demostrado infección por *E. coli* productora de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (Calderón *et al*, 2013).

1.3 ANTIBACTERIANOS

Hay diferentes clases y grupos de fármacos antibacterianos clínicamente importantes. Los mecanismos por los cuales los compuestos con actividad antimicrobiana inhiben el crecimiento bacteriano o provocan la muerte bacteriana son diversos y dependen de la molécula a la que van dirigidos, siendo así que se le puede considerar a las moléculas de antibióticos como ligandos cuyos receptores son proteínas microbianas, las cuales son componentes esenciales de las reacciones bioquímicas de las bacterias y es, debido a la interferencia de las mismas, lo que las destruye (Hilal-Dandan *et al*, 2015).

1.3.1 Aminoglucósidos

La gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, plazomicina, kanamicina, estreptomycin, paromomicina y neomicina son parte de este grupo de antibacterianos. Estos compuestos son productos naturales o derivados semisintéticos de sustancias elaboradas por diferentes actinomicetos del suelo. La estreptomycin se aisló por primera vez de una cepa de *Streptomyces griseus*. La gentamicina y la netilmicina provienen de una especie de actinomiceto *Micromonospora*. A diferencia de otros aminoglucósidos, la amikacina (derivado de la kanamicina [kanamycin]) y la netilmicina (netilmicin) y la plazomicina (plazomicin) (derivados de la sisomicina) son productos semisintéticos (MacDougall *et al*, 2022).

Los aminoglucósidos son compuestos policatiónicos que contienen un aminociclitol con aminoazúcares cíclicos unidos por enlaces glicosídicos (Obando P. *et al*, 2020). Su polaridad es la causa parcial de las propiedades farmacocinéticas que comparten todos los miembros

del grupo. No se absorben por vía gastrointestinal por lo que su administración es parenteral y su administración intraventricular o intratecal es necesaria para infecciones del sistema nervioso central (Palomares *et al*, 2013).

Se alcanzan concentraciones insuficientes en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y todos se excretan con relativa rapidez por los riñones normales. Todos los miembros del grupo comparten el mismo espectro de toxicidad, en particular nefrotoxicidad y ototoxicidad (MacDougall *et al*, 2022).

El mecanismo de acción de los aminoglucósidos se basa en que estos fármacos son inhibidores bactericidas de la síntesis de proteínas, penetran a través de la envoltura celular bacteriana, en donde requieren de transporte activo dependiente de oxígeno. Dentro de la célula, se fijan a la subunidad ribosómica 30S y alteran la síntesis de proteínas en tres formas: 1) bloquean el complejo de iniciación, impidiendo su transición a un complejo ribosómico funcional de alargamiento de la cadena; 2) a través de la lectura errónea del código de la plantilla del RNAm, lo que causa la anexión de aminoácidos incorrectos al péptido, y 3) por medio de la segregación de polisomas en monosomas no funcionales (Palomares *et al*, 2013).

1.3.2 β -lactámicos

Los antibióticos β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos) son antibióticos bactericidas que comparten una estructura (anillo β -lactámico) y mecanismo de acción común (inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana de peptidogluano). Los β -lactámicos son la clase antibacteriana individual más importante por su amplio y variado espectro de acción, su potencia antibacteriana y su tolerabilidad en general favorable. Por desgracia, la resistencia a β -lactámicos ha aumentado en forma constante, por lo que se requiere el desarrollo de nuevos fármacos que puedan evadir estos mecanismos o neutralizarlos (MacDougall *et al*, 2022).

El anillo β -lactámico consiste en un anillo heterocíclico de cuatro átomos, tres de carbono y uno de nitrógeno y según la naturaleza de los radicales se diferencian las distintas moléculas,

siendo las cadenas laterales complementarias las más relacionadas con su actividad antimicrobiana, farmacocinética y toxicidad (Gómez *et al*, 2015).

El mecanismo de acción de los β -lactámicos se basa en que actúan sobre la pared celular bacteriana, la cual está compuesta por peptidoglucano heteropolimérico, que proporciona estabilidad mecánica rígida. Los antibióticos β -lactámicos inhiben el último paso en la síntesis de peptidoglucano. En bacterias grampositivas, la pared celular tiene un grosor de 50 a 100 moléculas; en las bacterias gramnegativas, tienen solo una o dos moléculas de espesor. El peptidoglucano está compuesto de cadenas de glucano, que son hebras lineales de dos aminoazúcares alternados (N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico) que se enlazan mediante cadenas peptídicas. La formación del precursor del peptidoglucano ocurre en el citoplasma. Los enlaces se completan con la reacción de transpeptidación que ocurre fuera de la membrana plasmática (MacDougall *et al*, 2022).

La alteración de la pared produce la activación de enzimas autolíticas que provocan la destrucción de la bacteria. Por su modo de acción, actúan siempre en la fase de reproducción celular, no son efectivos contra formas latentes ni contra microorganismos que no posean pared bacteriana como los micoplasmas (Obando *et al*, 2020).

1.3.2.1 Penicilinas

Consisten en un anillo tiazolidina conectado con un anillo β -lactámico, al cual se une una cadena lateral. El núcleo mismo de la penicilina es la principal característica estructural que determina su actividad biológica. Pueden agregarse cadenas laterales que alteran la susceptibilidad de los compuestos resultantes a las enzimas desactivadoras (β -lactamasas), mejoran su afinidad por las proteínas de unión a penicilinas (PBP), incrementan la capacidad del fármaco para cruzar la membrana externa de las bacterias gramnegativas y cambian las propiedades farmacocinéticas del fármaco (MacDougall *et al*, 2022).

El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en bloquear la síntesis de la pared bacteriana por: 1. Enlace del medicamento a receptores específicos (PBP) en la membrana citoplasmática de las bacterias. 2. Inhibición de las enzimas transpeptidasas que catalizan el

entrecruzamiento de las cadenas lineales de peptidoglicano que forma parte de la pared celular. 3. Activación de enzimas autolíticas (penicilinasas) que lesionan la pared celular. El empleo de inhibidores de estas enzimas (como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam) combinados con las penicilinas impide su inactivación (Palomares *et al*, 2013).

1.3.2.2 Cefalosporinas

Las cefalosporinas derivan del ácido 7-aminocefalosporánico y contienen la estructura del anillo β -lactámico. Muchos miembros de este grupo están en uso clínico; varían en cuanto a su actividad antibacteriana y se denominan fármacos de primera, segunda, tercera, cuarta o quinta generación, según el orden de introducción en el uso clínico; estas generaciones también se corresponden de forma vaga con la cobertura ampliada de gramnegativos (Katzung *et al*, 2022b). Obando los dividió en 1ª generación (cefadroxilo, cefalexina, cefazolina sódica), 2ª generación (cefaclor, cefuroxima, cefonicida, cefoxitina, cefminox), 3ª generación (cefixima, cefpodoxima proxetilo, cefditoreno pivoxilo, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona), 4ª generación (cefepima), 5ª generación (ceftarolina, fosami, ceftobiprole medocaril, ceftolozano) (Obando *et al*, 2020).

El mecanismo de acción de las cefalosporinas es que inhiben el crecimiento bacteriano por interferir con un paso específico en la síntesis de la pared de la célula bacteriana. La cefalosporina se une a la proteína fijadora de cefalosporinas, la reacción de transpeptidación se inhibe, la síntesis del peptidoglucano se bloquea y la célula bacteriana muere (Palomares *et al*, 2013).

1.3.2.3 Carbapenémicos

Los carbapenémicos son β -lactámicos que contienen un anillo β -lactámico fusionado y un sistema anular de cinco miembros que difiere del anillo de las penicilinas en que no está saturado y contiene un átomo de carbono en lugar del átomo de azufre. Esta clase de antibióticos tiene un espectro más amplio de actividad que la mayor parte de los otros β -lactámicos, sobre todo debido a su mayor resistencia a la hidrólisis mediada por la β -lactamasa (MacDougall *et al*, 2022). A este grupo pertenecen imipenem, meropenem y ertapenem los cuales son antibióticos de uso exclusivamente hospitalario (Obando *et al*,

2020). Para ejercer su acción, los carbapenémicos deben atravesar la pared celular, lo que sucede a través de las porinas de la membrana externa en las bacterias gramnegativas (Estepa *et al*, 2017).

1.3.2.4 Monobactámicos

Los monobactámicos son β -lactámicos que contienen solo un anillo β -lactámico fusionado, no un anillo tiazolidina o dihidrotiazidina. En la actualidad, el aztreonam es el único miembro de esta clase que tiene uso terapéutico. El aztreonam es resistente a las β -lactamasas de espectro reducido producidas por la mayor parte de las bacterias gramnegativas, así como a las metalo- β -lactamasas, pero no a la mayor parte de las β -lactamasas tipo KPC o de espectro ampliado. El aztreonam tiene actividad solo contra bacterias gramnegativas; no es activo contra las grampositivas ni los microorganismos anaerobios (MacDougall *et al*, 2022). Son bactericidas, y de forma similar a las cefalosporinas actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana (Obando *et al*, 2020).

1.3.2.5 Inhibidores de β -lactamasas

Debido a la función clave de las β -lactamasas para conferir resistencia a los β -lactámicos, cada vez más β -lactámicos se formulan junto con moléculas cuya función es “proteger” al antibiótico contra la β -lactamasa. Ejemplos de inhibidores de β -lactamasas son lavulanato, sulbactam y tazobactam, y más recientemente se han agregado a este grupo el avibactam, vaborbactam y relebactam que tienen estructura distinta a los de la generación anterior, con un espectro de inhibición más amplio. El ácido clavulánico tiene poca actividad antimicrobiana intrínseca, pero es un inhibidor irreversible basado en mecanismo que se une con las β -lactamasas producidas por una amplia variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos (MacDougall *et al*, 2022).

1.3.3 Quinolonas

Son antibacterianos sintéticos con una estructura química básica común, 4-oxo-1,4-dihidroquinoleína, compuesta por dos anillos, uno de tipo piridona y otro aromático, que puede ser bencénico. La incorporación de un átomo de flúor en posición 6 dio origen a las fluorquinolonas (Obando *et al*, 2020).

La primera quinolona, el ácido nalidíxico, se aisló como producto colateral de la síntesis de cloroquina y se autorizó para el tratamiento de las infecciones de vías urinarias. Estos fármacos tienen actividad antimicrobiana amplia y son eficaces con su administración oral para el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades infecciosas. Sin embargo, debido a los efectos colaterales potencialmente letales, muchas quinolonas se han retirado del mercado estadounidense (MacDougall *et al*, 2022).

Estos fármacos están clasificados de la siguiente manera: de primera generación ácido nalidíxico. Fluorquinolonas: ciprofloxacino y norfloxacino, ofloxacino (2^a generación); levofloxacino (3^a generación); moxifloxacino y nadifloxacino (4^a generación). Ozenoxacino es una nueva quinolona (no fluorada) de uso tópico (Obando *et al*, 2020).

Los antibióticos tipo quinolona actúan en la DNA girasa y la topoisomerasa IV bacterianas (Mohammed *et al*, 2019). Para muchas bacterias grampositivas, el principal objetivo farmacológico es la topoisomerasa IV, que separa las moléculas hijas de DNA entrelazadas (concatenadas) que se producen en la replicación del DNA. En cambio, la DNA girasa es el objetivo farmacológico principal de la quinolona en muchos microorganismos gramnegativos. La girasa introduce segmentos con superenrollamiento negativo en el DNA para combatir la formación del superenrollamiento positivo excesivo que ocurre durante la replicación del DNA. Las quinolonas, como complejo fármaco-metal, inhiben el superenrollamiento del DNA mediado por la girasa en concentraciones que se correlacionan bien con las necesarias para inhibir el crecimiento bacteriano (0.1–10 mcg/mL) (MacDougall *et al*, 2022).

