

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina



Tesis para optar a Título de Doctor en Medicina y Cirugía

Patrones de resistencia antibacteriana en aislados de urocultivos de casos de IVU comunitario de la ciudad de León, febrero-junio de 2019.

Autores

José Adan Martínez, Br.

David Jonathan López Reyes, Br.

Tutores

Samuel Vílchez, PhD.

Profesor titular

Dpto. Microbiología y Parasitología

Luis Enrique Blanco Romero, PhD.

Profesor titular

Dpto. Salud Pública

Marzo de 2020

¡A la libertad por la Universidad!

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a nuestro Padre Celestial por darnos la fuerza e inteligencia, a nuestros padres terrenales por motivarnos, a nuestros tutores Samuel Vílchez y Luis Blanco quienes nos guiaron en el proceso de la elaboración de esta tesis.

Además, queremos agradecer a los laboratorios Galo, Metropolitano, Mayorga, Betania y a SILAIS-León por ser nuestros patrocinadores y colaboradores en la tesis.

Dedicatoria

Esta tesis está dedicada a nuestras familias por su apoyo moral y, sobre todo, por su comprensión, paciencia y sacrificio durante muchas horas dedicadas a la realización de esta obra.

A los médicos y estudiantes, pasados, presentes y futuros que Dios Padre usa para curar a los enfermos.

Patrones de resistencia antibacteriana en aislados de urocultivos de casos de IVU comunitario, de la ciudad de León, febrero-junio de 2019

José Adan Martínez, Br.; David Jonathan López Reyes, Br.; Samuel Vilchez, PhD.; Luis Blanco, PhD.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los patrones de resistencia antibacteriana en microorganismos aislados de urocultivos de casos de infección de vía urinaria comunitario de la ciudad de León.

Metodología: Se realizó un estudio de corte transversal descriptivo, en el que se tomaron registros de cinco laboratorios que brindan servicio de urocultivo en la ciudad de León. Asimismo, se seleccionaron todos los pacientes con urocultivo positivo, mayores de doce años, que no habían ingerido antibióticos en los últimos siete días y sin hospitalización en los últimos tres meses.

Resultados: Se recolectaron 295 registros de urocultivos donde el 87.8% provinieron de mujeres, 64.1% ≥ 50 años de edad y 94.9% de área urbana. *E. coli* fue el microorganismo más frecuente con 66.1% seguido por *E. fergusonii*, *Klebsiella spp.* y *Proteus spp* con 4.7%, respectivamente. El patrón de resistencia de mayor relevancia fue *E. coli* que presentó resistencia alarmante a ciprofloxacina (55.2%), cefuroxima (47%), ceftriaxona (35.4), cefotaxima (39%), ceftazidime (35.7%) a aztreonam (48%) amoxicilina/clavulonato (49.5%) y ampicilina/sulbactam (87.5%).

Conclusiones: *E. coli* sigue siendo el microorganismo más común en la infección de vías urinarias. Su resistencia a antibióticos ha aumentado significativamente y es de preocuparse.

Palabras Claves: Infección de vías urinarias, urocultivos, microorganismo, resistencia.

Antibacterial resistance patterns in urine culture isolates from community urinary tract infections cases, in the city of León, February-June 2019.

José Adan Martínez, Br.; David Jonathan López Reyes, Br.; Samuel Vilchez, Ph.D; Luis Blanco, Ph.D.

ABSTRACT

Objective: Determine the antibacterial resistance patterns of microorganisms isolated in urine cultures from community urinary tract infection cases in the city of León.

Methodology: A descriptive cross-sectional study was carried out where data was taken from five laboratories that provide urine culture services in the city of León. All patients with positive urine culture, older than 12 years of age, who had not taken antibiotics in the last seven days and without being hospitalized in the last three months were selected.

Results: 295 registers of urine cultures were collected where 87.8% came from women, 64.1% ≥ 50 years of age and 94.9% were urban. *E. coli* was the most frequent microorganism with 66.1% followed by *E. fergusonii*, *Klebsiella spp.* and *Proteus spp.* with 4.7% respectively. The most relevant pattern of resistance was represented by *E. coli* with an alarming resistance to ciprofloxacin (55.2%), cefuroxime (47%) and III generation cephalosporins (35.4%-39%); to aztreonam (48%) and to combined beta-lactamase inhibitors like amoxiciline/clavulonate (49.5%) and ampiciline/sulbactam (87.5%).

Conclusion: *E. coli* continues to be the most common microorganism in urinary infections. Its resistance to antibiotics has increased significantly and it is to worry.

Key Words: Urinary tract infections, urine cultures, microorganisms, resistance.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
3. JUSTIFICACIÓN.....	5
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
5. OBJETIVOS.....	8
5.1 Objetivo General	8
5.2 Objetivos Específicos.....	8
6. MARCO TEÓRICO	9
6.1 Generalidades de Infección de Vías Urinarias	9
6.2 Antibiograma.....	17
6.3 Fármacos usados en el manejo de IVU	28
7. MATERIALES Y MÉTODOS	32
8. RESULTADOS	36
9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	41
10. CONCLUSIONES.....	46
11. RECOMENDACIONES	47
12. ANEXOS	54

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones de vías urinarias (IVU) constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes en la atención primaria y un importante daño a la salud sobre todo en los grupos poblaciones vulnerables ⁽¹⁾. Microbiológicamente las IVU se definen como la presencia de microorganismos, mayormente bacterias, dentro del sistema urinario y se dividen en bacteriuria sintomática y asintomática, cistitis y pielonefritis, y a la vez, en no complicada o complicada ^(2, 3). El agente etiológico más frecuente es *Escherichia coli* (*E. coli*) en un 40-68% de los casos, reportándose un perfil de resistencia variable para este agente en el tiempo y espacio geográfico ⁽⁴⁻⁷⁾.

Se ha demostrado que la resistencia antibacteriana es un problema creciente a nivel mundial que amenaza la salud y a los sistemas de salud, ya que conlleva a prolongación de tiempo de estancia hospitalaria, aumento de los costos hospitalarios y mayor riesgo de mortalidad ⁽⁸⁾. Esto se atribuye a múltiples factores como automedicación, falta de adherencia terapéutica, uso frecuente del mismo antibiótico, tiempo prolongado de estancia intrahospitalaria, entre otras ⁽⁹⁾.

Los mecanismos de resistencia antibacteriana más comunes son: alteración del transporte, bombas de expulsión, modificación de los sitios de acción y producción de enzimas inhibitorias como las carbapenemasas (KPC) y beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Este último mecanismo es muy importante desde el punto de vista clínico, puesto que algunas cepas han adquirido patrones específicos de resistencia y tienen la capacidad de transferirlo a través de plásmidos, incrementado esta problemática que primeramente se observaba solo en los hospitales ⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Paralelo a lo anterior, la mayoría de los casos de IVU son manejados de manera empírica sin el beneficio de un cultivo previo a recibir tratamiento. Este manejo se basa en el conocimiento de la etiología y los patrones de susceptibilidad antimicrobiana según localidad. Sin embargo, con el incremento de la prevalencia de bacterias resistentes entre la población adulta con IVU adquirida en la comunidad, ya no es adecuado el manejo empírico de estas sin revisar los patrones de susceptibilidad de manera periódica de los principales agentes

causales. Nicaragua no es la excepción, el manejo empírico de las IVU está basado en la “Guía Terapéutica: Infección del Tracto Urinario en Adultos, Mujeres y Niños año 2005”, apoyado en un estudio local, realizado en pacientes que llegaron al servicio de Emergencias en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA), año 2002 ^(4, 14). Así, es más que importante la realización del presente estudio, puesto que se describe una actualización sobre los uropatógenos más frecuentes, al igual que una revisión reciente de los perfiles de resistencia a nivel comunitario.

2. ANTECEDENTES

Las bacterias antibiótico-resistentes son un creciente problema de escala global. En el año 2016, una revisión sobre el estado global de la epidemiología de las infecciones del tracto urinario por *Tandogdu y cols.*, reportaron una prevalencia de 0.7% IVU adquiridas en la comunidad. El microorganismo más frecuente encontrado en estos casos fue *E. coli* y sus tasas de resistencia variaron en dependencia de la locación geográfica. Siendo los rangos de resistencia más bajos reportados para fosfomicina (0.0 - 2.9%), nitrofurantoina (NFT) (0.0 – 4.4%) y para antibióticos betalactámicos (0.0 - 4%)⁽¹⁵⁾.

En Colombia, *Castrillón y cols.*, en el año 2015, reportaron 329 casos positivos de IVU, donde *E. coli* fue el microorganismo más prevalente con un 72.6% de los urocultivos analizados. Reportaron tasas de resistencia de 37.1% a ciprofloxacina, 28.3% a amoxicilina + ácido clavulánico, 23.3% a cefixima, 15.6% a ceftriaxona, 6.8% a nitrofurantoina, 25.3% a gentamicina y 0.6% a amikacina⁽¹⁶⁾. *Blanco y cols.* en el mismo año y también, en Colombia reportaron 629 casos de IVU, el 68% de ellos fueron por *E. coli* y el 12% de los aislamientos tenían resultados positivos para un mecanismo de resistencia especial Betalactamasa de Espectro Extendido (BLEE)⁽¹⁰⁾.

Otro estudio realizado en México en el 2016, reportó que el microorganismo más frecuente asociado a IVU fue *E. coli*, similar al reporte mundial; refiriendo mayor resistencia a Eritromicina (61%) y menor resistencia a imipenem, tetraciclina y amikacina con un 0%, 19% y 21%, respectivamente⁽¹⁷⁾.

En León, Nicaragua, cuatro estudios de vigilancia de patrones de resistencia en uropatógenos a nivel de atención primaria ya sea manejados a través de los centros de salud o la consulta externa y emergencia del HEODRA (años 2002, 2007-2008, 2013-2014 y 2015-2016 respectivamente), demuestran a través del tiempo aumentos de la resistencia antibacteriana a Amoxicilina, Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX), Ciprofloxacino y ceftriaxona^(4, 5, 18, 19). De hecho, el estudio realizado en 2016 por *Escalante y cols.*, reportan a *E. coli* como el microorganismo más representativo (67%) de los casos con altas resistencias a Amoxicilina (88%), TMP/SMX (51%), ciprofloxacino (48%), ceftriaxona (41%), y

baja resistencia a NFT, meropenem e imipenem con 5%, 4% y 1%, respectivamente ⁽⁵⁾.

3. JUSTIFICACIÓN

El surgimiento de la resistencia entre los patógenos bacterianos más importantes es reconocido como una gran amenaza a la salud pública mundial. Así, en diversos países tanto desarrollados como en vías de desarrollo se realizan revisiones anuales de los patrones de resistencia de las bacterias asociadas a infecciones al cuidado en salud, como a las asociadas a procesos infecciosos que tiene un origen comunitario. También, hoy en día está bien documentado que los microorganismos multidrogo-resistentes que son identificados en la comunidad tienen sus reservorios fuera del ambiente hospitalario y generalmente presentan patrones de resistencia diferentes a los de origen hospitalario ⁽²⁰⁾.

En León, Nicaragua los estudios realizados sugieren un aumento de la resistencia antibiótica de las principales bacterias circulantes asociadas a IVU ^(4, 5, 18). Al tratar de entender el porqué de los cambios en el comportamiento de las tasas de resistencia *i.e.*, de *E. coli* asociada a IVU, se encontró que en el año 2005, producto del primer estudio se retiró de la “Guía Terapéutica de Infecciones del tracto urinario en adultos, mujeres embarazadas y niños, HEODRA Nicaragua”, el uso de TMP/SMX y se recomendó el uso de antibióticos betalactámicos como Ceftriaxona. Sin embargo, esta recomendación no ha cambiado a pesar de los estudios de actualización realizados en los años 2010, 2015 y 2016.

