

# Cambios en el perfil de resistencia antimicrobiana de uropatógenos aislados de pacientes ambulatorios (2011-2021)

## Changes in the Antimicrobial Resistance Profile of Uropathogens Isolated from Outpatients (2011-2021)

Recibido: 15/02/2024

Aceptado: 08/04/2024

Publicado: 15/06/2024

Rosario Morales Espinosa<sup>1</sup>, Ana María Olivares Luna<sup>2</sup>,  
Iván Filiberto Contreras Hernández<sup>3</sup>, Addy Bensibet Durán Ángeles<sup>4</sup>,  
Claudia Valencia Gómez<sup>5</sup> y Alberto González Pedraza Avilés<sup>6</sup>

- 1 Jefa del Laboratorio de Genómica Bacteriana del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la UNAM. <https://orcid.org/0000-0003-2110-4397>. marosari@unam.mx.
- 2 Adscrita al módulo gerontológico CMF Dr. Ignacio Chávez, ISSSTE. <https://orcid.org/0000-0001-6705-7720>. otenco8@gmail.com.
- 3 Médico familiar adscrito a la Unidad de Medicina Familiar No. 75, Estado de México, Instituto Mexicano Seguro Social (IMSS). <https://orcid.org/0000-0003-0190-061X>. drivancondez@gmail.com.
- 4 Médico adscrito al Instituto Nacional de las Personas Adultas Mayores (INAPAM), Secretaría del Bienestar. <https://orcid.org/0000-0001-7359-3802>. dra.addyduran@gmail.com.
- 5 Jefa del Laboratorio de Análisis clínicos CMF Dr. Ignacio Chávez, ISSSTE. <https://orcid.org/0000-0003-3115-5710>. chemical\_val@hotmail.com.
- 6 Investigador adscrito al Laboratorio de Genómica Bacteriana del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la UNAM. <https://orcid.org/0000-0003-4821-3651>. albemari@unam.mx.

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.8458>

### Open Access



## Resumen

**Introducción:** En las últimas décadas se ha documentado un incremento importante en la resistencia a los antimicrobianos de las cepas bacterianas aisladas de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad, así como de hospital. El objetivo consistió en determinar los cambios en la resistencia antimicrobiana de bacterias Gram negativas aisladas de infecciones de vías urinarias bajas adquiridas en la comunidad. **Métodos:** Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo. Se revisaron los expedientes clínicos de cultivo de orina positivo y resultados de antibiograma de 534 pacientes con diagnóstico de infección del tracto urinario bajo que acudieron a consulta a la Clínica de Medicina Familiar "Dr. Ignacio Chávez", durante un periodo de 10 años (96 correspondieron a los años 2011-2014, 150 a 2015-2018 y 288 a 2019-2021). Se clasificó la resistencia antimicrobiana con base en los criterios de Magiorakos AP et al, para Enterobacteriaceae. Se analizaron los resultados utilizando Chi cuadrada de independencia o prueba de Fisher. Valor de significancia 0,05. Programa estadístico SPSS versión 26. **Resultados:** Se observaron cambios significativos en la resistencia a beta-lactámicos, principalmente con piperacilina-tazobactam ( $p=0,022$ ), ticarcilina-ácido clavulánico ( $p=0,018$ ), cefuroxima ( $p=0,034$ ), cefazolina ( $p=0,008$ ) y cefotaxima ( $p=0,020$ ). Se presentó un aumento en el porcentaje de las cepas multidrogoresistentes, sin diferencias significativas. **Conclusión:** El mayor uso de antibióticos beta-lactámicos para el tratamiento de infecciones urinarias bajas no complicadas contribuyó al aumento paulatino de la resistencia a este tipo de antimicrobianos, ejerciendo presión selectiva sobre las bacterias implicadas. Se registró un aumento de cepas MDR en pacientes ambulatorios con ITU.

**Palabras clave:** infección tracto urinario bajo, resistencia antimicrobiana, antimicrobianos beta-lactámicos, bacterias Gram negativas.