1.3.4 Anfenicoles

El cloranfenicol, un antibiótico producido por *Streptomyces venezuelae*, se introdujo en la práctica clínica en 1948. Tiene un amplio espectro de actividad antimicrobiana. Es bacteriostático contra la mayor parte de las especies, aunque puede ser bactericida contra *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* (MacDougall *et al*, 2022).

El cloranfenicol inhibe la síntesis de proteínas en las bacterias y en menor medida en las células eucarióticas. Este fármaco penetra con facilidad en las células bacterianas, es probable que por difusión facilitada. Su principal mecanismo de acción es la unión reversible con la subunidad ribosómica 50S (cerca del sitio de unión para los antibióticos macrólidos y la clindamicina). Este fármaco previene la unión del extremo del aminoacil tRNA que porta el aminoácido con el sitio aceptor en la subunidad ribosómica 50S. No puede ocurrir la interacción entre la peptidiltransferasa y su aminoácido sustrato y se impide la formación del enlace peptídico (MacDougall *et al*, 2022).

1.3.5 Nitrofuranos

La nitrofurantoína es un nitrofurano sintético que se usa para prevenir y tratar las infecciones de vías urinarias. La nitrofurantoína se activa por reducción enzimática, con la que se forman productos intermedios muy reactivos que parecen explicar la capacidad observada del fármaco para dañar el ácido desoxirribonucleico (DNA, deoxyribonucleic acid). Las bacterias reducen la nitrofurantoína con más rapidez que las células de los mamíferos y se cree que esto explica la actividad antimicrobiana selectiva del compuesto. Este fármaco tiene actividad contra muchas cepas de *E. coli* y enterococos. La nitrofurantoína es bacteriostática para la mayor parte de los microorganismos susceptibles en concentraciones de 32 mcg/mL o menos y es bactericida en concentraciones de 100 mcg/mL o más. La actividad antibacteriana es mayor en la orina ácida (MacDougall *et al*, 2022).

1.3.6 Sulfonamidas/Diaminopirimidinas

Las sulfonamidas y el trimetoprim son antimetabolitos que producen una toxicidad selectiva contra los microorganismos porque interfieren con la síntesis de ácido fólico en los microorganismos, pero no en los mamíferos. Las sulfonamidas continúan en uso selectivo como agentes antimicrobianos individuales, aunque la resistencia es usual. La combinación de una sulfonamida con trimetoprim provoca un bloqueo secuencial de la síntesis de ácido fólico. La consecuencia de esto es una acción sinérgica contra un amplio espectro de microorganismos; se produce resistencia, pero su desarrollo ha sido relativamente lento (Katzung *et al*, 2022a). La combinación de TMP con sulfametoxazol (SMX) fue un avance importante en el desarrollo de antimicrobianos efectivos y sinérgicos. En gran parte del

mundo, la combinación de TMP con SMX se conoce como cotrimoxazol (MacDougall *et al*, 2022).

La actividad antimicrobiana de la combinación de TMP-SMX se deriva de sus acciones en pasos secuenciales de la vía enzimática para la síntesis del ácido tetrahidrofólico. El tetrahidrofolato es esencial para las reacciones de transferencia de un carbono (p. ej., la síntesis de timidilato a partir de desoxiuridilato), tanto en bacterias como en células de mamíferos. Sin embargo, el TMP es un inhibidor muy selectivo del dihidrofolato reductasa (DHFR) de organismos inferiores, respecto a la de los mamíferos: se requiere casi 100,000 veces más fármaco para inhibir la reductasa de los seres humano en comparación con la enzima bacteriana. La proporción más efectiva entre SMX y trimetoprim contra el mayor número de microorganismos es 20:1. Por tanto, la combinación está formulada para alcanzar una concentración de SMX in vivo que es 20 veces mayor que la de TMP; el SMX tiene propiedades farmacocinéticas tales que las concentraciones de los dos fármacos se mantienen relativamente constantes en el cuerpo por un periodo prolongado. Aunque cada fármaco individual tiene actividad bacteriostática, cuando el microorganismo es sensible a ambos, puede lograrse actividad bactericida (MacDougall *et al*, 2022).

1.4 RESISTENCIA A ANTIBACTERIANOS

La resistencia antimicrobiana se define como la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de los antibióticos; es una característica inherente de la bacteria o puede ser una capacidad adquirida durante el proceso infeccioso. Según la Organización de las Naciones Unidas (ONU), la resistencia bacteriana es una de las principales amenazas de salud, ya que pone en peligro prioridades globales como el desarrollo humano (Giono *et al*, 2020).

Se estima que más de 25,000 muertes anuales en la Unión Europea son debidas a bacterias multirresistentes. Esto ha hecho que distintos organismos internacionales, como la Organización de las Naciones Unidas, la Organización Mundial de la Salud (OMS), Infectious Diseases Society of America (IDSA), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), y nacionales hayan llamado la atención sobre este grave problema sanitario

y promuevan el desarrollo de estrategias coordinadas y a diferentes niveles para optimizar el uso de los antimicrobianos (Aguinaga *et al*, 2018).

1.4.1 Tipos de resistencia

La resistencia a antimicrobianos puede ser intrínseca (natural o cromosómica) o extrínseca (adquirida). La resistencia intrínseca se basa en que toda población bacteriana tiene la habilidad de sobrevivir en ambientes desfavorables o en presencia de sustancias inhibitorias y se fundamenta en la producción de enzimas que inactivan a los antibióticos, o bien modificaciones que impiden la llegada de dicho fármaco a su punto diana interrumpiendo de esta manera la función del antibiótico (Loera *et al*, 2016). Las especies resistentes tienen características como barreras de permeabilidad, una falta de susceptibilidad de la pared celular o blancos ribosomales que las hacen inherentemente no sensibles. Algunas especies producen de manera constitutiva cifras bajas de enzimas inactivadoras, en particular las β -lactamasas de las bacterias gramnegativas. Mientras que la resistencia extrínseca se da en una especie previamente susceptible por mutación o por adquisición de nuevos genes (intercambio genético). La primera ocurre cuando hay una mutación crucial en el blanco del antimicrobiano o en proteínas relacionadas con el acceso al blanco. Algunas mutaciones en proteínas reguladoras también causan resistencia. Las mutaciones tienen lugar a una frecuencia regular pero baja, y sólo se expresan si no se asocian con otros efectos que son desventajosos para la célula bacteriana. Por otro lado, la adquisición de nuevos genes se puede dar por cuatro mecanismos: transformación, transducción, conjugación y transposición en donde la conjugación y la transposición son los más importantes en clínica, y a menudo funcionan en tándem (Ryan, 2022).

1.4.2 Mecanismos de resistencia antimicrobiana

Hay cuatro mecanismos principales que median la resistencia bacteriana a los fármacos (Hilal-Dandan *et al*, 2015). 1) Las bacterias producen enzimas que inactivan los fármacos. 2) Las bacterias sintetizan objetivos estructurales modificados contra los cuales el fármaco tiene un efecto reducido. 3) Las bacterias pueden expresar excesivamente bombas de salida y expulsar antibióticos a los cuales en otras circunstancias serían susceptibles. (Hilal-Dandan

et al, 2015). 4) Las bacterias reducen la permeabilidad al fármaco de manera que no se consigue una concentración intracelular eficaz del medicamento (Levinson *et al*, 2022).

Inactivación enzimática

La inactivación enzimática del fármaco antimicrobiano es el más potente de los mecanismos de resistencia. Literalmente cientos de enzimas distintas producidas por bacterias resistentes pueden inactivar el antimicrobiano en la célula, en el espacio periplásmico o fuera de la célula. Llegan a actuar sobre la molécula de antimicrobiano alterando su estructura o catalizando una reacción que lo modifica químicamente (Ryan, 2022).

β -lactamasas

Se refiere a cualquiera de muchas enzimas bacterianas capaces de romper y abrir el anillo β -lactámico, y desactivar diversos miembros del grupo de β -lactámicos (Ryan, 2022). La escisión por β -lactamasas (penicilinasas y cefalosporinasas) es, con mucho, el mecanismo más importante de resistencia. Las β -lactamasas tienen diferentes propiedades, por ejemplo, la penicilinasas estafilocócica es inducible por la penicilina y se secreta fuera de la bacteria. Por el contrario, algunas β -lactamasas producidas por varios bacilos gramnegativos se producen de manera constitucional, se ubican en el espacio periplásmico cerca del peptidoglucano y no se secretan fuera de la bacteria (Levinson *et al*, 2022).

Las β -lactamasas se clasificaron en 1980, Ambler las clasificó según su estructura considerando la interacción enzima sustrato y sus secuencias de aminoácidos, distinguiendo 4 clases: A, B, C, D. Las de clases A, C y D son serin-enzima, caracterizadas por la presencia obligada de una serina en el sitio activo, que media la hidrólisis. Las de clase B poseen una o dos moléculas de zinc asociados al sitio activo, llamadas metalo- β -lactamasas. Estas enzimas actúan a través de las moléculas de zinc atacando directamente a los grupos carbonilo y amida de todos los β -lactámicos en general, salvo los monobactámicos. En el año 1989, Karen Bush establece una clasificación funcional de las β -lactamasas. En el año 1995 surgió otra clasificación realizada por Bush-Jacoby-Madeiros siendo actualizada en el 2010 por Bush y Jacoby considerando aspectos como los pesos moleculares, puntos

isoeléctricos, perfiles de sustrato y capacidad de ser inhibidas por sustancias como el ácido clavulánico y tazobactam o EDTA (Astocondor, 2018).

- Grupo 1: cefalosporinas que no son adecuadamente inhibidas por el ácido clavulánico.
- Grupo 2: penicilinasas, cefalosporinas y carbapenemasas que generalmente son inhibidas por inhibidores de β -lactamasas como el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Los subgrupos también se definen de acuerdo con las tasas de hidrólisis de carbenicilina o cloxacilina (oxacilina) producidas por las penicilinasas del Grupo 2.
- Grupo 3: metalo- β -lactamasas que hidrolizan penicilinas, cefalosporinas, y carbapenems que son inhibidas por EDTA y no por inhibidores estructuralmente relacionados a los betalactámicos.
- Grupo 4: penicilinasas que no son inhibidas adecuadamente por el ácido clavulánico (PAHO).

Existen β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) las cuales son enzimas producidas por bacilos gramnegativos fundamentalmente enterobacterias, con más frecuencia por *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Son capaces de inactivar además de a las penicilinas y a las cefalosporinas de primera y segunda generación, a las oximino-cefalosporinas y al aztreonam. El primer aislamiento tuvo lugar en Alemania en 1983 a partir de una cepa de *Klebsiella ozaenae* recibiendo el nombre de SHV-2 (Miranda, 2013). Las carbapenemas, como el imipenem, son el fármaco de elección para tratar infecciones causadas por bacterias productoras de BLEE. Sin embargo, algunas bacterias productoras de BLEE adquirieron resistencia a los carbapenémicos, y sólo es posible tratarlas con colistina, un antibiótico polipeptídico que no tiene un anillo β lactámico (Levinson *et al*, 2022).

Las BLEE «clásicas» derivan de las betalactamasas de amplio espectro del grupo 2b (TEM-1, TEM-2, y SHV-1) de la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros; poseen actividad penicilinasas y pueden ser inhibidas por el ácido clavulánico. TEM en referencia a Temoniera nombre de la paciente en cuyo hemocultivo se aisló por primera vez una cepa *E. coli*

productora de esta enzima, y SHV «sulphydril variable» que describe las propiedades bioquímicas de la enzima (Miranda, 2013).