Sumado a lo anterior, este escenario se agudiza al no contar con una panorámica completa de este problema de salud a nivel comunitario, puesto que los estudios realizados en León se han concentrado en pacientes que asisten al laboratorio del Campus Médico y a los servicios de consulta externa y emergencia del HEODRA. Además, el manejo de los pacientes se ha generalizado en base al estudio de 2002 que produjo La Guía Terapéutica antes mencionada, lo cual nos puede estar llevando hacia un manejo desactualizado. Por estas razones, el objetivo principal del presente estudio es generar evidencias actualizadas de la resistencia antibiótica de las bacterias causantes de IVU a nivel comunitario (extrahospitalario) en la ciudad de León, a través de un abordaje epidemiológico que involucre el mayor número posible de unidades de salud que presten el

servicio diagnóstico de IVU y patrones de resistencia antimicrobiana, para tener una visión mayormente representativa de esta problemática.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El incremento de la resistencia antibacteriana es un problema creciente a nivel mundial, siendo un reto para la Organización Mundial de la Salud y los Sistemas Sanitarios de cada país. Los patógenos asociados a IVU en nuestro país no están exentos a este fenómeno, al no contar con un abordaje integral que nos permita una actualización periódica en el manejo de estos casos. Una de las razones es la falta de un sistema beligerante de vigilancia de patrones de resistencia que involucre un mayor número de unidades de salud con manejo ambulatorio (tanto públicas como privadas), y cuente con evidencia de laboratorio a través del examen diagnóstico complementario “Urocultivo más antibiograma”.

Por las razones antes mencionadas se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los patrones de resistencia antibacteriana en microorganismos aislados de urocultivos de casos de IVU comunitario, de la ciudad de León?

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Determinar los patrones de resistencia antibacteriana en microorganismos aislados de urocultivos de casos de IVU comunitario de la ciudad de León.

5.2 Objetivos Específicos

1. Caracterizar socio-demográficamente a los pacientes de donde provinieron los uropatógenos aislados en términos de sexo, edad y procedencia.
2. Identificar las bacterias asociadas a IVU.
3. Determinar el perfil de resistencia a los antibióticos de las bacterias aisladas más frecuentes en este estudio.

6. MARCO TEÓRICO

6.1 Generalidades de Infección de Vías Urinarias

Microbiológicamente las IVU se definen como la presencia de microorganismos, mayormente bacterias, dentro del sistema urinario. Las IVU se clasifican según el nivel anatómico de la infección (alta: pielonefritis; baja: cistitis, bacteriuria asintomática), el grado o severidad de la infección (tabla 1), los factores de riesgo y los hallazgos microbiológicos (6, 21, 22).

6.1.1 Clasificación de las Infecciones de las Vías Urinarias

6.1.1.1 Bacteriuria asintomática

Bacteriuria asintomática (BA) hace referencia a la presencia de bacterias de tracto urinario en un recuento significativo en una muestra de orina recogida, transportada y procesada de forma adecuada en una persona asintomática (14, 23).

En las mujeres BA se define por la presencia de mayor o igual a 10^5 unidades formadoras de colonia (UFC)/ml de un único uropatógeno en dos muestras consecutivas de orina recogida por micción espontánea, mientras que en los hombres es suficiente hallar estos valores en una única muestra. Cuando la muestra de orina se obtiene mediante sondaje vesical valores 10^2 UFC/ml son diagnósticos de BA, y cualquier número de UFC/ml lo es si la orina se obtiene por punción suprapúbica (24, 25).

6.1.1.2 Pielonefritis

Infección de vías urinarias altas, con sintomatología sistémica (náuseas, vómitos, fiebre con escalofríos) y manifestaciones locales como: dolores en el ángulo costo-vertebral, puño percusión en región lumbar positiva, puede asociarse a síntomas urinarios bajos. Examen general de orina presenta al menos dos de las siguientes alteraciones: a). Bacteriuria, b). Leucocituria, d). Nitritos positivos. Pielonefritis aguda sin complicaciones ocurre cuando no hay evidencia de daño funcional o estructural en el paciente, no está embarazada o quien no ha sido instrumentado, por ejemplo, con un catéter. Se considera pielonefritis aguda complicada al paciente que presente uno o más de los siguientes criterios: a). Embarazada; b).

Niñas; c). Masculino; d). Comorbilidad (diabetes, insuficiencia renal crónica, litiasis renal, cistocele, ect.) (2, 26, 27).

6.1.1.3 Cistitis no complicada

Mujeres en etapa reproductiva no embarazadas. Toda paciente con síntomas urinarios locales tales como: disuria, nicturia, sensación de pesantez pélvica, a la palpación sensibilidad supra-púbica más un examen general de orina con al menos dos de los siguientes parámetros: a). Nitritos positivos; b). Bacteriuria; c). Glóbulos blancos mayor o igual a 10 por campo.

6.1.1.4 Cistitis complicada

Pacientes que presente uno o más de los siguientes criterios: a). Masculino; b). Niñas menores de 12 años; c). Mujeres embarazadas; d). Mayor de 65 años; e). Más de 3 infecciones en los últimos seis meses; f). Disfunción estructural o funcional (cistocele, neuropatía periférica diabética, litiasis renal, insuficiencia renal crónica, etc.) (14, 28).

6.1.2 Otra forma de clasificación

En nuestro medio es poco usual usar la clasificación de IVU según grado (Tabla 1), pero es importante tenerla en cuenta (25).

Tabla 1. Grado o severidad de IVU.

Grado 1	Cistitis
Grado 2	Pielonefritis moderada (adecuada tolerancia de la vía oral, puño percusión positiva, ausencia de factores de riesgo para complicación, susceptible manejo ambulatorio)
Grado 3	Pielonefritis severa (intolerancia de la vía oral, elevación de los reactantes de la fase aguda, no susceptible de manejo ambulatorio, factores de riesgo, inmunosupresión, etc.)
Grado 4	Signos de respuesta inflamatoria sistémica, deterioro clínico (intolerancia de la vía oral)
Grado 5	Disfunción orgánica
Grado 6	Falla Multiorgánica
Tomado de <i>Villarraga y cols. 2018</i>	

6.1.3 Mecanismo de infección

Los mecanismos de infección pueden ser por vía hematológica, linfática y por ascenso retrógrado siendo la vía de colonización más frecuente ⁽²⁵⁾. Éste último, comienza con la colonización del meato de la uretra por agentes patógenos de la flora vaginal o fecal ⁽²⁶⁾, luego estos microorganismos ascienden a través de la uretra hacia la vejiga donde la expresión del pili y las adhesinas resulta en la colonización e invasión de las células superficiales desarrollando cistitis. Las respuestas inflamatorias tratan de eliminar las bacterias, pero algunas de ellas evaden el sistema inmunológico y se multiplican formando biopelícula ⁽²⁹⁾. Estas bacterias producen toxinas y proteasas que inducen daño celular permitiendo su supervivencia y así continúa su ascenso a través de los uréteres hacia los riñones y genera pielonefritis ⁽²⁶⁾.

Los factores que aumentan el riesgo de contraer infección por IVU son: edad mayor de 50 años, inmunosupresión, gravidez, sexo femenino, presencia de enfermedades crónicas, malformación de las vías urinarias ^(2, 30-32).

6.1.4 Uropatógenos más frecuentes y resistencia antibacteriana

La distribución de patógenos en departamentos de urología según diferentes áreas geográficas, muestra que en Sudamérica los más frecuentes son *E. coli* (40%), *Klebsiella spp* (30%), *Pseudomonas* (2%), *Proteus spp* (7%), *Enterobacter spp* (1%), *Citrobacter* (<1%), *Enterococos* (3%), otros (10%) ⁽³⁾. Sin embargo, la distribución de patógenos en los hospitales en América del Sur de acuerdo a la distribución de zona geográfica los uropatógenos más frecuentes son *E. coli* (61%), *Klebsiella spp* (11%), *Pseudomonas spp* (3%), *Proteus spp* (4%), *Enterobacter spp* (3%), *Citrobacter* (<2%), *Enterococos* (2%), *Estafilococos* (2%), otros (4%) ⁽¹⁵⁾.

Un estudio realizado en un hospital mexicano reportó *E. coli* (34%), *Klebsiella spp.* (20%), *Proteus morgagni* (12%), *Enterococos spp.* (10%), *Morganella sp.* (10%), *Estafilococos coagulasa (+)* (5%), *Citrobacter sp.* (4%), *Pseudomonas spp.* (2%), y *Estafilococos aureus* (2%) como los uropatógenos más frecuentes; en cuanto a la resistencia bacteriana, los uropatógenos presentaron mayor resistencia a eritromicina (61%), ciprofloxacino (43%), cefotaxima (41%), TMP-

SMX (37%) y amoxicilina + ácido clavulánico (36%); los antibióticos con menor resistencia fueron imipinem (0%), tetraciclina (19%) y amikacina (21%) ⁽¹⁷⁾.

En Colombia, *Castrillón y cols.*, en el año 2015, reportaron 329 casos positivos de IVU, donde *E. coli* fue el microorganismo más prevalente con un 72.6% de los urocultivos analizados. Reportaron tasas de resistencia de 37.1% a ciprofloxacina, 28.3% a amoxicilina + ácido clavulánico, 23.3% a cefixima, 15.6% a ceftriaxona, 6.8% a nitrofurantoina, 25.3% a gentamicina y 0.6% a amikacina ⁽¹⁶⁾. *Blanco y cols.* en un estudio en el mismo año con 629 casos de IVU reportaron que el 68% fueron por *E. coli* y el 12% de los aislamientos tenían resultados positivos para Betalactamasa de Espectro Extendido (BLEE) ⁽¹⁰⁾.

En un Hospital Universitario de Bogotá, Columbia, *Granados y cols.* en un estudio IVU en menores de 12 años reportaron que *Escherichia coli* (62%), *Proteus mirabilis* (17%) y *Enterococcus faecalis* (6%) ⁽³³⁾.

En Nicaragua, en el año 2016 un estudio con 112 casos sobre la vigilancia de los patrones de resistencia antibacteriana en uropatógenos aislados de pacientes que acuden al servicio de emergencia de un Hospital de León, por *Escalante y cols.*, los microorganismos más frecuentes fueron: *E. coli* (67%), *Enterobacter spp.* (17%), *Acinetobacter spp.* (17%), *Proteus sp*

p (4%), *Klebsiella spp.* (3%), *Citrobacter* (1%). La resistencia antibacteriana de las primeras tres bacterias más frecuente se resume en la Tabla 2 ⁽⁵⁾, demostrando tasas de resistencia altas en base al tiempo (Tabla 3) ⁽¹⁹⁾. Ese mismo año y lugar *Leiva y Vilchez* realizaron un estudio parecido en que sus reportes tenían tasas de resistencia similares ⁽³⁴⁾.

Tabla 2. Perfil de resistencia de los microorganismos más frecuentes de IVU en el HEODRA, año 2016.

Antibióticos	Resistencia (%)		
	<i>E. Coli</i>	<i>Proteus</i>	<i>Klebsiella</i>
Amoxicilina	88	40	67
TMP/SMX	51	60	33
Ciprofloxacino	48	80	0
Ceftriaxona	41	40	67
Nitrofurantoína	5	40	0
Meropenem	4	0	0
Imipenem	1	0	0

Tomado de *Escalante y cols. 2016*

Tabla 3. Comportamiento de la resistencia antibacteriana en el tiempo, municipio de León.