## Abstract

**Introduction:** In the last decades it has been documented an important increase in antimicrobial resistance of bacterial strains isolated from urinary tract infections acquired in the community, as well as the hospital. The objective was to determine changes in antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from lower urinary tract infections acquired in the community. **Methods:** Descriptive, cross-sectional, retrospective study. Medical files were revised from 534 patients diagnosed with lower urinary tract infection, positive urine culture, antibiogram results, that attended to consultations at Clínica de Medicina Familiar "Dr. Ignacio Chávez", for a period of 10 years (96 corresponded to 2011-2014, 150 to 2015-2018 and 288 to 2019-2021). Antimicrobial resistance was classified based on Magiorakos AP et al, for Enterobacteriaceae criteria. The results were analyzed using Chi-square test of independence or Fisher's exact test. Significance level 0.05. Statistical Program SPSS 26 version. **Results:** Significant changes were observed in beta-lactam. Mainly with piperacillin-tazobactam ( $p=0.022$ ), ticarcillin-clavulanic acid ( $p=0.018$ ), cefuroxime ( $p=0.034$ ), cefazolin ( $p=0.008$ ) and with cefotaxime ( $p=0.020$ ). An increase was presented in the percentage of multidrug-resistant strains, no significant difference. **Conclusion:** The increased use of antibiotics beta-lactam in lower tract non-complicated urinary infections, contributed in the gradual resistance increase to this type of antimicrobial, selectively pressuring up on the implicated bacteria. An increase in MDR strains was registered in outpatients with UTI.

**Keywords:** Lower Urinary Tract Infection, Antimicrobial Resistance, Beta-lactam Antimicrobial, Gram-negative Bacteria.

## Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las patologías infecciosas más frecuentes tanto en la comunidad como en el ámbito hospitalario, representando uno de los principales motivos de consulta en atención primaria a la salud. Los microorganismos mayormente involucrados incluyen bacterias Gram negativas de la familia Enterobacteriaceae, principalmente de los géneros *Escherichia*, *Klebsiella* y *Proteus*. Para el manejo de estas infecciones, la Guía de Práctica Clínica institucional considera a la nitrofurantoina como la primera elección. Las fluoroquinolonas y los beta-lactámicos se recomiendan como alternativas (1).

En las últimas décadas, se ha documentado un aumento importante de cepas multirresistentes aisladas de ITU en pacientes ambulatorios y hospitalizados (2, 3). Es probable que el manejo empírico inicial de estas infecciones, principalmente en el primer nivel de atención médica, contribuya a este incremento. Los cambios en la incidencia y prevalencia de clonas Multi-Drogo-Resistentes (MDR) en la comunidad dificultan el tratamiento de las infecciones y requiere, en algunos casos, otro tipo de terapias debido a la falta de opciones orales (4).

Diversos autores han documentado los cambios en la resistencia antimicrobiana de las bacterias aisladas de ITU. Arana D. *et al.* (2) reportan que la prevalencia de ITU de bacterias MDR, tanto de *Escherichia coli* como de *Klebsiella pneumoniae*, aumentaron significativamente en un periodo de doce años, tanto en pacientes hospitalizados como en ambulatorios. Por su parte, Maygar A *et al.* (5) en un estudio retrospectivo de 13 años, reportaron incremento de 8 a 14% en la frecuencia de bacterias MDR, con diferencia estadística significativa.

Otro factor involucrado en los cambios en la resistencia de las bacterias MDR aisladas de orina de pacientes ambulatorios es la presencia de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), así como de genes de resistencia a aminoglucósidos y quinolonas (2). El uso inadecuado de los antimicrobianos y su sobre exposición genera la presencia de una presión selectiva que favorece la sobrevivencia de las cepas mejor adaptadas.

El tratamiento empírico de las ITU requiere la vigilancia en la localidad y en el tiempo, de los patrones de resistencia antimicrobiana de los principales uropatógenos. Esta acción permitiría fundamentar las decisiones terapéuticas en la consulta médica, incidir en la revisión y actualización de las Guías de la Práctica Clínica, evaluar el impacto de las intervenciones terapéuticas e implementar medidas preventivas para contener el surgimiento de cepas MDR que agraven este problema en el mundo (6). El objetivo del presente estudio consiste en determinar los cambios en la resistencia antimicrobiana de bacterias Gram negativas (durante los últimos 10 años), aisladas de infecciones de vías urinarias bajas adquiridas en la comunidad.