Modificación del sitio blanco

Una consecuencia común de las mutaciones puntuales simples o múltiples es un cambio en la composición de aminoácidos y en la conformación de la proteína a la que va dirigida un antimicrobiano. Este cambio puede conducir a una menor afinidad del fármaco por su objetivo o de un profármaco por la enzima que lo activa. Dichas alteraciones pueden deberse a la mutación del objetivo farmacológico natural (p. ej., la resistencia a las fluoroquinolonas), a la modificación del objetivo mediada por enzimas (p. ej., el tipo de protección ribosómica de la resistencia a los macrólidos y las tetraciclinas) o a la adquisición de una forma resistente del objetivo natural y susceptible (p. ej., resistencia estafilocócica a la meticilina causada por la producción de una proteína transportadora de penicilina de baja afinidad) (MacDougall *et al.*, 2022).

Uno de los ejemplos más comunes ocurre en los aminoglucósidos, estos representan un grupo de antimicrobianos de amplio espectro que son utilizados para el tratamiento de las infecciones por bacterias gramnegativas y ejercen su actividad inhibiendo la síntesis de proteínas mediante la unión al ARNr 16S. El principal mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos es la producción de enzimas modificantes de aminoglucósidos (EMA) las cuales catalizan la modificación covalente de los grupos aminos e hidroxilos del compuesto, generando cambios químicos que llevan al antimicrobiano a unirse débilmente a los ribosomas bacterianos. Existen más de 50 tipos de EMA reportadas y entre las más frecuentemente detectadas en enterobacterias se encuentran acetiltransferasas (AAC), adeniltransferasas (ANT) y fosfotransferasas (APH) (Gúzman *et al.*, 2016).

Bombas de expulsión

Un antimicrobiano eficaz debe entrar a la pared celular y alcanzar concentraciones suficientes para actuar sobre su blanco. Algunos antimicrobianos deben transportarse de manera activa hacia la célula, en contraste, otros antimicrobianos son transportados de manera activa hacia afuera de la célula. Varias especies bacterianas tienen mecanismos de flujo de salida

dependientes de energía que bombean hacia el exterior antimicrobianos que han entrado a la célula. (Ryan, 2022). Se conocen cinco sistemas importantes de bombas de salida que son decisivos en el caso de los antibióticos.

- El expulsor multifarmacológico y de compuestos tóxicos (MATE, multidrug and toxic compound extruder).
- Transportadores de la superfamilia de facilitadores mayores (MFS, major facilitator superfamily).
- Sistema de resistencia a múltiples fármacos pequeños (SMR, small multidrug resistance).
- Exportadores de la división de modulación de resistencia (RND, resistance modulation division).
- Los transportadores del dominio de unión con ATP (ABC) (ATP binding cassette) (Hilal-Dandan *et al*, 2015).

Disminución de la permeabilidad

La membrana externa de bacterias gramnegativas es una barrera permeable que excluye a las grandes moléculas polarizadas e impide que penetren en el microorganismo. Las moléculas polares pequeñas, que comprenden muchos antibióticos, penetran en la célula a través de conductos proteínicos llamados porinas. La ausencia de un conducto particular de porina, su mutación o la desaparición del mismo, lentifica la penetración del medicamento en la célula o la impide absolutamente, y con ello aminora eficazmente la concentración del fármaco en el sitio determinado (Hilal-Dandan *et al*, 2015).

2. MARCO DE REFERENCIA

Bravo y col en 2021 reportaron en un estudio realizado en una clínica privada de la ciudad de Lima, Perú, 567 urocultivos positivos provenientes de adultos mayores en donde el patógeno mayormente aislado fue *E. coli* y *E. coli* BLEE. Respecto al análisis que realizaron de resistencia antimicrobiana *E. coli* presentó 69.3 % de resistencia a ampicilina; y la *E. coli* BLEE tuvo el 100 % de resistencia a ampicilina, ceftriaxona y ceftazidima (Bravo *et al*, 2021).

Betrán y col en 2020 estudiaron desde el 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018 las cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos de pacientes procedentes de Atención Primaria y Hospitalaria del Sector de Huesca, España en donde se procesaron un total de 42004 muestras. Obtuvieron que *E. coli* fue la bacteria más frecuentemente aislada durante el periodo de estudio. La resistencia de este patógeno se ha mantenido por debajo del 4 % frente a nitrofurantoína y por debajo del 12% a cefalosporinas de tercera generación. Los máximos niveles de resistencia (superior al 20%) se encontraron en los antibióticos administrados vía oral y frecuentemente indicados en infecciones urinarias no complicadas: trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacino y amoxicilina (Betrán *A et al*, 2020).

En México, Garza y col en 2018 refiere que, al estudiar 190 urocultivos, la bacteria más frecuente fue *Escherichia coli*. Se detectó mayor resistencia antibiótica general a quinolonas (> 65%) y trimetoprim/sulfametoxazol (58%) mientras que los antibióticos que demostraron mayor sensibilidad fueron: amikacina y nitrofurantoína (Garza *et al*, 2018).

Ramírez y col en 2018 evaluaron el perfil de resistencia a los antibióticos, los rasgos de virulencia y los antecedentes genéticos de 110 cepas de *E. coli*. Las niñas fueron el grupo más afectado por las infecciones urinarias. La resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina y ampicilina-sulbactam fue la más frecuente. Se observó una aparición frecuente de resistencia a la ciprofloxacina (47,3%), la levofloxacina (43,6%) y las cefalosporinas (27,6%). Además, el 63 % de las cepas eran multirresistentes (MDR) (Ramírez *et al*, 2018).

En el estado de Puebla, Aguilar en 2019 analizó 36 cepas todas provenientes del Hospital de especialidades ISSSTE de Puebla durante el periodo de septiembre de 2015 a abril de 2016. De las 36 cepas recibidas, 30 cepas fueron identificadas como *Escherichia coli* y el urocultivo fue el mayor origen de aislamiento de las muestras (25/83.3%). A las 30 cepas se les determinó el perfil de susceptibilidad, el 86.6% (26/30) presentó multirresistencia (resistencia a 2 o más miembros de dos o más familias distintas de antibióticos). El número de cepas resistentes a los β -lactámicos fue elevado siendo mayor del 80% para 6 antibióticos: ampicilina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepime y aztreonam (100, 90, 70, 86, 80 y 80%, respectivamente); para amikacina y cefoxitina fue menor con un 36% y 10% respectivamente; mientras que para los carbapenémicos un 10% de las cepas presentó resistencia a imipenem y para meropenem todas las cepas fueron sensibles. De igual manera para las dos quinolonas ensayadas (ácido nalidixico y ciprofloxacino) la resistencia fue alta con un 86% de las cepas para ambos antibióticos. Lo mismo sucedió con los aminoglucósidos, ya que hubo resistencia del 63% de las cepas, tanto para centamicina y estreptomina. Para antibióticos de otras familias la resistencia fue mayor para tetraciclina y trimetropin/sulfametoxazol con 80% de las cepas en ambos casos. También realizó la producción fenotípica de BLEE, de las 30 cepas, solo 6 (20%), presentaron el fenotipo de BLEE (Aguilar *et al*, 2019).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las ITU son unas de las infecciones registrada con mayor frecuencia a nivel mundial, afectando aproximadamente a 150 millones de personas al año. Tomando en cuenta los costos, estas infecciones generan aproximadamente 3,500 millones de dólares en gastos al año sólo en EUA (Flores *et al*, 2015). En México, las infecciones del tracto urinario son la segunda causa de morbilidad y en el año 2022 se reportaron 3,231,627 casos de ITU según el Anuario de Morbilidad Nacional emitido por la Secretaria de Salud. En el estado de Puebla, las ITU se encuentran entre las 10 principales causas de morbilidad presentandose aproximadamente entre 2000 y 3000 casos por mes de acuerdo con los registros del boletín epidemiológico del estado de Puebla.

Escherichia coli es el patógeno más frecuentemente aislado en las ITU con una prevalencia del 70 al 90% de los casos según lo reporta Garza Montúfar en la revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social (Garza *et al*, 2018). Debido a las crecientes tasas de resistencias a antibacterianos presentadas y a la elevada recurrencia de este tipo de infecciones, se está volviendo cada vez más difícil tratar las ITU con tratamientos empíricos (Flores L. *et al*, 2015). Por otro lado, el aumento de la presencia de BLEE en *E. coli* dificulta aún más la elección de opciones terapéuticas, ya que al estar presente esta enzima, es capaz de hidrolizar diferentes compuestos, lo que reduce significativamente las alternativas de tratamiento (Blanco *et al*, 2016).

Debido a la problemática expuesta anteriormente, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el patrón de resistencia antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* aisladas de pacientes con infecciones de vías urinarias y, en particular, mediada por β -lactamasas de espectro extendido?

4. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones de vías urinarias son uno de los principales motivos de consulta entre la población. *Escherichia coli* es el patógeno que se aísla con mayor frecuencia de dichas infecciones y de ahí la importancia de determinar su perfil de resistencia.

Al tener conocimiento sobre los antibióticos a los que esta bacteria suele ser resistente, se podría orientar a una correcta elección del fármaco para tratar las ITU lo que conllevaría a una reducción de costos en el tratamiento y un adecuado manejo de la infección. Por otro lado, este trabajo pretende contribuir con la investigación y comprensión de la resistencia la cual es un problema significativo de salud pública.

5. OBJETIVO GENERAL

Determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* aisladas de muestras de pacientes con infecciones de vías urinarias.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aislar e identificar cepas de *Escherichia coli* en muestras de urocultivos positivos.
- Determinar el perfil de resistencia a antibacterianos de *Escherichia coli* mediante la realización de antibiogramas.
- Comparar el espectro de resistencia entre los grupos de antibacterianos estudiados para *Escherichia coli*.
- Analizar la frecuencia de cepas de *Escherichia coli* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

7. MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio

Transversal, observacional y descriptivo.

Criterios de inclusión

Cepas de *E. coli* aisladas de pacientes con infección de vías urinarias.

Criterios de exclusión

Cepas diferentes a *E. coli* aisladas de pacientes con infección de vías urinarias.

Universo de la muestra

Cultivos positivos de uropatógenos bacterianos aislados de pacientes con infecciones de vías urinarias.

Tamaño de la muestra

Muestras recolectadas en el periodo de enero a junio del 2023.

7.1 MATERIAL

- Cepas bacterianas de uropatógenos
- Cepas de referencia (*E. coli* ATTC 25922)
- Colorantes para tinción de Gram
- Placas con agar MacConkey
- Placas con agar nutritivo
- Pruebas bioquímicas (TSI, LIA, MIO, Citrato de Simmons, Urea)
- Placas con agar Müller-Hinton
- Hisopos
- Tubos con solución salina isotónica (SSI)
- Nefelómetro de MacFarland
- Sensidiscos BD BBL [Cefotaxima /Ácido clavulánico (CTX CLA) 30/10 microgramos, Cefotaxima (CTX) 30 microgramos, Ceftazidima (CAZ) 30 microgramos, Ceftazidima/Ácido clavulánico (CAZ CLA) 30/10 microgramos, Aztreonam (ATM) 30 microgramos, Ceftriaxona (CRO) 30 microgramos]
- Dispensador múltiple
- Multidiscos para pruebas de sensibilidad bacteriana. Bacterias Gramnegativo (-) Serie 2 PT-35 Multibac I.D. [Amikacina (AK), Gentamicina (GE), Netilmicina (NET),

Ampicilina (AM), Carbenicilina (CB), Cefalotina (CF), Cefotaxima (CFX), Ciprofloxacino (CPF), Norfloxacino (NOF), Cloranfenicol (CL), Nitrofurantoína (NF), Sulfametoxazol/Trimetroprim (STX)].

7.2 METODOLOGÍA

1. Se recibieron de cepas bacterianas de uropatógenos provenientes de un laboratorio de Puebla, Puebla.
2. A partir de cultivos positivos se realizó tinción de Gram aplicando la siguiente técnica:

Sobre una gota de agua destilada en un portaobjetos se extendió un inóculo tomado del cultivo con ayuda de un asa bacteriológica.