Resistencia antimicrobiana a <i>E. coli</i>	2003	2008	2014	2016
Amoxicilina	82	85	NSR	88
Amoxicilina/ácido clavulánico	34	19	20	28
Ceftriaxona	0	21	53	41
Ciprofloxacina	30	32	53	48
Gentamicina	11	25	18	11
Imipenem	NSR	0	1.8	1
Meropenem	0	0	NSR	4
Nitrofurantoina	0	7	10.8	5
TMP/SMX	63	39	57.5	51
BLEE	NSR	29.5	23	24

NSR: No se realizó

Tomado de *Matute y cols. 2003, Bours y cols. 2010, Mayorga y cols. y Escalante y cols. 2016*

6.1.5 Conceptos básicos sobre resistencia antibacteriana

La resistencia antibacteriana es cuando las bacterias se adaptan y crecen en presencia de antibióticos. Éstas bacterias se pueden encontrar en los alimentos y en los productos destinados al consumo humano, ya que el comercio, los viajes y la migración contribuyen a su distribución en el mundo ⁽³⁵⁾.

A los microorganismos resistentes a varios antibióticos (multidrogo-resistentes) presentan una alta tasa de morbi-mortalidad debido a múltiples mutaciones, disminuyendo así las opciones terapéuticas. Más que esto, algunos microorganismos poseen la capacidad de transferir su virulencia a otros convirtiéndolos en multi-drogo resistentes ^(20, 36).

Resistencia cruzada es la resistencia a una clase de antimicrobianos químicamente relacionados y que comparten la misma diana de acción.

La presencia de varios mecanismos de resistencia en la misma bacteria huésped se denomina corresistencia ⁽³⁷⁾.

6.1.6 Mecanismos de resistencia de bacterias Gram-negativas y antibióticos afectados ⁽¹²⁾.

- Producción de beta-lactamasas en espacio periplásmico (carbapenemes y algunos beta-lactámicos).
- Sobre expresión de bombas de efusión transmembrana (beta-lactámicos incluyendo meropenem, quinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol).
- Enzimas modificadoras de antibióticos citoplasmáticas (aminoglucósidos, ciprofloxacina).
- Mutaciones en sitio blanco (quinolonas: DNA girasa y topoisomerasa IV).
- Modificación o mutación ribosomal (tetraciclinas, aminoglucósidos) y
- Transferencia de plásmidos con genes antibiótico-resistentes.

Desde el punto de vista clínico, se recomienda el uso de antimicrobianos como primera línea en aquellos que alcancen concentración adecuadas en el sitio de infección, que tengan mayores beneficios que riesgos y que presenten tasas de resistencia antibacteriana locales menores de 20% ⁽³⁸⁾.

6.1.7 Resistencia intrínseca

La resistencia intrínseca se define como una resistencia antimicrobiana inherente o innata (no adquirida), la cual es reflejada en patrones antimicrobianos de tipo natural de todos o casi todas las especies representativas. Este tipo de resistencia es tan común que la prueba de susceptibilidad no es necesaria.

La tabla 4 proporciona una forma de evaluar la exactitud de los métodos de prueba, reconocimiento de los fenotipos comunes y nos puede verificar los datos de prueba de susceptibilidad antimicrobiana acumulativa ⁽³⁹⁾.

Tabla 4. Resistencia intrínseca en Enterobacterias

Microorganismos	Agentes antimicrobianos						
	Ampicilina	Amoxicilina/clavulanate	Ampicilina/sulbactam	Piperacilina	Ticarcillin	Cephalosporin I: Cefazolina, Cefalotina	Cefamincinas: Cefalosporin II: Cefuroxi Cefotetan
<i>Citrobacter freundii</i>	R	R	R			R	R
<i>Citrobacter koseri</i>	R			R	R		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	R	R	R			R	R
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	R	R	R			R	R
<i>Escherichia coli</i>	No hay resistencia intrínseca a betalactámicos a éste organismo						
<i>Escherichia hermannii</i>	R				R		
<i>Hafnia alvei</i>	R	R	R			R	R
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	R				R		
<i>Morganella morganii</i>	R	R				R	R
<i>Proteus mirabilis</i>	No hay resistencia intrínseca a penicilinas y cefalosporinas en éste organismo						
<i>Proteus penneri</i>	R					R	R
<i>Proteus vulgaris</i>	R					R	R
<i>Providencia rettgeri</i>	R	R				R	
<i>Providencia stuartii</i>	R	R				R	
<i>Salmonella</i> and <i>Shigella</i> spp.	No hay resistencia intrínseca a betalactámicos a éste organismo; referirse a peligro para reporte						
<i>Serratia marcescens</i>	R	R	R			R	R
<i>Yersinia enterocolitica</i>	R	R			R	R	

Apéndice:

- o R significa que la prueba debe demostrar que son resistentes.
- o **Peligro**: Para *Salmonella* y *Shigella* los aminoglucósidos, las cefalosporinas de I y II generación y las cefamincinas pueden aparentar estar activos in vitro p
- o *: las especies de *Proteus*, *Providencia* y *Morganella* pueden tener concentraciones mínimas inhibitorias elevadas a imipenem mediante la producción reportados.
- o +: *Providencia stuartii* debe ser considerado resistente a gentamicina, netilmicina y tobramicina pero no resistente intrínsecamente a amikacina.

Nota 1: Cefalosporina III, cefepime, aztreonam, ticarcilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam y carbapenemes no están en listados, porque no presentan resistencia intrínseca.
 Nota 2: Las enterobacterias presentan resistencia intrínseca a clindamicina, daptomicina, ácido fusídico, glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina), lipogluco pé rifampicina, macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina). Sin embargo, hay algunas excepciones con los macrólidos (*Salmonella* y *Shigella* a la azitror

Tomado de *Clinical and Laboratory Standard Institute. 2016*

6.1.8 Diagnóstico de IVU

El diagnóstico de IVU comienza con anamnesis detallada, examen físico y métodos diagnósticos que comprenden: el método colorímetro en orina y análisis de dicho líquido (cinta reactiva), examen general de orina y urocultivo.

6.1.8.1 Anamnesis y Examen Físico

La anamnesis detallada es el pilar del diagnóstico clínico el cual sugiere o un alta o una baja probabilidad de infección de la vía urinaria. Existen factores establecidos para sospechar en una IVU. Estas incluyen:

- Disuria, nicturia, poliuria
- Presencia de incontinencia
- Macrohematuria
- Dolor suprapúbico
- Olor ofensivo, orina turbia
- Antecedentes de infecciones urinarias
- Irritación vaginal

Además, los siguientes factores de riesgo aumentan la probabilidad de IVU:

- Relaciones sexuales en las dos semanas anteriores
- Anticonceptivo con espermicida o diafragma vaginal
- Uso de antibiótico dos a cuatro semanas antes
- Características anatómicas especiales o restricciones (reflujo vesicorectal, vejiga neuropática, obstrucción mecánica o funcional)
- Diabetes mellitus.

6.1.8.2 Cinta Reactiva

Las cintas reactivas son uno de los métodos más comunes en el diagnóstico de las IVUs. Estas detectan nitritos (baja sensibilidad), leucocitos esterasas, proteinuria y hematuria (altamente sensible, pero de baja especificidad) las cuales sugieren una alta probabilidad de infección urinaria ⁽⁴⁰⁾.

6.1.8.3 Urocultivo

Todos los siguientes son recuentos bacterianos significativos, en muestras de orina de la mitad de la micción, y que deben complementarse con los datos clínicos que presenta el paciente para poder emitir un diagnóstico certero ⁽²⁵⁾:

- Mayor o igual a 1000 UFC/ml en cistitis aguda no complicada en mujeres.
- Mayor o igual a 10,000 UFC/ml en pielonefritis aguda no complicada en mujeres.
- Mayor o igual a 100,000 UFC/ml en mujeres o mayor o igual a 10,000 UFC/ml en hombres, o en orina recogida directamente de una sonda en mujeres en IVU no complicada.
- Cualquier recuento de uropatógenos en muestra obtenida por punción suprapúbica.
- Bacteriuria asintomática: dos cultivos con aislamiento de la misma cepa bacteriana (en hombres basta con un cultivo), mayor a 24 horas de diferencia con un recuento de 100,000 UFC/ml.

6.2 Antibiograma

Después de incubar las placas del antibiograma, se procede a la lectura de este. Se usa una regla y se mide el radio del halo de inhibición partiendo desde donde está el disco del antibiótico hasta donde se inhibió el crecimiento bacteriano. La longitud obtenida después se compara con estándares de CLSI para clasificarlo según su categoría.

6.2.1 Clasificación de los halos

En el antibiograma, según el Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI) el perfil de resistencia antibacteriana se clasifica en tres categorías ⁽³⁹⁾:

- Sensible o susceptible (S): el microorganismo es inhibido cuando se utilizan las concentraciones del antibiótico recomendado de acuerdo al sitio de infección. Presenta una gran área de inhibición causado por el fármaco (sensidisco).
- Intermedio (I): la respuesta puede ser menos predecible que en aislamiento susceptibles y puede ser eficaz en sitios donde se alcanzan concentraciones altas del antibiótico. Presenta un halo de inhibición más reducido.

- Resistente (R): aislamiento que no son inhibidos por las concentraciones del antibiótico que se alcanza habitualmente en el organismo. Presenta muy poco o casi nada de halo.

6.2.2 Abreviación Internacional para los agentes antimicrobianos (sensidiscos) ⁽⁴¹⁾.

- ❖ arbekacin (ABK)
- ❖ amikacin (AMK)
- ❖ amoxicillin (AMX)
- ❖ amoxicillin-clavulanic acid (AMC)
- ❖ ampicillin (AMP)
- ❖ ampicillin-sulbactam (SAM)
- ❖ apramycin (APR)
- ❖ azithromycin (AZM)
- ❖ azlocillin (AZL)
- ❖ aztreonam (ATM)
- ❖ bezlotoxumab (BEZ)
- ❖ carbenicillin (CAR)
- ❖ cefaclor (CEC)
- ❖ cefadroxil (CFR)
- ❖ cefamandole (FAM)
- ❖ cefazolin (CFZ)
- ❖ cefdinir (CDR)
- ❖ cefditoren (CDN)
- ❖ cefepime (FEP)
- ❖ cefetamet (FET)
- ❖ cefiderocol (FDC)
- ❖ cefixime (CFM)

- ❖ cefmetazole (CMZ)
- ❖ cefonicid (CID)
- ❖ cefoperazone (CFP)
- ❖ cefotaxime (CTX)
- ❖ cefotetan (CTT)
- ❖ cefoxitin (FOX)
- ❖ cefpodoxime (CPD)
- ❖ cefprozil (CPR)
- ❖ ceftaroline (CPT)
- ❖ ceftazidime (CAZ)
- ❖ ceftazidime-avibactam (CZA)
- ❖ ceftibuten (CTB)
- ❖ ceftizoxime (ZOX)
- ❖ ceftobiprole (BPR)
- ❖ ceftolozane-tazobactam (C/T)
- ❖ ceftriaxone (CRO)
- ❖ cefuroxime (axetil or sodium) (CXM)
- ❖ cephalixin (LEX)
- ❖ cephalothin (CEF)
- ❖ cephalirin (HAP)
- ❖ cephradine (RAD)
- ❖ chloramphenicol (CHL)
- ❖ cinoxacin (CIN)
- ❖ ciprofloxacin (CIP)
- ❖ clarithromycin (CLR)
- ❖ clindamycin (CLI)