Además, se presenta el contexto y la relevancia del tema de investigación. Se incluye una revisión de la literatura científica existente para establecer el estado actual del conocimiento sobre el tema. También se plantea el objetivo y se establecen las hipótesis o preguntas de investigación que se abordan en el estudio.

## Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, se revisaron 534 expedientes de pacientes con diagnóstico de infección del tracto urinario bajo, cultivo de orina positivo y resultado de antibiograma. Se consideró un periodo comprendido entre enero de 2011 y octubre de 2021. Los expedientes correspondieron a pacientes derecho habientes de la Clínica de Medicina Familiar (CMF) "Dr. Ignacio Chávez" del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). El periodo de análisis se dividió en tres subperiodos: enero de 2011 a diciembre de 2014, enero de 2015 a diciembre de 2018 y enero de 2019 a octubre de 2021.

Durante todo el periodo del estudio, el primer aislamiento e identificación de las bacterias se hizo en el Laboratorio de Bacteriología de la CMF. Para el aislamiento bacteriano se utilizaron los medios de agar sangre, agar Mc Conkey y agar CLED (todos de Becton-Dickinson). La identificación de especies bacterianas y la determinación de la susceptibilidad antimicrobiana se realizó con el sistema Phoenix 100 de Becton Dickinson. La sensibilidad y la resistencia a los diferentes antimicrobianos probados se asignó con base en los parámetros establecidos por CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (7). Se probaron 19 antimicrobianos, divididos en 9 categorías, que se presentan a continuación (tabla 1).

**Tabla 1.** Descripción de los antimicrobianos utilizados (abreviaturas según WHONET)

Categoría	Antibiótico	Iniciales
Aminoglucósidos	Amikacina	AMK
	Gentamicina	GEN
Carbapenems	Imepenem	IPM
	Meropenem	MEM
	Ertapenem	ETP
Penicilina antipseudomonal + inhibidor de beta lactamasa	Piperacilina tazobactam	TZP
	Ticarcilina ácido clavulánico	TIC
Cefalosporinas de 1ª y 2ª generación de espectro no extendido	Cefazolina	CFZ
	Cefuroxima	CXM

Categoría	Antibiótico	Iniciales
Penicilinas + penicilinas con inhibidores de beta lactamasa	Ampicilina	AMP
	Ampicilina + sulbactam	SAM
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	CIP
	Levofloxacino	LVX
Cefalosporinas de 3 <sup>a</sup> y 4 <sup>a</sup> generación de espectro extendido	Cefotaxima	CTX
	Cefepime	FEP
	Ceftriazona	CRO
	Ceftaxidina	CAZ
Inhibidores de folatos	Trimetoprim-sulfametoxazol	SXT
Glicinas	Tigeciclina	TGC

Fuente: Elaboración propia.

Se clasificó el grado de resistencia de las bacterias con base en los criterios de Magiorakos AP *et al.* (8), para Enterobacteriaceae, quienes las dividen en multi-drogo-resistente (MDR), extensivo-drogo-resistente (EDR) y pan-drogo-resistente (PDR). Sólo se hizo una modificación en las categorías antimicrobianas: se unieron la ampicilina y la ampicilina-sulbactam en una sola categoría. En esta clasificación, los autores solo toman en cuenta la resistencia adquirida a antimicrobianos, no consideran la intrínseca. Con base en lo anterior, la MDR es la resistencia adquirida a al menos un agente en tres o más categorías antimicrobianas. EDR se define como la resistencia a al menos un agente de la mayoría de las categorías, a excepción de dos o una categoría de antimicrobiano (es decir, los aislados bacterianos siguen siendo susceptibles a una o dos categorías de antibióticos) y PDR es la resistencia a todos los agentes en todas las categorías.

Se utilizó estadística descriptiva para determinar la frecuencia de resistencias. Para asociar los resultados de susceptibilidad con los periodos de tiempo estudiados se utilizó Chi cuadrada de independencia o prueba exacta de Fisher, cuando fue necesario. Se determinó un valor de significancia de 0,05. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 26.