La muestra fue fijada dejándose secar y posteriormente se hicieron movimientos circulares sobre la flama del mechero.

Una vez fijada la muestra, se tiñó con cristal violeta y se dejó reposar por un minuto con el colorante. Se retiró el colorante y se lavó con agua corriente. Se colocó lugol el cual sirvió como mordiente y se dejó durante un min. Se procedió a retirar el mordiente y a enjuagar. Se añadió alcohol-cetona como decolorante, se dejó actuar durante 30 segundos y se enjuagó. Por último, se añadió safranina dejándola durante un minuto y se enjuagó.

3. Se observó la tinción de Gram con ayuda de un microscopio óptico con el objetivo 100x y se procedió a identificar la morfología de la cepa. Para que una muestra fuera aceptada, su morfología debió ser de un bacilo gramnegativo.
4. Se realizó una resiembra en agar MacConkey, por la técnica de estría cruzada y se incubó a 37 °C en una estufa bacteriológica por 24 h.
5. Se revisó la presencia de colonias lactosa positivas, así como el medio con una coloración rosa, esto debido a la fermentación de la lactosa presente en el agar (si el medio y las colonias se observaban de color ambar, la muestra era descartada).
6. Se procedió a realizar la siembra en las pruebas bioquímicas (TSI, LIA, MIO, Citrato y Urea) para poder realizar la identificación de *E. coli*, esto se hizo con un asa en punta, se tomó una colonia de la placa de MacConkey y se hizo una picadura y una estría sobre el pico de flauta en el TSI, una doble picadura y una estría en el pico de

flauta en LIA, una picadura en MIO y por último se estrió el pico de flauta en el citrato y en la urea. Se dejó por 24 h incubando a 37 °C en la estufa bacteriológica.

7. Se procedió a leer las bioquímicas. Para saber que se trataba de la bacteria *Escherichia coli*, los resultados debieron ser los siguientes: En el tubo con TSI debió observarse una fermentación en el fondo y en el pico de flauta lo que indicó que la bacteria fue capaz de utilizar lactosa y glucosa como fuente de carbono (A/A), por lo que el medio se tornó de un color amarillo y en el fondo, dependiendo de la cepa, pudo observarse producción de CO₂. En el tubo con LIA, esta bacteria es capaz de descarboxilar lisina, por lo que el medio realizó un viraje a un tono púrpura-violeta en el fondo del tubo (K/K). En el tubo con MIO, *E. coli* presenta una movilidad positiva o variable dependiendo la cepa, por lo que, si la cepa en cuestión fue móvil, se notó una turbidez en el medio. Esta bacteria cuenta con la enzima triptofanasa, lo cual fue revelado por la adición del reactivo de Erlich o Kovac's formándose un halo de coloración roja en la parte superior del tubo. En el fondo del tubo se reveló si la bacteria cuenta con la enzima ornitina descarboxilasa, este resultado en *E. coli* es variable dependiendo de la cepa, por lo que si la bacteria fue capaz de descarboxilar la ornitina el medio se tornó con una coloración púrpura-grisácea mientras que, si no cuenta con la enzima, el medio se observó con una coloración amarilla. En el tubo que contiene el medio citrato de Simmons, *E. coli* no es capaz de usar al citrato como fuente de carbono por lo que el medio permaneció de color verde. En el tubo con el medio urea, esta bacteria no es capaz de hidrolizar a la urea por lo que el medio no cambió su coloración.
8. Una vez que se confirmó que se trataba de *E. coli*, se procedió a realizar una siembra en una placa con agar nutritivo por la técnica de estría cruzada, dejándola por 24 h incubando a 37 °C en la estufa bacteriológica.
9. Se procedió a realizar el antibiograma por el método de Kirby Bauer.

Con un asa bacteriológica se tomó un inóculo proveniente del cultivo realizado en el agar nutritivo y se diluyó en un tubo que contenía solución salina isotónica (SSI).

Se procedió a homogenizar la dilución con un vórtex por 30 s.

Usando el nefelómetro de MacFarland a una escala de 0.5, se comparó la turbidez de la dilución con la del nefelómetro para estandarizarla.

10. Una vez estandarizada la dilución a 0.5, con un hisopo estéril se tomó un inóculo y se realizó una siembra masiva en dos placas que contenían agar Müller-Hinton rotuladas.
11. En una de las placas se colocó un multidiscos con ayuda de unas pinzas, mientras que en la segunda placa se pusieron sensidiscos con un dispensador múltiple para la detección de cepas BLEE con el método de disco combinado. Las placas se incubaron en la estufa bacteriológica por 24 h a 37°C.
12. Posterior a la incubación ambas placas se leyeron utilizando una regla graduada en milímetros para medir su halo de inhibición y se registraron las mediciones obtenidas de cada sensidisco para clasificarla como sensible, resistente o intermedia según las tablas correspondientes (Tabla 1).
13. Para la identificación de cepas productoras de BLEE, se tomó como criterio la diferencia de los diámetros generados entre cada par de sensidiscos según lo recomendado por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2023). Para considerar una cepa productora de BLEE, el diámetro del halo de inhibición generado por el sensidisco que contiene el antibiótico + el inhibidor (ácido clavulánico) debió ser 5 mm mayor al halo generado por el sensidisco que solo cuenta con el antibiótico (Tabla 2).

7.3 DIAGRAMA DE TRABAJO

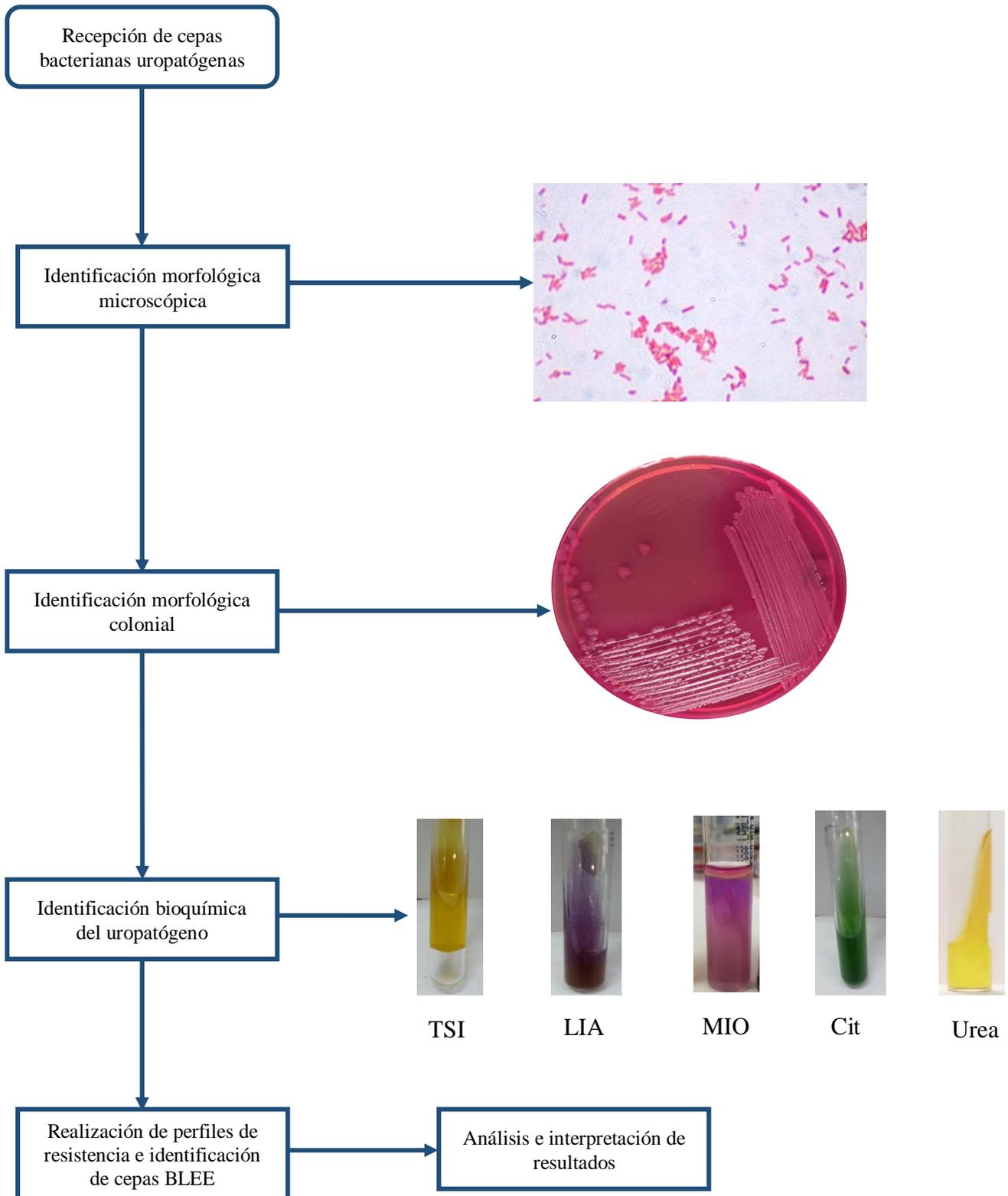


TABLA 1. TABLA DE COMPARACIÓN DE HALOS DE SENSIBILIDAD EN mm (CLSI, 2023).

Clave	Antibiótico	Concentración	R Igual o menor	I Entre	S Igual o mayor
(AK)	Amikacina	30 mcg	16	17-19	20
(AM)	Ampicilina	10 mcg	13	14-16	17
(CB)	Carbenicilina	100 mcg	18	18-22	23
(CF)	Cefalotina	30 mcg	14	15-17	18
(CFX)	Cefotaxima	30 mcg	22	23-25	26
(CPF)	Ciprofloxacino	5 mcg	21	22-25	26
(CL)	Cloranfenicol	30 mcg	12	13-17	18
(GE)	Gentamicina	10 mcg	14	15-17	18
(NET)	Netilmicina	30 mcg	12	13-14	15
(NF)	Nitrofurantoína	300 mcg	14	15-16	17
(NOF)	Norfloxacino	10 mcg	12	13-16	17
(STX)	Sulfametoxazol/Trimetoprim	25 mcg	10	11-15	16

TABLA 2. TABLA DE COMPARACIÓN DE HALOS DE SENSIBILIDAD EN mm PARA BLEE (CLSI,2023).

Agente antimicrobiano	Concentración	Estándares interpretativos del diámetro de zona (mm)		
		Resistente	Intermedio	Susceptible
Cefotaxima /Ácido clavulánico (CTX CLA)	30/10 µg	-	-	-
Cefotaxima (CTX)	30 µg	≤22	23-25	≥26
Ceftazidima/Ácido clavulánico (CAZ CLA)	30/10 µg	-	-	-
Ceftazidima (CAZ)	30 µg	≤17	18–20	≥21
Aztreonam (ATM)	30 µg	≤17	18–20	≥21
Ceftriaxona (CRO)	30 µg	≤19	20-22	≥23

8. RESULTADOS

En el periodo de enero a junio del 2023 se procesaron 213 muestras positivas de urocultivo, provenientes de pacientes de un laboratorio externo ubicado en la ciudad de Puebla; de las cuales el 97% (206 muestras) son cepas de microorganismos gramnegativos mientras que el 3% (7 muestras) pertenecen a microorganismos grampositivos (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de microorganismos grampositivos y gramnegativos aislados en ITU. Enero – Junio 2023.		
Bacterias	N	%
Grampositivos	7	3
Gramnegativos	206	97
Total	213	100

En la siguiente tabla (Tabla 4) se muestra la prevalencia de *Escherichia coli* con 45.6% (94 muestras) con respecto al resto de bacterias aisladas con un porcentaje de 54.4% (112 muestras) de las muestras de pacientes con ITU, de acuerdo con las características bioquímicas que presentaron (Imagen 1 y 2).