- ❖ colistin (CST)
- ❖ dalbavancin (DAL)
- ❖ daptomycin (DAP)
- ❖ delafloxacin (DLX)
- ❖ dicloxacillin (DCX)
- ❖ dirithromycin (DTM)
- ❖ doripenem (DOR)
- ❖ doxycycline (DOX)
- ❖ enoxacin (ENX)
- ❖ eravacycline (ERV)
- ❖ ertapenem (ETP)
- ❖ erythromycin (ERY)
- ❖ fleroxacin (FLE)
- ❖ fosfomicin (FOF)
- ❖ fusidic acid (FA)
- ❖ gatifloxacin (GAT)
- ❖ gentamicin (GEN)
- ❖ grepafloxacin (GRX)
- ❖ iclaprim (ICL)
- ❖ imipenem (IPM)
- ❖ imipenem-relebactam (I-R)
- ❖ kanamycin (KAN)
- ❖ lefamulin (LFM)
- ❖ levofloxacin (LVX)
- ❖ linezolid (LZD)
- ❖ lomefloxacin (LOM)

- ❖ loracarbef (LOR)
- ❖ meropenem (MEM)
- ❖ meropenem-vaborbactam (MVB)
- ❖ methicillin (MET)
- ❖ mezlocillin (MEZ)
- ❖ minocycline (MIN)
- ❖ moxalactam (MOX)
- ❖ moxifloxacin (MXF)
- ❖ nafcillin (NAF)
- ❖ nalidixic acid (NAL)
- ❖ neomycin (NEO)
- ❖ netilmicin (NET)
- ❖ nitrofurantoin (NIT)
- ❖ norfloxacin (NOR)
- ❖ ofloxacin (OFX)
- ❖ omadacycline (OMC)
- ❖ oritavancin (ORI)
- ❖ oxacillin (OXA)
- ❖ penicillin (PEN)
- ❖ piperacillin (PIP)
- ❖ piperacillin-tazobactam (TZP)
- ❖ plazomicin (PLZ)
- ❖ polymyxin B (PMB)
- ❖ quinupristin-dalfopristin (Synercid) (Q-D)
- ❖ rifabutin (RFB)
- ❖ rifampin (RIF)

- ❖ rifapentine (RFP)
- ❖ sparfloxacin (SPX)
- ❖ spectinomycin (SPT)
- ❖ streptomycin (STR)
- ❖ tedizolid (TZD)
- ❖ teicoplanin (TEC)
- ❖ telavancin (TLV)
- ❖ telithromycin (TEL)
- ❖ tetracycline (TET)
- ❖ ticarcillin (TIC)
- ❖ ticarcillin-clavulanic acid (TIM)
- ❖ tigecycline (TGC)
- ❖ tobramycin (TOB)
- ❖ trimethoprim (TMP)
- ❖ trimethoprim-sulfamethoxazole (SXT)
- ❖ trovafloxacin (TVA)
- ❖ vancomycin (VAN)

β -Lactamase inhibitors. Use the indicated abbreviations for the following β -lactamase inhibitors.

- ❖ avibactam (AVI)
- ❖ clavulanic acid (CLA)
- ❖ relebactam (REL)
- ❖ sulbactam (SUL)
- ❖ tazobactam (TZB)
- ❖ vaborbactam (VAB)

6.2.3 Agentes antimicrobianos sugestivos para urocultivos

Tabla 5A. Grupo sugestivo de agentes antimicrobianos a tomar en consideración para las pruebas rutinarias y reportaje de *Enterobacteriaceae* y *Staphylococcus*

	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>
Grupo A	Ampicilina Cefazolina Gentamicina	Azitromicina o claritromicina o eritromicina Clindamicina Oxacilina Penicilina SXT
Grupo B	Amikacina AMC SAM TZP Cefuroxime Cefepime Cefoxitin Cefotetan Cefotaxime o Ceftriaxona Ciprofloxacina Levofloxacina Ertapenem Imipenem Meropenem SXT	Ceftaroline Daptomicina Linezolid Doxiciclina Minociclina Tetraciclina Vancomicina Rifampin
Grupo C	Aztreonam Ceftaroline Cloranfenicol Tetraciclina	Cloranfenicol Ciprofloxacina o Levofloxacina Moxifloxacina Gentamicina
Grupo U	Cefazolina Fosfomicina Norfloxacina Nitrofurantoina Sulfisoxazole Trimetropim	Norfloxacina Nitrofurantoina Sulfisoxazole Trimetropim

Tomado de *Clinical and Laboratory Standard Institute. 2016*

Grupo A: Prueba primaria y reporte

Grupo B: Prueba primaria opcional, reporte selectivo

Grupo C: Suplementario, reporte selectivo

Grupo U: Suplementario, solo para orina

Tabla 6. Diámetro de zona y sus interpretaciones estandarizadas para Enterobacteriaceas

	S	I	R
Ampicilina	≥17	14-16	≤13
AMC	≥18	14-17	≤13
SAM	≥15	12-14	≤11
TZP	≥21	18-20	≤17
Cefazolina	≥23	20-22	≤19
Cefepime	≥25	19-24	≤18
Cefotaxime	≥26	23-25	≤22
Ceftriaxona	≥23	20-22	≤19
Cefoxitina	≥18	15-17	≤14
Cefuroxime (parenteral)	≥18	15-17	≤14
Ceftazidime	≥21	18-20	≤17
Cefuroxime (oral)	≥23	15-22	≤14
Cefaclor	≥18	15-17	≤14
Cefixime	≥19	16-18	≤15
Aztreonam	≥21	18-20	≤17
Ertapenem	≥22	19-21	≤18
Imipenem	≥23	20-22	≤19
Meropenem	≥23	20-22	≤19
Gentamicina	≥15	13-14	≤12
Amikacina	≥17	15-16	≤14
Tetraciclina	≥15	12-14	≤11
Ciprofloxacino	≥21	16-20	≤15
Levofloxacino	≥17	14-16	≤13
Ácido Nalidixico	≥19	14-18	≤13
Norfloxacina	≥17	13-16	≤12
SXT	≥16	11-15	≤10
Cloranfenicol	≥18	13-17	≤12
Fosfomicina	≥16	13-15	≤12
Nitrofurantoina	≥17	15-16	≤14

Tomado de *Clinical and Laboratory Standard Institute. 2016*

Tabla 7. Diámetro de zona y sus interpretaciones estandarizadas para *Staphylococcus*

	S	I	R
Penicilina	≥29	-	≤28
Gentamicina	≥15	13-14	≤12
Amikacina	≥17	15-16	≤14
Kanamicina	≥18	14-17	≤13
Azitromicina	≥18	14-17	≤13
Claritromicina	≥18	14-17	≤13
Eritromicina	≥23	14-22	≤13
Tetraciclina	≥19	15-18	≤14
Ciprofloxacina	≥21	16-20	≤15
Levofloxacina	≥19	16-18	≤15
Norfloxacina	≥17	13-16	≤12
Nitrofurantoina	≥17	15-16	≤14
Clindamicina	≥21	15-20	≤14
SXT	≥16	11-15	≤10
Cloranfenicol	≥18	13-17	≤12

Tomado de *Clinical and Laboratory Standard Institute. 2016*

6.2.4 Test para la detección de BLEE en *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* ⁽³⁹⁾

La detección de BLEE se basa en la resistencia que presenta a los sustratos de oximino-betalactama (por ej., ceftazidime, cefotaxima, ceftriaxona o cefepima) y la capacidad de un inhibidor de betalactamasa, para bloquear esta resistencia.

Técnica de detección de BLEE:

Prueba de doble disco. Un disco con clavulonato colocado cerca de un disco oximino-beta-lactama.

Tabla 8A. Test para la detección de BLEE en *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*.

Test	Criterios para Realizar el Test BLEE	Test BLEE
Método	Difusión de disco	Difusión de disco
Medio	MHA	MHA
Concentración antimicrobiana	<p>Para <i>K. pneumoniae</i>, <i>K. oxytoca</i>, and <i>E. coli</i>:</p> <p>Cefpodoxime 10 µg or Ceftazidime 30 µg or Aztreonam 30 µg or Cefotaxime 30 µg or Ceftriaxone 30 µg</p> <p>For <i>P. mirabilis</i>:</p> <p>Cefpodoxime 10 µg or Ceftazidime 30 µg or Cefotaxime 30 µg</p> <p>(El uso de más de un agente antimicrobiano mejora la sensibilidad para detectar BLEE)</p>	<p>Ceftazidime 30 µg Ceftazidime-clavulanate 30/10 µg y Cefotaxime 30 µg Cefotaxime-clavulanate 30/10 µg</p> <p>(El test necesita que ambas cefotaxime y ceftazidime esten solas y en combinación con clavulonato.</p>
Inóculo	Procedimiento estándar de difusión de disco	Procedimiento estándar de difusión de disco
Condiciones de incubación	35 °C +- 2 °C; aire ambiente	35 °C +- 2 °C; aire ambiente
Tiempo de incubación	16-18 horas	16-20 horas
Tomado de <i>Clinical and Laboratory Standard Institute. 2016</i>		

Tabla 8B. Test para la detección de BLEE en *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*.

Resultados	<p>For <i>K. pneumoniae</i>, <i>K. oxytoca</i>, and <i>E. coli</i>:</p> <p>Cefpodoxime zone ≤ 17 mm</p> <p>Ceftazidime zone ≤ 22 mm</p> <p>Aztreonam zone ≤ 27 mm</p> <p>Cefotaxime zone ≤ 27 mm</p> <p>Ceftriaxone zone ≤ 25 mm</p> <p>For <i>P. mirabilis</i>:</p> <p>Cefpodoxime zone ≤ 22 mm</p> <p>Ceftazidime zone ≤ 22 mm</p> <p>Cefotaxime zone ≤ 27 mm</p> <p>(Esto puede indicar producción de BLEE)</p>	<p>Un incremento ≥ 5 mm en la zona de diámetro de cualquier agente antimicrobiano en el test en combinación con clavulonato vs la zona de diámetro de el mismo agente antimicrobiano cuando esta sin combinar = BLEE</p> <p>(Por ejemplo, zona de ceftazidime = 16 mm; zona ceftazidime/clavulonato = 21 mm)</p>
Reporte	<p>Para todos los BLEE positivo:</p> <p>Si el laboratorio no usa cefalosporina y aztreonam, como criterio de interpretación se debe reportar como resistente a todas las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam.</p> <p>Si el laboratorio usa cefalosporinas y aztreonam como criterio de interpretación, estos agentes no necesitan ser cambiados de susceptible a resistente.</p>	

Tomado de *Clinical and Laboratory Standard Institute. 2016*

6.3 Fármacos usados en el manejo de IVU

6.3.1 QUINOLONA

6.3.1.1 CIPROFLOXACINA

Mecanismo de acción: efecto bactericida tras la penetración en la bacteria a través de las porinas, sin afectarles la pared celular. Dentro de la célula inhiben la ADN-girasa (enzima que prepara al ADN para la transcripción) y topoisomerasa IV (presentes en las E. coli). A concentraciones altas pueden inhibir la topoisomerasa II, enzima cuya secuencia de aminoácidos presenta homología con la girasa, teniendo gran importancia en la reacción del superenrollamiento del ADN.

Actividad antibacteriana: bacterias gramnegativas mayormente y micobacterias.

Resistencia antibacteriana: se produce mutación espontánea de origen macrosómico, por la que se modifican la ADN-girasa y la topoisomerasa IV.

6.3.2 NITROFURANOS

6.3.2.1 NITROFURANTOÍNA

La nitrofurantoína (NFT) pertenece a la familia de los nitrofuranos sintéticos. Su mecanismo de acción preciso no se conoce, sin embargo; Inhibe diversos sistemas enzimáticos bacterianos; se transforma en metabolitos inestables con capacidad de romper el ADN bacteriano; es bacteriostática a dosis bajas y bactericida a dosis altas y pH ácido ^(42, 43).

Las bacterias presentan una sensibilidad alta a NFT debido a sus múltiples mecanismos de acción, es por ello que la resistencia antibacteriana se desarrolla con lentitud ⁽⁴⁴⁾.