El proyecto se sometió a aprobación por parte del Comité de Investigación y Ética de la Clínica y recibió el número de registro 636.2018 de la Comisión de Ética Institucional.

Por tratarse de un estudio retrospectivo, con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación vigente en México, no fue necesario el consentimiento informado.

## Resultados

Se incluyeron 534 expedientes que contenían resultados de cultivos de orina positivos con su respectivo antibiograma. De estos, 96 correspondieron al periodo 2011-2014, 150 a 2015-2018 y 288 a 2019-2021. El microorganismo más frecuente fue *Escherichia coli* (84,4%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (7,7%). Los resultados de la frecuencia de microorganismos aislados se presentan a continuación (tabla 2).

**Tabla 2.** Número y porcentaje de géneros bacterianos identificados por periodo de tiempo analizado y en total

Género/año	2011-2014		2015-2018		2019-2021		Total	
	Número	%	Número	%	Número	%	Número	%
<i>Escherichia coli</i>	84	87,5%	128	85,3%	239	83,0%	451	84,4%
<i>Enterobacter spp</i>	2	2,1%	6	4,0%	8	2,8%	16	2,9%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	6,3%	10	6,7%	25	8,7%	41	7,7%
<i>Pseudomonas spp</i>	2	2,1%	0	0%	1	0,3%	3	0,6%
<i>Serratia spp</i>	2	2,1%	0	0%	1	0,3%	3	0,6%
<i>Proteus spp</i>	0	0%	4	2,7%	7	2,4%	11	2,1%
<i>Citrobacter spp</i>	0	0%	2	1,3%	7	2,4%	9	1,7%
Total	96	100%	150	100%	288	100%	534	100%

Fuente: Elaboración propia.

Con respecto a los resultados en los cambios de resistencia a los diferentes antimicrobianos en los periodos de tiempo analizados, se obtuvo lo siguiente: para los beta lactámicos hubo un aumento en las frecuencia con significancia con dos de las penicilinas con inhibidores de beta-lactamasa (piperacilina-tazobactam ( $p=0,022$ ) y ticarcilina-ácido clavulánico ( $p= 0,018$ )), también se incrementó la frecuencia de resistencia con las dos cefalosporinas de segunda generación de espectro no extendido (cefuroxima;  $p= 0,034$ ) y cefazolina;  $p= 0,008$ ); además, se presentó aumento en la frecuencia de cepas resistentes con una cefalosporina de tercera generación de amplio espectro (cefotaxima;  $p=0,020$ ). Adicionalmente, hubo aumento en las resistencias con ampicilina-sulbactam, con cefepime y con ceftriaxona, pero sin diferencia significativa en cada uno de los antimicrobianos en los tres periodos analizados. Esta misma condición se presentó en los carbapenemasas (ertapenem e imepenem). En la siguiente tabla (tabla 3) se presentan los resultados con los cambios en la resistencia de los trece beta-lactámicos probados.

**Tabla 3.** Cambios en los porcentajes de resistencia de los antimicrobianos Beta – lactámicos, con base en los periodos de tiempo analizados

Años/ antimicrobiano	2011-2014		2015-2018		2019-2021		% Total		Valor de significancia*
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Ampicilina	88	75,0%	114	76,0%	287	74,2%	489	74,6%	0,950
Ampicilina- Sulbactam	76	50,0%	134	53,7%	287	63,1%	497	60,2%	0,149
Piperacilina- tazobactam	74	2,7%	120	8,3%	287	17,1%	481	14,3%	0,022
Ticarcilina- ácido clavulánico	72	5,6%	42	33,3%	-**	---	114	15,5%	0,018
Cefuroxima	68	23,5%	46	39,1%	283	47,0%	397	42,0%	0,034
Cefazolina	78	35,9%	116	25,9%	283	47,0%	477	42,6%	0,008
Cefepime	86	27,9%	146	26,0%	288	35,1%	520	32,7%	0,264
Cefotaxima	78	20,5%	56	32,1%	281	33,2%	415	28,5%	0,020
Ceftriaxona	90	22,2%	134	29,9%	287	35,2%	511	32,8%	0,914
Ceftaxidima	74	24,3%	108	25,4%	20	10,0%	202	23,6%	0,564
Ertapenem	12	0%	102	2,0%	286	4,5%	400	4,1%	0,607
Imepenem	80	2,5%	106	1,9%	287	3,8%	473	3,4%	0,731
Meropenem	88	4,5%	148	1,4%	287	4,5%	523	4,0%	0,447