Tabla 4. Frecuencia de <i>Escherichia coli</i> aisladas en ITU. Enero – Junio 2023.		
Bacterias	N	%
<i>Escherichia coli</i>	94	45.6
Otras especies	112	54.4
Total	206	100

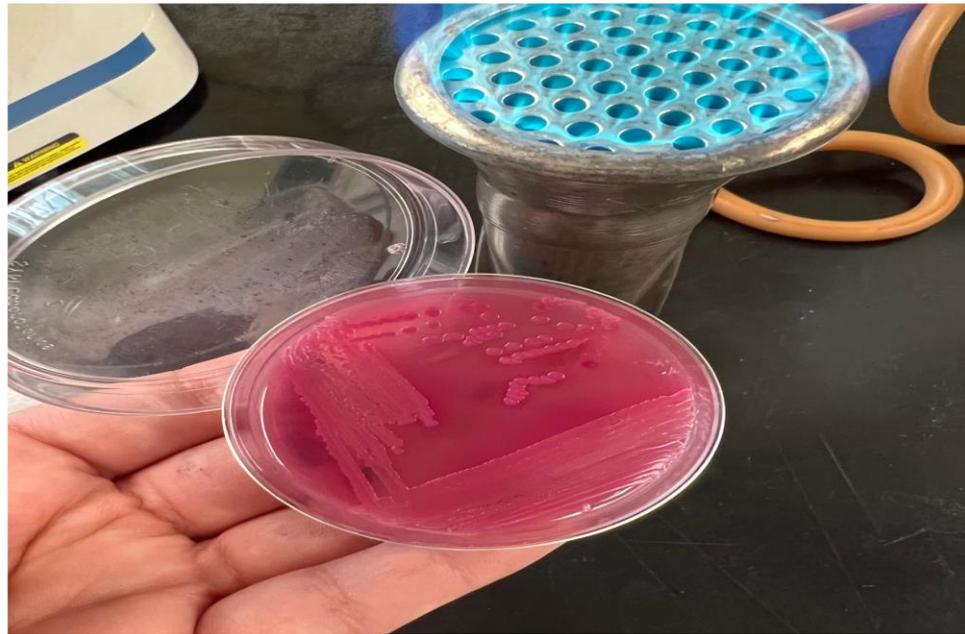


Imagen 1. Placa con agar MacConkey sembrada por la técnica de estría cruzada. Microorganismo lactosa positiva.



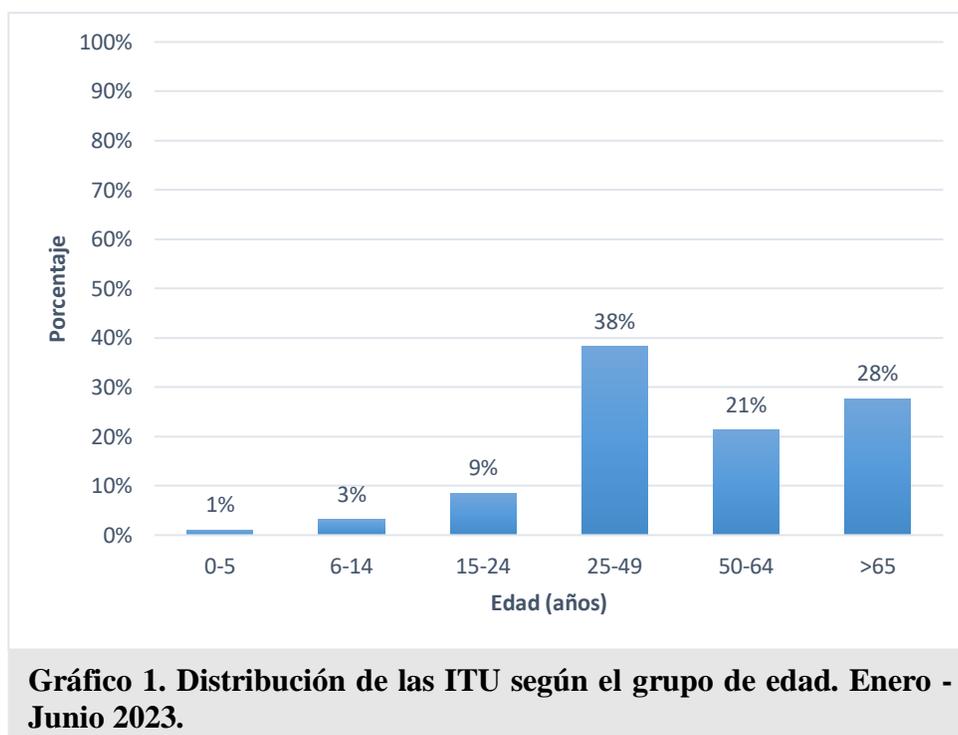
Imagen 2. Pruebas bioquímicas positivas para *E. coli*.

De las 94 muestras pertenecientes a la especie *Escherichia coli*, el 86% (81 muestras) correspondieron a muestras provenientes de pacientes del sexo femenino mientras que 14% (13 muestras) al género masculino (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de las ITU, según el sexo de los pacientes. Enero– Junio 2023.

Sexo	N	%
Femenino	81	86
Masculino	13	14
Total	94	100

Las muestras corresponden a pacientes de diferentes grupos de edades, en donde la mayor parte de las muestras provienen de personas pertenecientes al grupo de 25 a 49 años (38 muestras), seguido por el grupo mayor a 65 años (28 muestras), mientras que en los pacientes pertenecientes a los grupos de 0 a 5 años y de 6 a 14 años fueron los que presentaron menor prevalencia con el 1% (1 muestra) y el 3% (3 muestras), respectivamente (Gráfico 1).



En el gráfico 2 se muestra el perfil de sensibilidad que presenta *Escherichia coli* a diferentes clases de antibióticos (aminoglucósidos, β-lactámicos, quinolonas, anfenicoles, nitrofuranos, sulfonamidas/diaminopirimidinas) (Imagen 3).

Escherichia coli presenta la tasa de resistencia más elevada a ampicilina (AM) con un 98.9% (93 muestras), seguido de carbenicilina (CB) con el 85.1% (80 muestras), cefalotina (CF) con 77.7% (73 muestras), sulfametoxazol/trimetoprim (STX) con 61.7% (58 muestras), ceftriaxona (CRO) con 56.4% (53 muestras), cefotaxima (CFX) con 53.2% (50 muestras) y amikacina (AK) con 51.1% (48 muestras).

Mientras que los antibióticos con mayor tasa de sensibilidad fueron, en primer lugar, nitrofurantoina (NF) con un 88.3% (83 muestras), seguido de cloranfenicol (CL) con 85.1% (80 muestras), netilmicina (NET) con el 79.8% (75 muestras) y gentamicina (GE) con 63.8% (60 muestras) (Gráfico 2).



Gráfico 2. Respuesta a antibacterianos de *Escherichia coli*. Enero - Junio 2023.



Imagen 3. Placa con agar Müller Hinton con siembra masiva. Multidisco con antibióticos para gramnegativos. *E. coli* sensible a NF y GE.

Por otro lado, de las cepas analizadas, al realizar el perfil para detección de cepas BLEE, el 48% (45 muestras) de las cepas presentaron β -lactamasa de espectro extendido (Tabla 6) (Imagen 4).

Tabla 6. Porcentaje de cepas BLEE de *Escherichia coli*. Enero – Junio 2023.

Sexo	N	%
BLEE	45	48
No BLEE	49	52
Total	94	100



Imagen 4. Placa con agar Müller Hinton con siembra masiva. Técnica del disco combinado para la detección de BLEE. Cepa de *E. coli* productora de BLEE.

De las cepas NO BLEE, los antibióticos a los que presentaron mayor resistencia fueron a ampicilina (AM) con un 98.0% (48 muestras), carbenicilina (CB) con el 75.5% (37 muestras), cefalotina (CF) con 63.3% (31 muestras) y sulfametoxazol/trimetoprim (STX) con 51.0% (25 muestras). Mientras que los antibióticos a los que presentaron mayor sensibilidad fueron a nitrofurantoina (NF) con un 96.0% (47 muestras), cloranfenicol (CL) con 93.9% (46 muestras), netilmicina (NET) con el 91.8% (45 muestras), ceftazidima (CAZ) con 77.6% (38 muestras), cefotaxima (CFX) y aztreonam (ATM) con 75.5% (37 muestras), norfloxacino (NFX) y gentamicina (GE) con 69.4% (34 muestras), ciprofloxacino (CFP) y ceftriaxona (CRO) con 67.3% (33 muestras), como se muestra en el gráfico 3.

A diferencia de las cepas BLEE, los antibióticos a los que presentaron mayor resistencia fueron a ampicilina (AM) con un 100.0% (45 muestras), carbenicilina (CB) con el 95.6% (43

muestras), cefalotina (CF) con 93.3% (42 muestras), cefotaxima (CFX) con 84.4% (38 muestras), aztreonam (ATM) con 80.0% (36 muestras), sulfametoxazol/trimetoprim (STX) con 73.3% (33 muestras), norfloxacin (NOF) y ciprofloxacino (CFX) con 68.9% (31 muestras), ceftazidima (CAZ) con 62.2% (28 muestras), y amikacina (AK) con 55.6% (25 muestras). Por otro lado, los antibióticos a los que mayormente fueron sensibles fue a nitrofurantoína con 80.0% (36 muestras), cloranfenicol (CL) con 75.6% (34 muestras), netilmicina (NET) con 66.7% (30 muestras) y gentamicina con 57.8% (26 muestras), mostrado en el gráfico 4.

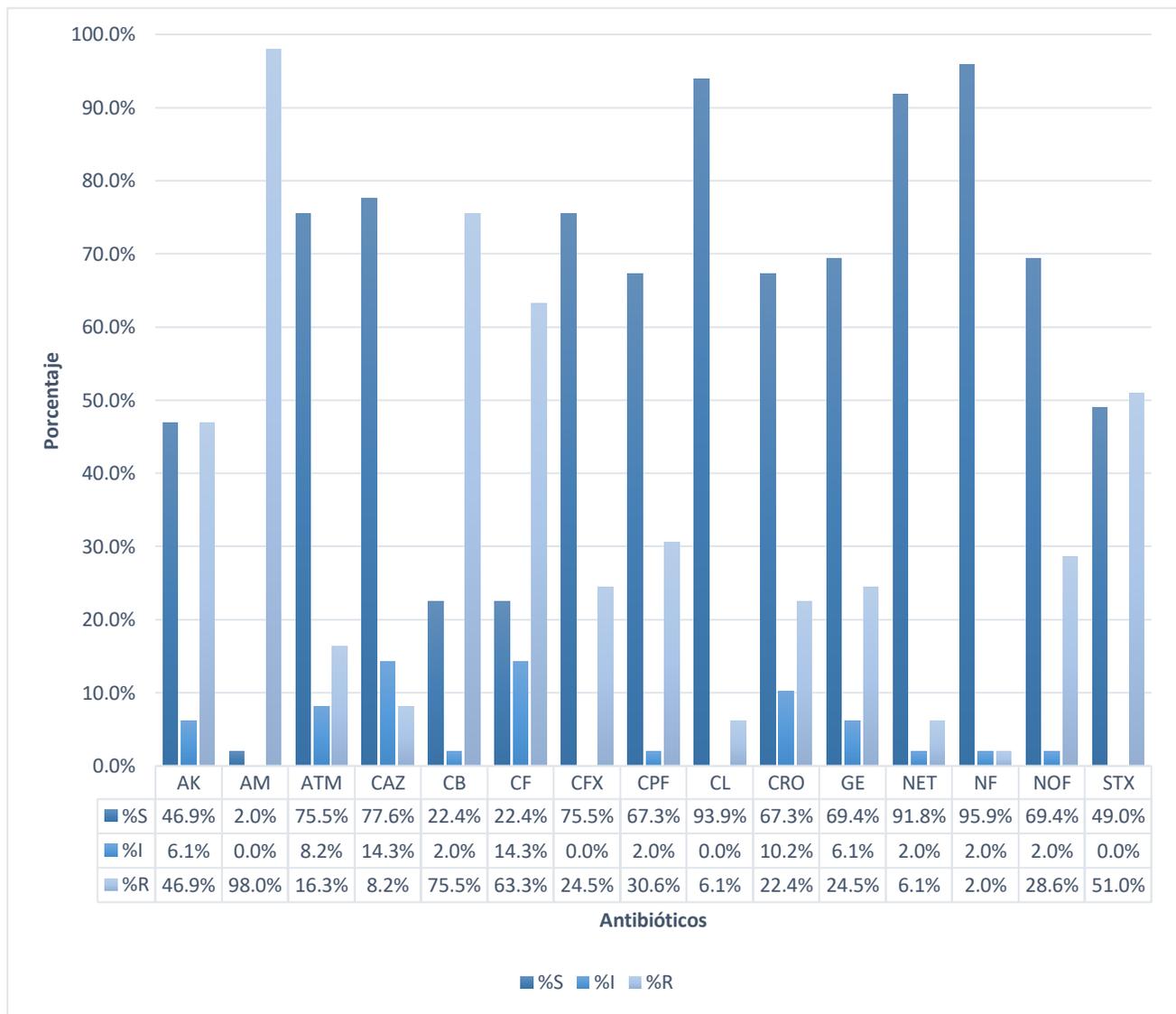


Gráfico 3. Respuesta a antibacterianos de *Escherichia coli* NO BLEE. Enero - Junio 2023.