En E. coli, la NFT se activa por reductasas bacterianas a intermediarios electrofílicos altamente reactivos. Existe una correlación inversa relacionada con la actividad reductasa de la bacteria y su mecanismo multidrogo-resistente (MDR). La resistencia a NFT esta mediada por mutaciones en el gen nfsA y/o nfsB, ambos codifican oxígeno reductasas para NFT responsables de la alta resistencia a NFT. Estas mutaciones dificultan la reducción de NFT, previniendo la formación de compuestos intermedios tóxicos ⁽⁴⁵⁾. Además, las deleciones en

el gen *ribE*, que codifica la lumazina sintasa necesaria para la biosíntesis de riboflavina, aumentan los niveles de concentración inhibitoria mínima (CMI) en mutantes de laboratorio, esto conduce a la resistencia a NFT al inhibir la síntesis de riboflavina / flavina mononucleótido, un cofactor importante de *nfsA* y *nfsB*. Sin embargo, estas mutaciones no se han descrito hasta ahora en los aislamientos clínicos ⁽⁴⁶⁾.

Recientemente, los genes de flujo mediado por plásmidos, *OqxAB*, también se han asociado con niveles clínicamente relevantes de NFT-R, lo que implica la diseminación de estas bombas de flujo de salida MDR en NFT ⁽⁴⁷⁾.

6.3.3 BETA-LACTÁMICOS

6.3.3.1 Cefalosporinas

La clasificación por generaciones se basa en características generales de la actividad antimicrobiana (Tabla 5). Las cefalosporinas de primera generación poseen actividad satisfactoria contra bacterias grampositivas (excepto, enterococos, SARM y *S. epidermis*) y poca actividad contra microorganismos gramnegativos. Las cefalosporinas de segunda generación muestran actividad un poco mayor contra microorganismos gramnegativos, pero menos activas que las de tercera generación. Las cefalosporinas de tercera generación son menos que las de primera generación contra cocos grampositivos y mucho más activos contra enterobacteriaceae, sin embargo, la resistencia es creciente a causa de cepas productoras de betalactamasa. Las cefalosporinas de cuarta generación presentan amplio espectro de actividad en comparación con los de tercera generación y poseen mayor estabilidad ante la hidrólisis por plásmido y betalactamasa mediadas por cromosomas, aunque inestable por betalactamasas KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) ^(48, 49).

Tabla 9. Clasificación de cefalosporinas según su actividad antimicrobiana ^(11, 49, 50).

Cefalosporinas			
Primera generación	Segunda generación	Tercera generación	Cuarta generación
Cefalotina	Cefuroxima	Cefminox	Cefepima
Cefazolina	Cefamandol	Cefotaxima	Cefpiroma
Cefapirina	Cefoxitina	Ceftizoxima	Ceftarolina
Cefalexina	Cefmetazol	Ceftazidima	Ceftobiprol
Cefadroxilo	Cefaclor	Cefoperazona	
Cefradina	Cefonicida	Ceftriaxona	
	Cefprozilo	Cefotetán	
		Cefixima	
		Cefpodoxima	
		Ceftibuteno	

Tomado de *Mediavilla y cols 2014, Andes y cols 2005, Letourneau y cols 2018.*

Mecanismo de acción: Inhiben la síntesis de peptidoglicano o mureína, polímero esencial en la pared de todas las bacterias que las protege de su lisis en el medio de mayor presión osmótica que se encuentren ⁽⁴⁸⁾.

6.3.3.2 Inhibidores de betalactamasa

Los Beta-lactámico de tipo Inhibidor de beta-lactamasas son: ácido clavulánico, sulbactan y tazobactam. Poseen una estructura química análoga a los beta-lactámicos. Tiene un efecto inhibidor competitivo de ciertas beta-lactamasas, mediadas por plásmidos o cromosomas. Este fármaco carece de actividad antibacteriana propia, pero como consecuencia de su acción, bacterias que se han hecho resistentes por producir enzimas inactivadoras recuperan su sensibilidad a este grupo de antibióticos. Hacen buen sinergismo su combinación con penicilinas o cefalosporinas. Se ha encontrado excelente aplicación clínica la combinación de ácido clavulánico a la amoxicilina ⁽¹¹⁾.

6.3.3.3 Carbapenemes

Los carbapenemes (imipenem, ertapenem, biapenem, faropenem, meropenem y doripenem) están dotados de un amplio espectro antimicrobiano, actividad y resistencia a las beta-lactamasas. Cubren la mayoría de las bacterias gram positivas y gram negativas, aerobias y anaerobias, cocos y bacilos, sin embargo, no son activos contra *Stenotrophomonas maltophilia* (tienen beta-lactamasa cromosómica hidrolizante de carbapenem), *Burkholderia cepacia*, *Enterococcus faecium*, estafilococos resistentes a oxacilina o difteroides JK ^(51, 52).

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. Se evaluaron los patrones de resistencia bacteriana en aislados de urocultivos de la población del municipio de León, de febrero a junio de 2019.

7.2 Área de estudio

Cinco laboratorios clínicos de la ciudad de León que brindan el servicio de urocultivo:

1. Betania
2. Mayorga
3. Galo
4. SILAIS-León
5. Metropolitano

7.3 Población de estudio

Todos los pacientes que acudieron a realizarse urocultivos en los laboratorios antes citados y que dieron resultados positivos.

Para estimar el total de urocultivos se consideró que los laboratorios 1 y 2 realizan 10 urocultivos al mes; por lo tanto, realizarían 100 urocultivos (5x2x10). Los laboratorios 3-5 realizan un promedio de 30 urocultivos al mes, en 5 meses estos laboratorios habrían realizado 450 urocultivos (5x3x30). El total estimado de urocultivos en la población de estudio fue de 550 (450+100). Se esperó que la mitad de los urocultivos fueran positivos, por lo que el total a estudiar fue 275.

7.4 Criterios de inclusión

- ✓ Urocultivo positivo + antibiograma
- ✓ Mayores de 12 años de edad
- ✓ Cualquier sexo
- ✓ Originario del municipio de León

7.5 Criterios de exclusión

- ✓ Ingesta de antibiótico en los últimos 7 días.
- ✓ Hospitalizado en los últimos 3 meses.

7.6 Fuente de información e instrumento de recolección de datos

La fuente de información fue secundaria. Se entregó a cada laboratorio participante un encuadernado con una encuesta para recolectar los datos de los pacientes que se realizaron urocultivos en el periodo que comprendió el estudio. (Ver anexo 12.3)

7.7 Instrumento de recolección de datos

Se aplicó un cuestionario usando la aplicación móvil Epicollect5 versión 1.1.9. El cuestionario permitió coleccionar: datos generales, bacterias identificadas y perfil de resistencia antibacteriano, conteniendo los datos y las variables correspondientes según objetivos. La recopilación de los datos se realizó por los investigadores en el período de febrero-junio de 2019.

7.8 Procedimiento de recolección y procesamiento de datos

Para el presente estudio se solicitó por escrito el apoyo de cinco laboratorios que realizan urocultivos en el municipio de León, de los que recibimos su respectiva aprobación.

Los laboratorios participantes realizan los urocultivos de acuerdo a las normas estandarizadas basadas en el libro de “Manual de Procedimientos de Bacteriología Médica edición 2004” del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia, Nicaragua. El antibiograma se realiza usando la norma estandarizada del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) correspondiente a “Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 26th ed. 2016”.

Semanalmente los investigadores visitaron los laboratorios participantes para recolectar los resultados de los urocultivos positivos, usando el instrumento de recolección de datos digital.

7.9 Plan de análisis

Los datos recolectados se analizaron usando el programa IBM SPSS versión 25. Todos los resultados se describieron con frecuencia absoluta y relativa porcentual. Se calcularon los intervalos de confianza al 95% en el programa SPSS para los porcentajes de características sociodemográficas y bacterias aisladas.

Los perfiles de resistencia y sensibilidad se describieron usando tablas en las que se relacionaron la bacteria aislada con el nivel de resistencia/sensibilidad a los antibióticos testados in vitro.

7.10 Operacionalización de las variables

Tabla 10. Operacionalización de las variables		
Variable	Concepto	Escala
Edad	Números de años cumplidos en el momento del estudio.	13-49 ≥50
Sexo	Condición fenotípica que distingue al hombre de la mujer.	Masculino Femenino
Procedencia	Sitio en el que ha habitado en los últimos 6 meses.	Urbano Rural
Uropatógenos	Microorganismos causantes de infección de vías urinarias.	Bacilos Gramnegativos: ❖ <i>E. coli</i> ❖ <i>Proteus</i> ❖ <i>Klebsiella</i> Cocos Grampositivos: ❖ <i>S. saprophyticus</i> ❖ <i>S. aureus</i>
Resistencia Antimicrobiana	Ineficacia de antibióticos utilizados para curar infecciones causadas por microorganismos, demostrado al usar sensibilizadores para Amoxicilina, TMP/SMX Ciprofloxacina, Ceftriaxona, Nitrofurantoina Meropenem, Imipenem	<ul style="list-style-type: none"> • Sensible • Intermedio • Resistente

7.11 Consideraciones éticas

Siempre es de suma importancia mantener la confidencialidad de la información obtenida. Por este motivo, no se obtuvo los nombres de los participantes. Este protocolo investigativo fue realizado dentro de los criterios de bienestar a los participantes, no existió riesgo para los participantes (pacientes) porque la información previno de bases de datos, no identificándolos en ningún momento y por ninguna razón. Este estudio obtuvo solamente datos generales de ellos. Los autores se comprometieron a no usar la información obtenida para dañar el prestigio de las personas involucradas. Ese compromiso se entregó firmado a los laboratorios participantes. También, el presente estudio fue sometido al comité de ética para investigaciones biomédicas de la Facultad de Ciencias Médicas para su valoración.

8. RESULTADOS

Se realizó la recolección de 295 registros de urocultivos positivos con antibiograma, correspondientes al periodo febrero-junio de 2019 y que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos.

8.1 Características sociodemográficas

En la tabla 11 se muestra la distribución porcentual de los registros positivos estudiados, el sexo femenino (87.8%) es el más frecuente. Se separaron a los casos en dos grupos de edad, siendo el grupo de ≥ 50 años (64.1%) con el mayor predominio, provenientes principalmente del área urbana (94.9%).

Tabla 11. Características sociodemográficas de los casos IVU con cultivo positivo. (n=295)

		% (n)	IC 95%
Sexo	Femenino	87.8 (259)	83-90.8
	Masculino	12.2 (36)	8-15
Grupo de edad	13-49	35.9 (106)	20-50
	≥ 50	64.1 (189)	59-69
Procedencia	Urbano	94.9 (280)	92-96
	Rural	5.1 (15)	3-7

8.2 Microorganismos aislados

Los uropatógenos aislados se describen en la tabla 12. Hay un predominio de microorganismos Gram negativos, siendo *E. coli* el más frecuente 66.1% (n=195).

Tabla 12: Distribución porcentual de Uropatógenos aislados de pacientes con infecciones de vías urinarias.

Uropatógeno	N=295	Porcentaje	IC 95%
<i>Escherichia coli</i>	195	66.1	61-71
<i>E. fergusonii</i>	14	4.7	2.7-6.7
<i>Klebsiella spp.</i>	14	4.7	2.7-6.7
<i>Proteus spp.</i>	14	4.7	2.7-6.7
<i>Pantoea agglomerans</i>	13	4.4	2.7-6.7
<i>Acinetobacter spp</i>	8	2.7	0.9-4.5
<i>Enterobacter spp</i>	7	2.4	0.7-4.1
<i>Pseudomona spp</i>	4	1.4	0.1-2.7
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	1.4	0.1-2.7
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	3	1	1 ± 11.3
<i>Streptococcus B-hemolítico grupo B</i>	3	1	1 ± 11.3
<i>Streptococcus viridans</i>	2	0.7	0.7 ± 0.9
<i>Escherichia hermanni</i>	2	0.7	0.7 ± 0.9
<i>Citrobacter freundii</i>	2	0.7	0.7 ± 0.9
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	2	0.7	0.7 ± 0.9
<i>Enterococcus spp</i>	2	0.7	0.7 ± 0.9
<i>Cedecea davisae</i>	1	0.3	0.3 ± 0.6
<i>Streptococcus spp</i>	1	0.3	0.3 ± 0.6
<i>Kluyvera cryocrescens</i>	1	0.3	0.3 ± 0.6
<i>Escherichia vulneris</i>	1	0.3	0.3 ± 0.6
<i>Staphylococcus spp</i>	1	0.3	0.3 ± 0.6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	0.3	0.3 ± 0.6

8.3 Resistencia antibacteriana

Los patrones de resistencia de las seis especies bacterianas más frecuentes se presentan en la tabla 13. Se encontró que *E. coli* presenta resistencia alarmante a: ciprofloxacina, cefalosporinas de II a III generación como cefuroxime, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidime. También, a aztreonam y a los inhibidores de betalactamasas combinados amoxicilina/clavulonato y ampicilina/sulbactam. De éstos, al 48.2% (n=94) se le realizó el test BLEE resultando positivos el 27.7% (n=26). Al realizar una comparación entre *E. coli*, grupos de edad y sexo, no se encontraron diferencias significativas.

Tabla 13 A: Patrones de resistencia antimicrobiana de los seis uropatógenos más frecuentemente reportados.													
Grupo Farmacológico	N total de Sensidiscos	<i>E. coli</i> (N=195)			<i>E. fergusonii</i> (N=14)			<i>Klebsiella spp</i> (N=14)			<i>Proteus spp</i> (N=14)		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Quinolona	CIP (n=165; 14; 12; 3)	44.8 (74)	-	55.2 (91)	14.3 (2)	-	85.7 (12)	91.6 (11)	-	8.4 (1)	66.7 (2)	-	33.3 (1)
Cefalosporina II	CXM (n= 132; 14; 10; 3)	47 (62)	6 (8)	47 (62)	43 (6)	-	57 (8)	80 (8)	-	20 (2)	-	-	100 (3)
Cefalosporina III	CRO (n=124; 4; 8; 11)	63.7 (79)	0.9 (1)	35.4 (44)	25 (1)	-	75 (3)	87.5 (7)	-	12.5 (1)	91 (10)	-	9 (1)
	CTX (n=128; 10; 9; 7)	61 (78)	-	39 (50)	60 (6)	-	40 (4)	88.9 (8)	-	11.1 (1)	42.9 (3)	-	57.1 (4)
	CAZ (n= 166; 13; 12; 13)	62.7 (104)	0.6 (1)	36.7 (61)	46 (6)	-	54 (7)	91.6 (11)	-	8.4 (1)	76.9 (10)	-	23.1 (3)
Cefalosporina IV	FEP (n=145; 7; 11; 9)	68.9 (100)	1.5 (2)	29.6 (43)	85.7 (6)	-	14.3 (1)	81.8 (9)	-	18.2 (2)	33.3 (3)	11.1 (1)	55.6 (5)
Monobactam	ATM (n=66; 2; 1; 1)	50 (33)	2 (1)	48 (32)	NSR	NSR	NSR	100 (2)	-	-	-	-	100 (1)
Inhibidores de betalactamasas combinados	AMC (n= 178; 9; 13; 13)	38.2 (68)	12.3 (22)	49.5 (88)	88.8 (8)	-	11.2 (1)	69.2 (9)	15.4 (2)	15.4 (2)	38.5 (5)	15.4 (2)	46.1 (6)
	TZP (n= 149; 14; 11; 13)	81.9 (122)	8 (12)	10.1 (15)	85.7 (12)	-	14.3 (2)	100 (11)	-	-	92.3 (12)	-	7.7 (1)
	SAM (n=64; 2; 1; 1)	12.5 (8)	-	87.5 (56)	NSR	NSR	NSR	-	-	100 (2)	-	-	100 (1)
Carbapenemes	MEM (n= 156; 14; 12; 5)	95.5 (149)	1.3 (2)	3.2 (5)	100 (14)	-	-	91.6 (11)	8.4 (1)	-	80 (4)	-	20 (1)
	IPM (n=13;7; 14; 12)	97 (133)	-	3 (4)	100 (14)	-	-	100 (12)	-	-	92.3 (12)	7.7 (1)	-
Nitrofuranos	NIT (n= 119; 13; 9)	84.9 (101)	0.8 (1)	14.3 (17)	84.6 (11)	-	15.4 (2)	77.8 (7)	-	22.2 (2)	50 (4)	12.5 (1)	37.5 (3)
Aminoglucósido	AK (105; 1; 5; 12)	60 (63)	8.5 (9)	31.5 (33)	-	-	100 (1)	60 (3)	40 (2)	-	58.3 (7)	33.3 (4)	8.3 (1)
	GE (n= 139; 4; 10; 14)	72.6 (101)	3.7 (5)	23.7 (33)	50 (2)	-	50 (2)	80 (8)	10 (1)	10 (1)	64.2 (9)	21.4 (3)	14.3 (2)

Tabla 13 B: Patrones de resistencia antimicrobiana de los seis uropatógenos más frecuentemente reportados.

Grupo Farmacológico	N total de Sensidiscos	<i>Pantoea agglomerans</i> (N=13)			<i>Acinetobacter</i> (N=8)		
		S	I	R	S	I	R
Quinolona	CIP (n=13; 8)	38.5 (5)	-	61.5 (8)	37.5 (3)	12.5 (1)	50 (4)
Cefalosporina II	CXM (n= 12; 8)	41.7 (5)	8.3 (1)	50 (6)	-	-	100 (8)
	CRO (n= 6; 4)	50 (3)	-	50 (3)	-	-	100 (4)
Cefalosporina III	CTX (n= 11; 8)	63.6 (7)	-	36.4 (4)	25 (2)	-	75 (6)
	CAZ (n= 12; 8)	66.7 (8)	-	33.3 (4)	12.5 (1)	-	87.5 (7)
	FEP (n= 12;3)	58.3 (7)	-	41.7 (5)	-	-	100 (3)
Cefalosporina IV	FEP (n= 12;3)	58.3 (7)	-	41.7 (5)	-	-	100 (3)
Monobactam	ATM (n= 1; 8)	100 (1)	-	-	12.5 (1)	-	87.5 (7)
Inhibidores de betalactamasas combinados	AMC (n= 13; 6)	53.8 (7)	30.8 (4)	15.4 (2)	-	-	100 (6)
	TZP (n= 12; 7)	100 (12)	-	-	85.7 (6)	14.3 (1)	-
	SAM (n= 1; 8)	-	-	100 (1)	-	-	100 (8)
CARBAPENEMES	MEM (n= 13; 8)	92.3 (12)	7.7 (1)	-	100 (8)	-	-
	IPM (n= 13; 6)	100 (13)	-	-	83.3 (5)	16.7 (1)	-
Nitrofuranos	NIT (n= 8; 11)	100 (11)	-	-	NSR	NSR	NSR
Aminoglucósido	AK (n= 1; 8)	-	-	100 (1)	37.5 (3)	12.5 (1)	50 (4)
	GE (n= 7; 7)	57.1 (4)	-	42.9 (3)	42.9 (3)	-	57.1 (4)

Nota: CIP: ciprofloxacina; CXM: cefuroxima; CRO: ceftriaxona; CTX: cefotaxime; CAZ: ceftazidime FEP: cefepime; ATM: aztreonam; AMC: amoxicilina/clavulonato; TZP: piperacilina/tazobactam; SAM: ampicilina/sulbactam; MEM: meropenem; IPM: imipenem; NIT: nitrofurantoina; AK: amikacina; GE: gentamicina. – (negativo) significa 0% de resistencia.

Las bacterias aisladas con mayor frecuencia presentaron resistencia a más de tres familias de antibióticos. Por ejemplo, *E. coli*, presentó resistencia mayor o igual a 30% a quinolonas, cefalosporinas de II a III generación, monobactam, inhibidores combinados, exceptuando a piperacilina/tazobactam y a aminoglucósidos (solo amikacina). En cambio, *E. fergusonii* presentó resistencia a quinolonas, cefalosporinas de II a III generación, y aminoglucósido (solo gentamicina). Del mismo modo *Proteus spp.* presentó resistencia a cefalosporina II-IV generación, excepto ceftriaxona y ceftazidime, nitrofuranos e inhibidores combinados, exceptuando a piperacilina/tazobactam. *Pantoea agglomerans* presentó resistencia a quinolona, cefalosporina II a IV generación y aminoglucósido (solo gentamicina). *Acinetobacter* presentó resistencia a quinolonas, cefalosporina II a IV generación, monobactam, inhibidores combinados, exceptuando a piperacilina/tazobactam y aminoglucósidos. (Tabla 14)

Tabla 14. Patrones de resistencia antibacteriana >30% de los uropatógenos más frecuentes en este estudio.

Familia de Antibióticos	<i>E. coli</i> N= 195	<i>E. fergusonii</i> N=14	<i>Proteus</i> N= 14	<i>Pantoea agglomerans</i> N= 13	<i>Acinetobacter</i> N=8
Quinolona	Si	Si	NV	Si	Si
Cefalosporinas	Si	Si	Si +	Si	Si
Monobactam	Si	NSR	NV	No	Si
Inhibidores Combinados*	Si	No	Si	NV	Si
Carbapenemes	No	No	No	No	No
Nitrofurano	No	No	Si	No	NSR
Aminoglucósidos	Si (AK)	Si (Ge)	NV	Si (Ge)	Si

NOTA: Sí: Resistencia $\geq 30\%$; No: Resistencia $< 30\%$; NV: no valorable; NSR: No Se Realizo, *: excepto, Piperacilina/tazobactam (TZP); +: excepto ceftriaxona y ceftazidime, (AK): solo amikacina, (Ge): solo gentamicina.

9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este estudio, el perfil de resistencia antibacteriana de los uropatógenos más frecuentes mostraron un aumento en sus tasas de resistencia en comparación con estudios previos realizados en León, Nicaragua en el período de años comprendido de 2003 a 2016 ^(4, 5, 18, 19, 34), en especial a Amoxicilina/clavulonato, ciprofloxacina y gentamicina; aunque se observó frecuencias similares para el caso de Ceftriaxona entre nuestro estudio y el estudio llevado a cabo en el año 2016, en pacientes que acudieron al servicio de emergencia del HEODRA. Las bacterias mostraron mayor sensibilidad a los siguientes antibióticos: nitrofurantoína, piperacilina/tazobactam, imipenem y meropenem.

A través del tiempo, las bacterias aisladas más frecuentes en casos de IVU han sido las enterobacterias gramnegativas. Del mismo modo, en éste estudio *E. coli* fue la más frecuente con 66.1% (n=195), similar a estudios realizados por *Matute y cols.*, año 2003 (56%), *Bours y cols.*, año 2010 (48%), *Mayorga y cols.* en el año 2014 (73%) y *Escalante y cols.* en el año 2016 (67%) ^(4, 18, 19), coincidiendo ampliamente con la literatura global ⁽¹⁵⁾. Los microorganismos en segundo lugar fueron *E. fergusonii*, *Klebsiella spp.* y *Proteus spp.* con frecuencias similares de 4.7% (n=14). Este hecho si fue variable con respecto a los estudios anteriores, por ejemplo, el de *Bours y cols.*, 2010, donde *Serratia spp.* fue el segundo más frecuente con 12.1 % (n=11) y *E. fergusonii* en tercer lugar con 11% (n=10) ^(4, 18). El estudio de *Escalante y cols.*, del año 2016, reporta *Enterobacter spp.* como el segundo más frecuente 8% (n=20) ⁽³⁴⁾, contrario al presente estudio donde se encontró a *Pantoea agglomerans* 4.4% (n=13) y *Acinetobacter spp.* 2.7% (n=8) como los microorganismos en tercer y cuarto lugar, respectivamente. Paralelamente, *Pantoea agglomerans*, la cual para Nicaragua solo encontramos reportes en el estudio realizado por *López y Delgado* en el año 2010 en Jinotega, reportó una prevalencia de 5% ⁽⁷⁾. Por otro lado, es más interesante el hallazgo de *Acinetobacter spp.*, puesto que es un microorganismo oportunista frecuente en diversas infecciones asociada a los cuidados de la salud ⁽⁵³⁾.