Gráfico 4. Respuesta a antibacterianos de *Escherichia coli* tipo BLEE. Enero - Junio 2023.

De acuerdo con CLSI, ante la presencia de una ITU, los antibacterianos de elección para tratar la infección son nitrofurantoina o, en su defecto, sulfametoxazol/trimetoprim. En la siguiente tabla (Tabla 7) es posible observar el perfil de sensibilidad para ambos antibióticos. El antibacteriano nitrofurantoina presenta un 88% de sensibilidad (83 muestras) a diferencia de sulfametoxazol/trimetoprim que solo presenta un 38% de sensibilidad (36 muestras).

Tabla 7 . Perfil de sensibilidad de antibacterianos para tratar ITU según CLSI. Enero– Junio 2023.

Antibacterianos	Sensible	S%	Intermedio	I%	Resistente	R%
Nitrofurantoina (NF)	83	88	8	9	3	3
Trimetoprim/Sulfametoxazol (STX)	36	38	0	0	58	62

Respecto a las cepas NO BLEE, nitrofurantoina (NF) tiene 96.0% de sensibilidad (47 muestras) a diferencia de sulfametoxazol/trimetoprim con 49.0% (24 muestras) (Tabla 8). Mientras que en las cepas BLEE se reduce la sensibilidad en ambos, teniendo nitrofurantoina (NF) un 80.0% de sensibilidad (36 muestras) en comparación con sulfametoxazol/trimetoprim (STX) con 26.7% (12 muestras) (Tabla 9).

Tabla 8. Perfil de sensibilidad de antibacterianos para tratar ITU según CLSI en cepas de *E. coli* NO BLEE .Enero – Junio 2023.

Antibacterianos	Sensible	S%	Intermedio	I%	Resistente	R%
Nitrofurantoina (NF)	47	96.0	1	2.0	1	2.0
Trimetoprim/Sulfametoxazol (STX)	24	49.0	0	0.0	25	51.0

Tabla 9. Perfil de sensibilidad de antibacterianos para tratar ITU según CLSI en cepas *E. coli* BLEE. Enero – Junio 2023.

Antibacterianos	Sensible	S%	Intermedio	I%	Resistente	R%
Nitrofurantoina (NF)	36	80.0	7	15.6	2	4.4
Trimetropim/Sulfametoxazol (STX)	12	26.7	0	0.0	33	73.3

De acuerdo con las clases de antibióticos, al grupo que más fueron resistentes fue a los β -lactámicos en donde el 100.0% de las cepas (94 muestras) resultaron resistentes, seguido de los aminoglucósidos con 68.1% (64 muestras), sulfonamidas con 61.7% (58 muestras) y quinolonas con 50.0% (47 muestras). A las clases a las que más fueron sensibles fue a nitrofuranos en primer lugar con 88.3% (83 muestras) y en segundo a anfenicoles con 85.1% de sensibilidad (80 muestras) (Gráfico 5).

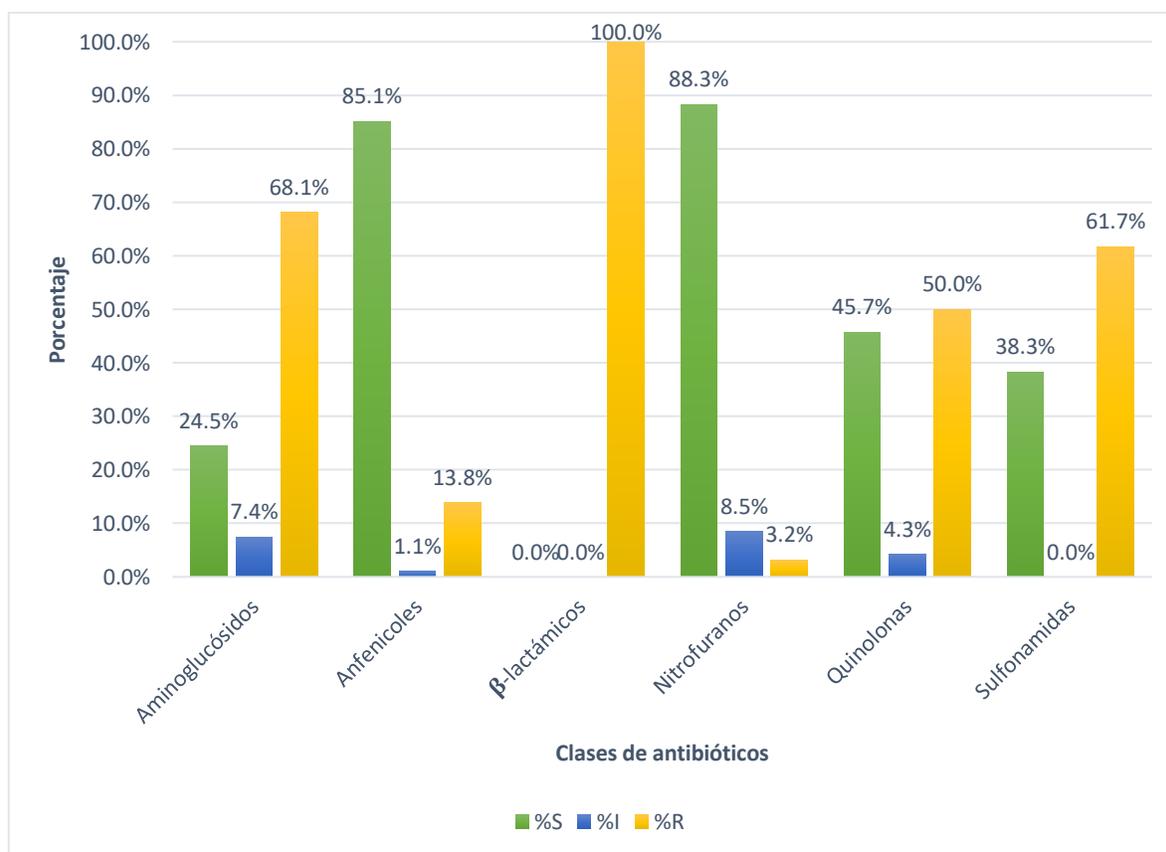
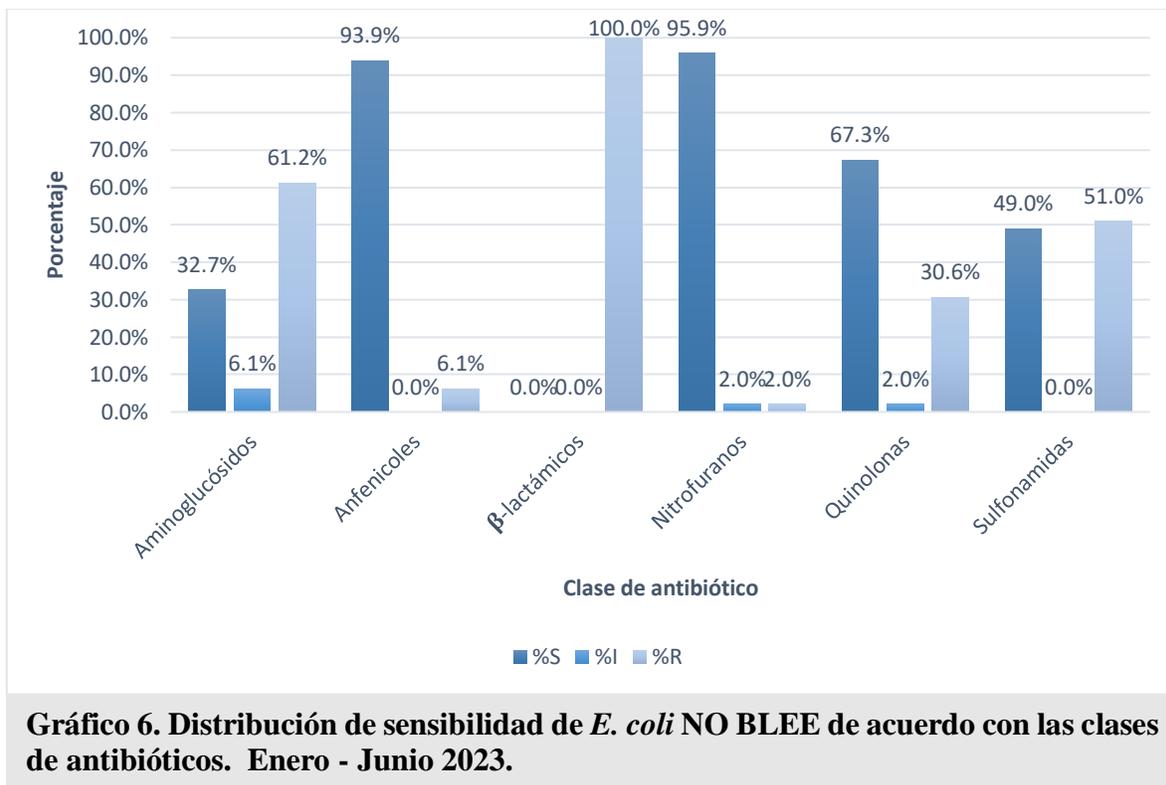


Gráfico 5. Distribución de sensibilidad de *E. coli* de acuerdo con las clases de antibióticos. Enero - Junio 2023.

Con respecto a las cepas NO BLEE y BLEE, en ambos grupos la clase de los β -lactámicos presentó el 100.0% de resistencia. A la clase en la que ambos tipos de cepas fueron más sensibles fue a los nitrofuranos, sin embargo el porcentaje de la tasa de sensibilidad varía entre ambos tipos de cepas, las cepas NO BLEE tuvieron un porcentaje de sensibilidad del 93.9% (46 muestras) (Gráfico 6) a diferencia de las BLEE que tuvieron un 80.0% (36 muestras) de sensibilidad (Gráfico 7).