En cuanto al manejo empírico de las IVU es importante recordar que se recomienda usar antibióticos como primera línea aquellos que presenten tasas de resistencia locales menores al 20% ⁽³⁸⁾. Sin embargo, las opciones

terapéuticas se limitan con los siguientes hallazgos: al realizar comparaciones con tres estudios locales de *Matute y cols.*, año 2003, *Bours y cols.*, año 2010 y *Escalante y cols.*, año 2016 ^(4, 5, 18), el perfil de resistencia antibacteriana de *E. coli*, es alarmante, a excepción de los carbapenemes, piperacilina/tazobactam y nitrofurantoína. Por ejemplo, en el presente estudio se reportaron tasas de resistencias para: ciprofloxacina (55.2%), mientras que en el 2003 (30%), 2010 (32%) y 2016 (48%). Similares comportamientos se observan en el presente estudio para ceftriaxona (35%), al compararla con los estudios del 2003 (0%), 2010 (21%) y relativamente igual en 2016 (41%). Para Amoxicilina/clavulonato presente estudio (49.5%), variable en comparación al 2003 (34%), y alta con respecto 2010 (19%) y 2016 (28%). Mientras gentamicina (23.7%), fluctuante en comparación a los años 2003, 2010 y 2016 (11%, 25% y 11% respectivamente).

Los cambios de patrones de resistencia a los antibióticos, pueden deberse a que en nuestro medio hay acceso a los antibióticos sin prescripción médica y además tienen un bajo costo, así mismo, su utilización ha sido amplia en el tratamiento empírico de diversas infecciones, ya que en general presentan amplio espectro antibacteriano, excelente relación beneficio-riesgo, propiedades farmacocinéticas (absorción vía oral, endovenosa, semivida, volumen de distribución), así también, por su baja incidencia de reacciones adversas indeseables ^(11, 48, 54).

La fluctuación de la resistencia bacteriana al aminoglucósido gentamicina podría deberse a que inicialmente se había restringido su uso por reacciones adversas indeseables como nefrotoxicidad y ototoxicidad. Sin embargo, se volvía a frecuentar su uso en vísperas que nuevas evidencias científicas muestran que el uso de aminoglucósidos a una sola dosis diaria ejerce mayor efecto bactericida y menor riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad que dosis divididas al día ⁽⁵⁵⁾. Además, que al combinar aminoglucósidos con betalactámicos ejercen un sinergismo bactericida en el que la heteroresistencia a betalactámicos se ve disminuida ⁽⁵⁶⁾.

En cuanto a *E. coli*, esta presentó alta sensibilidad a los siguientes antibióticos: meropenem, imipenem y nitrofurantoína. Para los carbapenemes las tasas de resistencia no superaron el 4% igual que estudios locales desde el año 2003 ⁽⁴⁾.

⁵⁾, ésta se puede deber a su alto costo y su uso exclusivo intrahospitalario. La resistencia a nitrofurantoína fue de 15.1%, esto podría deberse a tres factores: 1. Es un antibiótico que presenta diversos mecanismos de acción, esto disminuye el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana ⁽⁴³⁾; 2. Su uso se limita a infecciones de vías urinarias bajas no complicadas debido a que solo alcanzan concentraciones en orina mientras que las concentraciones en tejido renal resultan insuficientes ^(29, 57, 58), y 3: La población hace muy poco uso de este antibiótico cuando se automedican. En el año 2003 *Morales y cols.* realizaron un estudio en León, sobre automedicación en mujeres, reportando que entre los medicamentos automedicados los antibióticos ocupan en promedio 11.7%, destacando pautas terapéuticas inadecuadas, en dicho estudio nitrofurantoína no fue reportado entre los antibióticos más frecuentados ⁽⁵⁹⁾.

Con respecto al mecanismo de resistencia BLEE, según el CLSI las bacterias BLEE positivos siempre deben reportarse como resistentes a todos los betalactámicos, a excepción de los combinados con inhibidores de betalactamasas, aunque *in vitro* sean sensibles ⁽³⁹⁾.

En este estudio, la resistencia de *E. coli* a las betalactámicos, podría estar siendo subestimada debido a que solo al 48.2% de los casos se le realizó test de BLEE resultando el 27.7% de ellos BLEE positivo. Éste porcentaje es alto en comparación con un estudio de *Blanco y cols.* realizado en Colombia, en el cual solo el 12% de los casos presentaron dicho mecanismo ⁽¹⁰⁾; en cuanto a nuestro medio en estudios anteriores los porcentajes son similares con un rango de 23-29% ^(4, 5).

Se realizaron comparaciones sobre el perfil de resistencia antibacteriana de *E. coli* según grupos de edad (<50 y \geq 50 años) y sexo, pero, no hubo diferencias significativas. Sin embargo, estas comparaciones presentan limitantes, puesto que la selección de los registros incluidos de estos grupos fue por conveniencia y no se realizó un muestreo estadístico. A pesar de ello, en este estudio el sexo femenino es el mayormente afectado, en el 87.8% de los casos similar a hallazgos de estudios anteriores (76-89%) ^(4, 5, 18). Esto puede deberse a las características anatómicas femenina, por ejemplo, uretra corta y su proximidad con la vagina en comparación con el hombre ⁽⁶⁰⁾, cambios hormonales, actividad

sexual, etc ⁽⁶¹⁾. Los mayores de 50 años tuvieron una mayor representación, aunque pudiésemos inferir alguna relación con el sexo en este grupo ⁽³¹⁾, considerando que después de los 50 años de edad, la postmenopausia representa un factor de riesgo para contraer IVU en la mujer, a causa de cambios en la flora bacteriana vaginal permitiendo que bacterias patógenas la colonicen, estas inferencias presentan la limitante anterior con respecto a la selección de los sujetos de estudio ^(32, 62).

En base a los siguientes uropatógenos (*E. fergusonii*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pantoea agglomerans* y *Acinetobacter spp.*) son muy pocos aislados (≤ 14), por lo que las tasas de resistencia pueden resultar altas o bajas y tender a subestimar al momento de hacer comparaciones, representando otra limitante en este estudio. Sin embargo, vale la pena mencionar dichos resultados.

E. fergusonii presentó un alarmante incremento en su resistencia a ciprofloxacina con un 85.7% (n=12) en comparación con la resistencia reportada por Bours y cols, 2010 que fue de un 10%. Nitrofurantoina y amoxicilina/clavulonato presentaron tasas de resistencia de 15.4% (n=1) y 11.2% (n=2) respectivamente, mayor en comparación con el estudio de Bours y cols., año 2010, reportaron tasas de resistencia de 0% y 10% respectivamente para dichos antibióticos ⁽¹⁸⁾. Sin embargo, esta diferencia es relativa debido a que el número de casos estudiados es muy poco. En cuanto a la resistencia a los carbapenemes meropenem e imipenem en nuestro estudio fue 0%.

En cuanto a *Klebsiella spp.* presentó tasas de resistencias bajas a los betalactámicos (<16%), carbapenemes (0%), nitrofurantoina (22.2%) y aminoglucósidos ($\leq 10\%$). Estos hallazgos son diferentes al estudio reportado en el año 2016, en el que reportó las siguientes tasas de resistencia: betalactámicos (hasta 67%), carbapenems (0%), nitrofurantoina (0%) y aminoglucósidos (hasta 33%).

Proteus spp. presentó tasas de resistencia $\geq 30\%$ ciprofloxacina, cefuroxime, cefotaxima, cefepime, aztreonam, amoxicilina/clavulonato, ampicilina/sulbactam y nitrofurantoina. Los antibióticos con tasas de resistencia <25% ceftazidime, meropenem y gentamicina. Los antibióticos a los que las bacterias presenta mayor sensibilidad fueron ceftriaxona, amikacina, piperacilina/tazobactam e

imipenem con tasas de resistencia <10%. En general, estos resultados son menores a lo reportado en el año 2016.

Pantoea agglomerans, es un uropatógeno poco reportado en estudios anteriores. Tomando como referencia un estudio de *Martínez y cols.* en el año 2010 ⁽⁶³⁾, ésta bacteria, ha incrementado las tasas de resistencia a los antibióticos testados, exceptuando los carbapenemes (meropenem e imipenem). En el presente estudio, se destaca piperacilina/tazobactam con una resistencia de 0%, teniendo en cuenta que en el estudio anterior no se testó.

En comparación con el estudio de *Escalante y cols.* en el año 2016 ⁽⁵⁾, *Acinetobacter spp.* presenta un incremento alarmante en las tasas de resistencia a betalactámicos en general, nitrofurantoína y aminoglucósidos, no así, para los carbapenemes, puesto que presentó 0% de resistencia.

Esto toma mucha importancia puesto que generalmente *Acinetobacter spp.* presenta altas tasas de resistencia a los carbapenemes. Por ejemplo, en una revisión sistemática de IVU asociada a *Acinetobacter spp.* en pacientes hospitalizados reportaron 46 aislados con tasas de resistencia de 31.5 y 36.7% a meropenem e imipenem respectivamente ⁽⁵³⁾.

Con respecto a los patrones de resistencia en los aislados más frecuentes, se encontró multiresistencia a 3 o más familias de antibióticos. En este estudio, *E. coli* fue el principal presentando resistencia mayor o igual al 30% a quinolonas, cefalosporinas de II-III generación, monobactam, inhibidores combinados, excepto piperacilina/tazobactam y aminoglucósidos. En el 2016 *Escalante y cols.* reportaron *E. coli* resistente a dos familias de antibiótico; quinolonas y cefalosporinas de III-IV generación ⁽⁵⁾. En cuanto a los demás microorganismos no fueron valorables debido a que el número de aislados no fueron significativos y en algunos casos no se testaron todos los antibióticos. Esto fue otra limitante al momento de compararlos con otros estudios.

10. CONCLUSIONES

La mayoría de los registros incluidos en el presente estudio provinieron de mujeres mayores de 50 años y de procedencia urbana.

El principal uropatógeno reportado fue *Escherichia coli*. En menor frecuencia se aislaron *E. fergusonii*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Pantoea agglomerans* y *Acinetobacter spp.*

Con respecto a los perfiles de resistencia: *E. coli* también presentó tasas de resistencia alarmantes para ciprofloxacina (55.2%), cefuroxime (47%), ceftriaxona (35.4%), cefotaxima (39%), ceftazidime (36%), aztreonam (48%), amoxicilina/clavulonato (49.5%), ampicilina/sulbactam (87.5%) y amikacina (31.5%).

Los patrones de resistencia de *E. coli* en general son alarmantes puesto que la resistencia bacteriana promedio fue alta a cinco familias de antibióticos.

El perfil de resistencia antibacteriano en microorganismos aislados de casos de IVU comunitario de la ciudad de León es cambiante en base al tiempo.

11. RECOMENDACIONES

Investigadores:

- ✓ Realizar estudios anuales que incluyan a todos los grupos etarios, sobre resistencia antibacteriana en uropatógenos causantes de IVU. Además, añadir los mecanismos de resistencia tipo betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa (KPC).
- ✓ Realizar estudios que abarquen un mayor número de aislados de *Acinetobacter spp.* asociada a IVU comunitario y que evalúen su perfil de resistencia.

Ministerio de Salud (MINSA):

- ✓ Actualizar el manejo de IVU a nivel local basado en estudios de actualización periódica.
- ✓ Aplicar nuevas políticas para que el uso de antibióticos sea estrictamente bajo prescripción médica.
- ✓ Actualización periódica de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en los laboratorios que brindan servicios de urocultivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Den Engelsen C, van der Werf C, Matute A, Delgado E, Schurink C, Hoepelman A. Infectious diseases and the use of antibiotics in outpatients at the emergency department of the University Hospital of León, Nicaragua. *International journal of infectious diseases*. 2009;13(3):349-54.
2. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nature Reviews Urology*. 2010;7(12):653.
3. Gupta K, Trautner B, WLDL, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson. Infecciones de vías urinarias, pielonefritis y prostatitis. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 19 ed. p. 2387-95.
4. Matute A, Hak E, Schurink C, McArthur A, Alonso E, Paniagua M, et al. Resistance of uropathogens in symptomatic urinary tract infections in Leon, Nicaragua. *International journal of antimicrobial agents*. 2004;23(5):506-9.
5. Escalante I. Vigilancia de los patrones de resistencia antibacteriana en uropatogénos aislados de pacientes que acuden al servicio de emergencia del departamento de Medicina Interna del Hospital Oscar Danilo Rosales Arguello. Nicaragua: UNAN-León; 2016.
6. Villareal, Álvarez A, Arango J. Uropatogenos y Suceptibilidad Antibacteriana en El Hospital Universitario del Quindío San Juan de Dios (HUSJD), Armenia, Colombia. *Hospitium*. 2015;2.
7. López O, Delgado E. Patrón de Resistencia Bacteriana de los agentes etiológicos causantes de Infecciones de Vías Urinarias altas en pacientes del Servicio de Medicina Interna del HEODRA, Febrero 2012-Enero 2014: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León; 2014.
8. Friedman ND, Temkin E, Y C. The Negative Impact of Antibiotic Resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016.
9. Tenney J, Hudson N, Alnifaidy H, Li J, Fung K. Risk factors for acquiring multidrug-resistant organisms in urinary tract infections: A systematic literature review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018;23:678-84.
10. Blanco VM, Maya JJ, Correa A, Perenguez M, Muñoz JS, Mota G, et al. Prevalencia y factores de riesgo para infecciones del tracto urinario de inicio en la comunidad causadas por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de

espectro extendido en Colombia. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2016;34(9):559-65.

11. Mediavilla AG, J. Antibióticos beta-lactámicos. Jesús Florez: *Farmacología Humana*. España: Elsevier; 2014.

12. Peleg A, Hooper D. Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria. *The New England Journal of Medicine*. 2010;362:1804-13.

13. Tafur J. D, Torres J. A, V VM. Mecanismos de Resistencia a los Antibióticos en bacterias Gram negativas. *Asociación Colombiana de Infectología*. 2008;12.

14. MINSA. Guía Terapéutica. Infecciones del tracto urinario en adultos, mujeres embarazadas y niños. In: HEODRA/UNAN-León, editor. Nicaragua 2005.

15. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Current opinion in infectious diseases*. 2016;29(1):73-9.

16. Castrillón J.D, Machado J.E, Gómez S, Gómez M, Remolina N, J.J R. Etiología y Perfil de Resistencia Antimicrobiana en Paciente con Infección Urinaria. *Infectio*. 2019.

17. Mora-Hernández LÁ, Padrón-Arredondo G. Resistencia bacteriana en urocultivos de un hospital de Quintana Roo durante un periodo de ocho meses. *Revista Salud Quintana Roo*. 2016.

18. Bours P, Polak R, Hoepelman A, Delgado E, Jarquin A, Matute A. Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(9):e770-e4.

19. Mayorga F, Ocón C, Vilchez S. Perfil de Resistencia y Sensibilidad Antimicrobiana en Bacterias Aisladas en Urocultivos de Usuarios que Acuden al Laboratorio de Campus Médico UNAN-León. [Informe de Tesis para optar al título de Máster en Epidemiología]. León: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León; 2015.

20. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiology spectrum*. 2016;4(2).

21. Enani MA. Antimicrobial resistance: Insights from the declaration of World Alliance Against Antibiotic Resistance. *Saudi medical journal*. 2015;36(1):11.

22. Organization WH. Antimicrobial resistance: global report on surveillance: World Health Organization; 2014.
23. Ara JY, del Pozo J, Carmona-Torre F. Protocolo de tratamiento empírico de las infecciones urinarias. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2018;12(51):3041-7.
24. Rodríguez D. Bacteruria Asintomática. In: Pigrau C, editor. *Infección del Tracto Urinario*. Ergon, Madrid: Salvat; 2013.
25. Villarraga JDA, Parra JDI, Diaz DA, Cardenas A, Chavarriaga J, Godoy M. Guía de práctica clínica de infección de vías urinarias en el adulto. *Revista Urología Colombiana/Colombian Urology Journal*. 2018;27(02):126-31.
26. Hooton TM, Gupta K. Acute complicated urinary tract infection (including pyelonephritis) in adults.
27. Doublet J-D. Pielonefritis no complicadas y complicadas del adulto: diagnóstico y tratamiento. *EMC-Urología*. 2017;49(1):1-14.
28. Bruyère F, Pizzighella M. Epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la cistitis aguda aislada o recidivante del adulto. *EMC-Urología*. 2018;50(3):1-13.
29. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews microbiology*. 2015;13(5):269.
30. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JDJAoe. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs. 2000;10(8):509-15.
31. Foxman B, Somsel P, Tallman P, Gillespie B, Raz R, Colodner R, et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. 2001;54(7):710-8.
32. Foxman BJIdcoNA. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. 2014;28(1):1-13.
33. Granados C, Rincón C, Rico CL. Características microbiológicas y resistencia antimicrobiana de aislamientos de urocultivos de niños en el Hospital Universitario Fundación Santa Fé de Bogotá. *Pediatría*. 2012;45(1):8-22.
34. Leiva B, Vilchez S, Leiva B. Epidemiología de infecciones de vías urinarias en pacientes atendidos en la emergencia del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello - León, Nicaragua en los meses de febrero 2015 a noviembre 2016: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León; 2016.
35. Organization WH. Global action plan on antimicrobial resistance. 2017.

36. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology molecular biology reviews*. 2010;74(3):417-33.
37. Gómez R, Rubio C. Mecanismos de evolución y resistencias bacterianas. *Unidad de Microbiología*2009.
38. Fariña N, Sanabria R, Laspina F, Samudio M, Figueredo L, Miño de Kaspar H. Actividad in vitro de fluoroquinolonas en bacilos gram negativos aislados de urocultivos de pacientes ambulatorios. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2007;5 (1).
39. Institute CaLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 26 ed. United States of America2016.
40. Schmiemann G, Kniehl E, Gebhardt K, Matejczyk M, Hummers-Pradier E. The Diagnosis of Urinary Tract Infection: A Systematic Review. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2010;107(21):361.
41. Microbiology. ASf. Instructions to Authors. . Antimicrobial Agents and Chemotherapy Abbreviations and Conventions. 2019:1-22.
42. Mediavilla AF, J; Azanza, J; Sádaba, B. Quinolonas. Sulfamidas. Trimetroprima. Clotrimoxazol. Nitrofurantoína. Antisépticos. Jesús Flórez: Farmacología. España: Elsevier; 2014.
43. Petri W, Jr,. Sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos para las infecciones de vías urinarias. En Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica 12 ed. México: McGraw Hill 2012.
44. Deck D, Winston L. Antimicrobianos: diversos desinfectantes, antisépticos y esterilizantes. Katzung, BG Farmacología básica y clínica Editorial Manual Moderno. 13 ed. San Francisco2011.
45. Shakti L, Veeraraghavan B. Advantage and Limitations of Nitrofurantoin in Multi-drug Resistant Indian Scenario. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2015;33(4):477-81.
46. Vervoort J, Xavier B, Stewardson A, Coenen S, Godycki-cwirko M, Adriaenssens N. An In Vitro Deletion in ribE Encoding Lumazine Synthase Contributes to Nitrofurantoin Resistance in Escherichia coli. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(12):7225-33.
47. Ho P, Ng K, Lo W, Law P, Lai E, Wang Y, et al. Plasmid-Mediated OqxAB is an Important Mechanism for Nitrofurantoin Resistance in Escherichia coli. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2016;60(1):537-43.

48. William A, Petri J. Penicilinas, Cefalosporinas y otros antibióticos betalactámicos. In: Laurence L. Brunton P, editor. En Goodman and Gilman Las bases farmacológicas de la TERAPEÚTICA 12 Ed. California 2012. p. 1477-501.
49. Andes D, Craig W. Cephalosporins. In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia. 2005. p. 294-307.
50. Letourneau A. Cefalosporinas. UpToDate. 2018.
51. Letourneau A. Combination beta-lactamase inhibitors, carbapenems, and monobactams. UpToDate. 2019.
52. Martínez M, García M, Sánchez E, Sánchez J. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2010;28:53-64.
53. Sanjeev H, Swathi N, Pai A, Rekha R, Vimal K, Ganesh H. Systematic review of Urinary tract infection caused by Acinetobacter species among hospitalised patients. Nitte University Journal of Health Science. 2013;3(4):7.
54. Revest M, Tattevin P. Fluoroquinolonas. En EMC- Tratado de Medicina. Elsevier Mason. 2014;18:2.
55. Alfandari S, Canneson O. Aminoglucósidos. In: Mason E, editor. EMC- Tratado de Medicina 2016.
56. Band V, Hufnagel D, Jaggavarapu S, Sherman E, Wozniak H, Satola S, et al. Antibiotic Combination that Exploit Heteroresistance to Multiple Drugs Effectively Control Infection. Nature Microbiology. April 17th, 2019.
57. Johnson J, Russo T. Pielonefritis aguda en adulto. New England Journal of Medicine. 2018;378: 48-59.
58. Lee H, Le J. Urinary Tract Infections. PSAP 2018 BOOK 1 - Infectious diseases 2018.
59. Morales G, Martínez R, López R, Sotelo A. Causas que Inciden en Automedicación con Medicamentos y plantas medicinales en la Mujeres del Reparto Primero de Mayo Territorio Mántica Berrio de la ciudad de León en los meses agosto-octubre del año 2003: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León; 2004.
60. Hooton T, Gupta K. Acute simple cystitis in women. UpToDate. 2019.
61. Cardozo L, Staskin D. Textbook of Female Urology and Urogynecology, - Two-Volume Set: CRC Press; 2017.

62. Foxman B, Chi J-W, Joes. Health behavior and urinary tract infection in college-aged women. 1990;43(4):329-37.
63. Martínez R, Matute A, Tercero F. Perfil de resistencia antimicrobiana de los agentes etiologicos aislados en pacientes con infecciones del tracto urinario ingresados en el hospital Victoria Motta, Jinotega, de enero 2009 – junio 2010: UNAN-León; 2010.

12. ANEXOS

12.1 Capacitación de “Protección de los Participantes Humanos en la Investigación”



12.3 Ficha de Recolección de Datos en cada Laboratorio

1. Fecha:

2. Nombre:

3. Sexo: M F

4. Edad:

5. Localidad: León Otra

6. Procedencia: Urbano Rural:

7. ¿Ha usado antibióticos en los últimos 7 días? Si No

8. ¿Ha estado hospitalizado en los últimos 3 meses? Si No

12.4 Clasificación del resultado según antibiótico:

Sensidisco	Sensible	Intermedio	Resistente