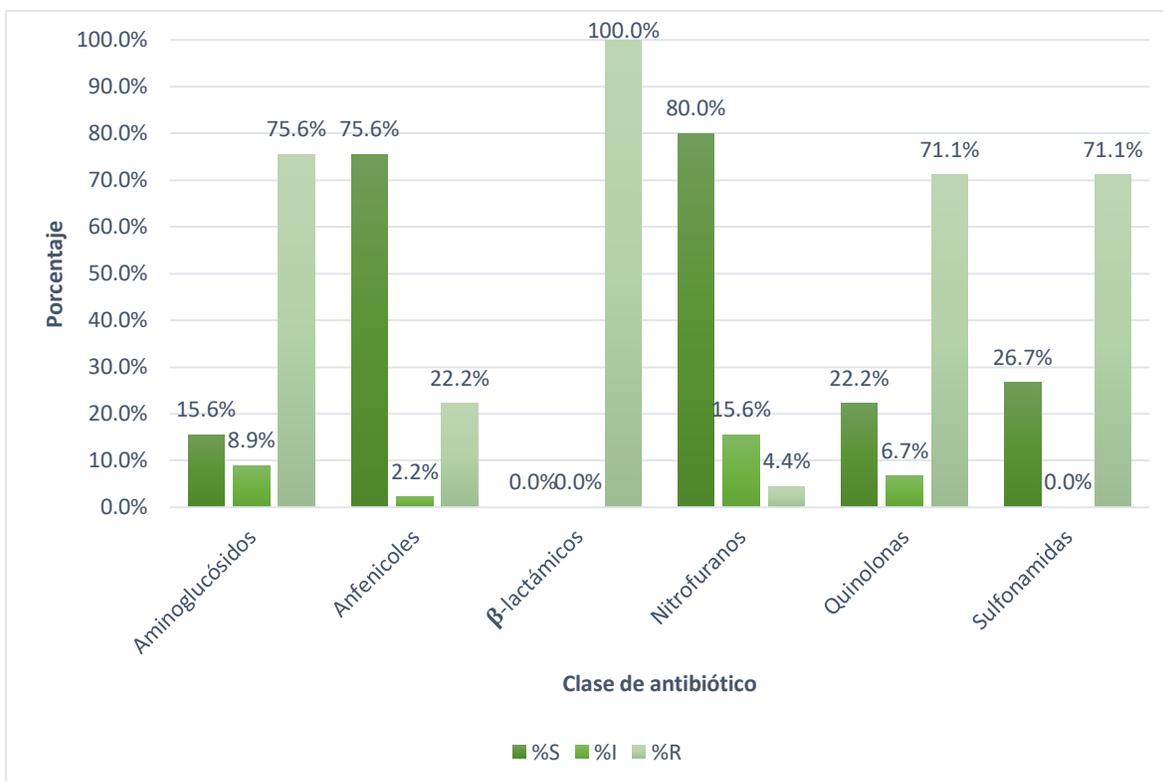


Gráfico 7. Distribución de sensibilidad de *E. coli* BLEE de acuerdo con las clases de antibióticos. Enero - Junio 2023.

Al analizar las tasas de resistencia a las diferentes clases de antimicrobianos, fue posible observar que gran número de las cepas son multidrogresistentes (MDR, multidrug-resistant), es decir que son resistentes a más de una clase de antimicrobianos. El número de cepas MDR fue 82 representando el 87% (82 muestras) de las muestras totales de *E. coli* (Tabla 10).

Tabla 10. Porcentaje de cepas de *Escherichia coli* MDR. Enero – Junio 2023.

Cepas de <i>E. coli</i>	N	%
Multidrogresistentes (MDR)	82	87
Resistente a una clase de antimicrobianos	12	13
Total	94	100

Al estudiar las cepas BLEE y NO BLEE por separado, fue posible notar que dentro de las cepas NO BLEE, el 83% (40 muestras) resultó de tipo MDR. En el caso de las cepas BLEE, el número de MDR fue mayor representando el 91% (42 muestras) del total (Tabla 11 y 12).

Tabla 11. Porcentaje de cepas de *Escherichia coli* NO BLEE-MDR. Enero–Junio 2023.

Cepas de <i>E. coli</i> NO BLEE	N	%
Multidrogoresistentes (MDR)	40	83
Resistente a una clase de antimicrobianos	8	17
Total	48	100

Tabla 12. Porcentaje de cepas de *Escherichia coli* BLEE-MDR. Enero–Junio 2023.

Cepas de <i>E. coli</i> BLEE	N	%
Multidrogoresistentes (MDR)	42	91
Resistente a una clase de antimicrobianos	4	9
Total	46	100

9. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se obtuvo una frecuencia del 45.6% de *Escherichia coli* con respecto al resto de las muestras correspondientes a otras especies, por lo tanto *E. coli* fue la bacteria mayormente encontrada en las muestras de infecciones de vías urinarias lo cual rebasa al porcentaje del 41% reportado por Bravo y col (Bravo *et al*, 2021).

Respecto a la distribución de acuerdo con el sexo de los pacientes, se identificó un predominio del sexo femenino con un 86% de frecuencia a diferencia del sexo masculino el cual tuvo un 14%, lo que cual es justificable por las características anatómicas de las mujeres y los hombres, ya que en estos últimos hay una mayor distancia entre el meato uretral y el ano, un ambiente más seco en la abertura uretral, una uretra más larga y la actividad antibacteriana de las secreciones de próstata (Solano *et al*, 2020).

De acuerdo a la distribución etaria, la mayoría de los casos de ITU se encuentran dentro del rango que comprende de los 29 a 45 años de edad con una frecuencia del 38%, lo cual concuerda con lo reportado por la Secretaría de Salud en el año 2022 en donde la mayoría de los casos reportados en el país se encontraron dentro de este grupo etario, esto debido a que es la edad reproductiva del ser humano. (Secretaría de Salud, 2022).

Por otro lado, al analizar los resultados de los antibiogramas desde un panorama general, fue posible notar que el antibiótico al que *E. coli* resultó más resistente fue a ampicilina (AM) presentando un 98.9% a diferencia del porcentaje reportado por Expósito y col en 2019 de 61.6% (Expósito *et al*, 2019) por lo que es posible decir que hubo un aumento en la resistencia a dicho antibiótico. De igual manera, presentaron tasas altas de resistencia otros antibacterianos pertenecientes a la clase de los β -lactámicos: carbenicilina (CB), cefalotina (CF), ceftriaxona (CRO), cefotaxima (CFX), mientras que el antibiótico ante el cual presentaron mayor sensibilidad fue a nitrofurantoina (NF) con 88.3% concordando con la información publicada por Garza y col en 2018 (Garza *et al*, 2018). Cloranfenicol también sería una de las opciones más efectivas en el tratamiento contra *E. coli*, ocupando el segundo puesto de los antibióticos más sensibles. Otras opciones de antimicrobianos podrían ser netilmicina y gentamicina que igualmente presentaron sensibilidad relativamente elevada,

tal como lo recomienda la guía de tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022 publicado por la Organización Panamericana de la Salud en 2019 para tratar las infecciones del tracto urinario (OPS, 2019).

Posteriormente, al analizar los datos que se obtuvieron al realizar el antibiograma para la detección de cepas BLEE, arrojaron un 48% de cepas correspondientes a este grupo; sin embargo, al compararlo con el trabajo de investigación realizado por Aguilar en 2019 en donde reportó el 20% de cepas tipo BLEE de su total de cepas analizadas, es posible observar el aumento significativo en la presencia de β -lactamasas en *E. coli* (Aguilar *et al*, 2019). De igual manera, al compararlo con los resultados publicados por Raraz y col en 2021 (Vidal *et al*, 2021) en donde sólo reportaron una prevalencia del 10.4% de *E. coli* productora de BLEE, se confirma el incremento de este tipo de enzimas en esta bacteria, lo que es realmente preocupante debido al poco tiempo en el que se ha presentado este crecimiento en el número de cepas con dichas enzimas, además de reducir significativamente las opciones terapéuticas.

En los gráficos 2, 3 y 4 para la identificación y diferenciación de cepas BLEE y cepas NO BLEE, el antibiótico al que más presentaron resistencia fue a ampicilina, no obstante el porcentaje de resistencia para cepas NO BLEE fue de 98% mientras que para las cepas BLEE fue del 100% y al compararlo con los resultados obtenidos por Bravo y col en 2021, los cuales obtuvieron que el 100% de sus cepas tipo BLEE de igual manera resultaron resistentes a ampicilina (Bravo *et al*, 2021), con esto es posible descartar el uso de este antimicrobiano en este tipo de infecciones. Respecto al resto de los antibióticos, fue posible notar la alta resistencia a los β -lactámicos, las cepas BLEE tuvieron un porcentaje mayor de resistencia a ese grupo de antibacterianos a diferencia a las cepas NO BLEE, con un promedio de 25% más resistentes a antibióticos como la carbenicilina y cefalotina. Otro punto importante es que las cepas NO BLEE aún responden a la acción de algunos β -lactámicos como ceftazidima, cefotaxima y ceftriaxona, sin embargo, su uso quedará a reserva de las pruebas de susceptibilidad que se le realicen.

De acuerdo a las recomendaciones dadas por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), para tratar las infecciones de vías urinarias hay dos tipos de antimicrobianos que resultarían ser las mejores opciones, los cuales son trimetoprim/sulfametoxazol (STX) y nitrofurantoína (NF) (CLSI, 2023), sin embargo en este estudio fue posible observar una baja sensibilidad al primer antibiótico mencionado presentando tasas de 49% para cepas NO BLEE y sólo del 26.7% para cepas BLEE, por lo que, como terapia, el trimetoprim/sulfametoxazol (STX) no sería una de las primeras opciones para las ITU. Sin embargo, la nitrofurantoína si podría utilizarse como primera línea ya que presentó una alta sensibilidad en las cepas NO BLEE y en las cepas BLEE aunque menor.

La multirresistencia es un fenómeno mundial el cual continúa en crecimiento, en este trabajo es posible observar una frecuencia del 87% del total de las cepas estudiadas, lo cual supera lo reportado en el estudio realizado por Cabrera y col en 2019 en donde mencionan que el 57.2% de sus cepas de *E. coli* presentaron tal característica. Al estudiar las cepas BLEE y NO BLEE, las cepas BLEE reportan un 93% de multirresistencia lo que supera al 83% obtenido de las cepas NO BLEE (Cabrera *et al*, 2019).

Un hallazgo interesante fue respecto a la cepa número 57 perteneciente al tipo NO BLEE la cual se podría considerar como una cepa con resistencia extendida (XDR), según el concepto propuesto por Camacho y col en 2021 ya que al estudiarla resultó resistente a todos los fármacos contra los que fue puesta a prueba a excepción de la gentamicina, sin embargo, se continuo considerando resistente a los aminoglucósidos por su evidente resistencia a amikacina y netilmicina (Camacho *et al*, 2021).

10. CONCLUSIÓN

La frecuencia de *Escherichia coli* como causante de infecciones de vías urinarias durante el periodo de enero a junio de 2023 fue del 45.6% frente al resto de las especies aisladas, por lo que se confirma que esta especie es la que mayormente genera las ITU.

De acuerdo con los antibiogramas realizados, el antibiótico que presentó la tasa más alta de resistencia fue ampicilina, por lo cual se descarta el uso de este antibiótico contra las ITU; mientras que, al que *E. coli* fue más sensible fue a nitrofurantoina por lo que sería la opción más recomendable para su uso como tratamiento empírico.

De las clases de antibióticos puestos a prueba, el grupo de los β -lactámicos fue a los que más resultaron resistentes las cepas, lo que disminuye significativamente las opciones terapéuticas contra las ITU. Afortunadamente tanto los nitrofuranos como los anfenicoles presentaron una tasa alta de sensibilidad por lo que parecen ser las opciones más beneficiosas para la terapia en este tipo de infecciones.

El grupo de enzimas β -lactamasas de espectro extendido se presentaron con una frecuencia del 48% en las cepas aisladas, lo cual conlleva a que sean resistentes a penicilinas, cefalosporinas de primera y tercera generación y monobactámicos. Tal situación resulta preocupante por el aumento de la resistencia en las cepas debido a este tipo de enzimas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilar J. (2019). Estudio molecular de la resistencia a antibióticos β -lactámicos y quinolonas de cepas clínicas de *Escherichia coli*. (Tesis de maestría). Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Puebla, México. <https://repositorioinstitucional.buap.mx/items/38e4b6c7-8d96-4406-be93-1b8b47286fe6>
- Aguinaga A., Gil S. A., Mazón R. A., Alvaro A., García I. J., Navascués A., Ezpeleta B. C. (2018). Infecciones del tracto urinario. estudio de sensibilidad antimicrobiana en Navarra. An. Sist. Sanit. Navar. 41(1), 17-26. <https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v41n1/1137-6627-asisna-41-01-17.pdf>
- Astocondor S. L. (2018). Betalactamasas: La evolución del problema. Rev Peru Investig Salud; 2(2), 42-49. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiqzt318JKCAxW-IkQIHdAIBVcQFnoECBAQAQ&url=https%3A%2F%2Fdialnet.unirioja.es%2Fdescarga%2Farticulo%2F7174441.pdf&usg=AOvVaw3_IuoXA0oNzg33E1oG8a3D&opi=89978449
- Betrán A., Lavilla M. J., Cebollada R., Calderón J. M., Torres L. (2020). Resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en infecciones urinarias nosocomiales y adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Huesca 2016-2018. Rev Clín de Med de Fam, 13(3), 198-202. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2020000300198&lng=es&tlng=es.
- Blanco V. M., Maya J.J., Correa A., Perenguez M., Muñoz J.S., Mota G., Pallares C.J., Rosso F., Matta L., Celis Y., Garzon M., Villegas M.V. (2016). Prevalence and risk factors for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* causing community-onset urinary tract infections in Colombia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 34(9):559-565. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26774256/>

- Bravo O. I., Chero V. J., Apolaya S. M. (2021). Antimicrobial resistance of uropathogens in older adults. *Rev Cub de Med*, 60(4), 1-17. <https://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/2634/2217>
- Cabrera R. L. E., Díaz R. L., Díaz O. S., Carrasco M. A., Ortiz G. G. (2019). Multirresistencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* provenientes de pacientes con infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. *Rev Cub de Med Gen Int*, 35(1), e814. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252019000100006&lng=es&tlng=es.
- Calderón J. E., Casanova R. G., Galindo F. A., Gutiérrez E. P., Landa J. S., Moreno Espinosa S., Rodríguez C. F., Simón P. L., Valdez V., R. (2013). Diagnóstico y tratamiento de las infecciones en vías urinarias: un enfoque multidisciplinario para casos no complicados. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 70(1), 03-10. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000100003&lng=es&tlng=es.
- Camacho S. L. A., Portillo G. J., Rivera C. A., Sánchez G. J., Franco S. R., Duque R. J., Velo M. G., Ishida G. C. (2021). Multirresistencia, resistencia extendida y panresistencia a antibacterianos en el norte de México. *Academia Mexicana de Cirugía*. <https://www.scielo.org.mx/pdf/cicr/v89n4/0009-7411-cir-89-4-426.pdf>
- Canet J. J. (2016). *Escherichia coli*: características, patogenicidad y prevención (I). *Betelgeux Christeysn Food Hygiene*. Recuperado en 23 de septiembre de 2023, de <https://www.betelgeux.es/blog/2016/01/19/escherichia-coli-caracteristicas-patogenicidad-y-prevencion-i/>
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), (2023). *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*. 33rd ed. CLSI supplement M100.
- Estepa V., Rojo B. B., Azcona G. J. M., Olarte I., Torres C., Sáenz Y. (2017). Caracterización de mecanismos de resistencia a carbapenémicos en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* en un hospital español. *Enf Infec y Micro Clín*. 35 (3), 141-147. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-caracterizacion-mecanismos-resistencia-carbapenemicos-aislados->

S0213005X16000318#:~:text=Los%20carbapenémicos%20son%20los%20antibióticos,resistentes%20a%20carbapenémicos%20(PARC).

- Expósito B., Lourdes M., Bermellón S. S., Lescaille G.L., Delgado R. N., Aliaga C. I. (2019). Resistencia antimicrobiana de la *Escherichia coli* en pacientes con infección del tracto urinario. *Rev Inf Cient*, 98(6), 755-764. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332019000600755&lng=es&tlng=es.
- Flores L., Walker J., Caparon M., Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews microbiology*, 13(5), 269-284. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4457377/#R1>
- Fratamico P. M., DebRoy C., Liu Y., Needleman D. S., Baranzoni G. M., Feng P. (2016). Avances en el serotipado molecular y el subtipo de *Escherichia coli*. *Front micro*, 3 (7), 644. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00644>
- Garza M., Treviño V., De la Garza S. (2018). Resistencia bacteriana y comorbilidades presentes en pacientes urológicos ambulatorios con urocultivos positivos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 56(4), 347-53. http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/1149/3042
- Giono C., Santos P., Rayo M., Torres L., Alcántar C. (2020). Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos para contenerlo. *Gac Méd de Méx*, 156 (2), 172-180. <https://doi.org/10.24875/gmm.20005624>
- Gómez J., García V., Hernández T. (2015). Los betalactámicos en la práctica clínica. *Rev Esp Quimioter*. 28 (1), 1-9. <https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/gomez.pdf>
- Gupta K., Trautner B.W. (2022). *Harrison. Principios de Medicina Interna 21e*. McGraw Hill. <https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?bookid=3118§ionid=267814105>

- Guzmán M., Guzmán F., Salazar E., Albarado L., Rodolfo H., de Donato M. (2016). Identificación de genes que codifican enzimas modificadoras de aminoglucósidos en cepas intrahospitalarias de *Klebsiella pneumoniae*. Rev de la Soc Venez de Micro, 36(1), 10-15. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562016000100004&lng=es&tlng=es.
- Hilal-Dandan R., Brunton L.L.(Eds.), (2015). Principios generales del tratamiento antibiótico. Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica, 2e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1468§ionid=93498213>
- Jiménez B. J. P., Carballo S. K. D., Chacón J. N. K. (2017). Manejo de infecciones del tracto urinario. Rev Cost de Sal Pub, 26(1), 1-10. http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292017000100001&lng=en&tlng=es.
- Katzung B.G., Kruidering-Hall M., Tuan R., Vanderah T.W., Trevor A.J. (Eds.), (2022a). Sulfonamidas, trimetoprim y fluoroquinolonas. Katzung & Trevor, Farmacología. Examen & revisión, 13e. McGraw Hill. de <https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?bookid=3116§ionid=265806435>
- Katzung B.G., Kruidering-Hall M., Tuan R., Vanderah T.W., Trevor A.J. (Eds.),(2022b). Betalactámicos y otros antibióticos activos en la pared celular y en la membrana. Katzung & Trevor, Farmacología. Examen & revisión, 13e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?bookid=3116§ionid=265807322>
- Levinson, W., Chin-Hong, P., Joyce, E.A., Nussbaum J., Schwartz B(Eds.). (2022). Fármacos antibacterianos: resistencia. Microbiología médica e inmunología. Una guía acerca de las enfermedades infecciosas, 17e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?bookid=3219§ionid=269060984>
- Loera V., López O., Romero V., Luévanos E., Balagurusamy N. (2016). Mecanismos de resistencia intrínseca y adquirida a antibióticos en bacterias. Rev Med de Torr. 8

(2): 67-72.
https://www.researchgate.net/publication/312324922_Mecanismos_de_resistencia_intrinseca_y_adquirida_a_antibioticos_en_bacterias/link/587a776108aed3826ae7b9e6/download

- López V., Campuzano M. G. (2013). El urocultivo: prueba ineludible para el diagnóstico específico de la infección del tracto urinario y el uso racional de los antibióticos. *Medicina & Laboratorio*. 19. (5-6), 211-242. <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/226>
- MacDougall C., Schooley R.T. (2022). Antibacterianos diversos: aminoglucósidos, polimixinas, antisépticos urinarios, bacteriófagos. *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 14e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?bookid=3218§ionid=274048148>
- Marco R. A., Nieto P. E. (2019). Infecciones del tracto urinario. Abordaje clínico y terapéutico. *Cuadernos de atención primaria*, 25, 12-16. https://revista.agamfec.com/wp-content/uploads/2019/12/Agamfec-25_2-FINAL-12-16parasabermais1.pdf
- Miranda E. L., Ruíz R. M., Molina L. J., Parra R. I., González V. E., Castro A. N. (2017). Relación entre factores de virulencia, resistencia a antibióticos y los grupos filogenéticos de *Escherichia coli* uropatógena en dos localidades de México. *Enf Inf y Micro Clín*, 35(7), 426-433. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.021>
- Miranda G. (2013). *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido: resistencia. *Sanidad Militar*, 69(4), 244-248. <https://dx.doi.org/10.4321/S1887-85712013000400003>
- Obando P. P., Suárez A. M., Esparza O. M. (2020), Descripción general de los principales grupos de fármacos antimicrobianos. *Antibióticos. Guía ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico*. Recuperado en 03 de octubre de 2023, de <https://www.guia-abe.es>
- Organización Mundial de la Salud (2018). *E. coli*. Recuperado en 23 de septiembre del 2023 de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/e-coli>

- Organización Panamericana de la Salud (2019). Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022. Octava edición. Washington, D.C.: OPS. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51695/9789275321133_spa.pdf?sequence=9&isAllowed=yrr
- Palomares C., Vera G. (Eds.), (2013). Antibacterianos, aminoglucósidos, parenterales y tópicos. Fichero farmacológico. McGraw Hill. <https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?bookid=1510§ionid=98008577>
- Pan American Health Organization. (s. f.). Betalactamasas. Recuperado en 26 de octubre de 2023, de <https://www3.paho.org/spanish/ad/th/s/ev/02.pdf>
- Ramírez C. F., Moreno F. A. C., Avelar G. F. J., Márquez D. F., Harel J., Guerrero B. A. L. (2018). An evaluation of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates in urinary tract infections from Aguascalientes, Mexico: cross-sectional study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 17 (1), 34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30041652/>
- Rípodas N. A., Fernández M. D., Macho M. M. (2017). Investigación de *Escherichia coli* productor de toxinas Shiga (STEC) en carnes y derivados cárnicos. *Sanidad Militar*, 73(3), 147-152. <https://dx.doi.org/10.4321/s1887-85712017000300002>
- Ryan K.J.(Ed.), (2022). *Enterobacteriaceae*. Sherris & Ryan. Microbiología Médica, 8e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?bookid=3217§ionid=272420445>
- Secretaría de Salud (2022). Anuario de morbilidad 1984-2022. https://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2022/principales/nacional/grupo_edad.pdf
- Solano M. A., Solano C. A., Ramírez V. X. (2020). Actualización del manejo de infecciones de las vías urinarias no complicadas. *Rev Med Sinerg*, 5(2), e356., <https://doi.org/10.31434/rms.v5i2.356>
- Valdevenito J. P., Álvarez D. (2018). Infección urinaria recurrente en la mujer. *Rev Med Clín Las Condes*, 29(2), 222-231. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2018.02.010>

- Vidal R. J., Gómez A. H., Vidal R. O. (2021). Resistencia antibiótica de *Escherichia coli* y *Staphylococcus saprophyticus* en la infección urinaria de un hospital público. Boletín de Malariología y Salud Ambiental. Volumen LXI. [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/09/1395694/371-1327-1-pb.pdf#:~:text=En%20el%20antibiograma%20de%20E,ciprofloxacino%20\(73%2C2%25\).](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/09/1395694/371-1327-1-pb.pdf#:~:text=En%20el%20antibiograma%20de%20E,ciprofloxacino%20(73%2C2%25).)