\*Prueba chi cuadrada de independencia \*\*No se encontraron resultados en ese periodo

Fuente: Elaboración propia.

En lo referente al análisis de los cambios en la resistencia a los antimicrobianos beta-lactámicos, de las dos especies bacterianas identificadas más frecuentemente se consideró únicamente los que presentaron diferencias significativas. Para *Escherichia coli* se presentaron aumentos en los porcentajes de resistencia con significancia a cefotaxima ( $p=0,000$ ), cefuroxima ( $p=0,040$ ), ticarcilina-ácido clavulánico ( $p=0,045$ ) y piperacilina-tazobactam ( $p=0,023$ ), mientras que para *Klebsiella pneumoniae* se obtuvo aumentos significativos con cefazolina ( $p=0,015$ ), piperacilina-tazobactam ( $p=0,040$ ), cefuroxima ( $p=0,040$ ) y con ticarcilina-ácido clavulánico ( $p=0,042$ ). Para todos los antimicrobianos, el aumento en los porcentajes de resistencia fue progresivo en los periodos analizados, con excepción de la ticarcilina-ácido clavulánico para *Klebsiella pneumoniae* y cefotaxima para *Escherichia coli*, en ambos casos se observó el porcentaje más alto de resistencia durante el periodo 2015-2018.

En relación con los cambios en la resistencia de otras categorías de antimicrobianos, los resultados se muestran en la tabla 4. No hubo cambios significativos en la resistencia para ninguno de los antimicrobianos analizados; por el contrario, para el trimetoprim-sulfametoxazol se presentó disminución en los porcentajes de resistencia en los periodos 2011 a 2014 y 2015 a 2018, disminuyendo 15 puntos, pero se mantuvo prácticamente igual entre 2015-2018 y 2019-2021, sin presentar significancia. Las fluoroquinolonas mantuvieron porcentajes por arriba del 50% en todos los periodos.

**Tabla 4.** Cambios en los porcentajes de resistencia de los antimicrobianos no Beta – lactámicos, con base en los periodos de tiempo analizados

Años/ antimicrobiano	2011-2014		2015-2018		2019-2021		% Total		Valor de significancia*
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Amikacina	92	0%	144	1,4%	288	0%	524	0,2%	0,098
Gentamicina	92	23,9%	142	22,5%	287	24,4%	521	24,0%	0,948
Trimetoprim-sulfametoxazol	88	61,4%	142	46,5%	288	46,9%	518	48,4%	0,189
Ciprofloxacino	88	56,8%	144	54,2%	288	60,8%	520	59,2%	0,563
Levofloxacino	72	58,3%	122	52,5%	287	58,0%	481	57,8%	0,652
Tigeciclina	12	0,0%	82	7,3%	285	4,6%	379	4,8%	0,637

\*Prueba chi cuadrada de independencia

Fuente: Elaboración propia.

Respecto a la frecuencia de cepas MDR, con base en la clasificación de Magiorakos AP *et al.* 8, los resultados se exponen en la tabla 5. Se presentó aumento en el porcentaje de cepas MDR y EDR; sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los periodos analizados.

**Tabla 5.** Cambios en la resistencia antimicrobiana con base en las categorías de antimicrobianos en el periodo de tiempo analizado

Clasificación/ Periodo	2011-2014		2015-2018		2019-2021		Valor de p*
	Número de cepas	%	Número de cepas	%	Número de cepas	%	
Totalmente sensible	14	14,9%	26	17,3%	38	13,2%	0,199

Clasificación/ Periodo	2011-2014		2015-2018		2019-2021		Valor de p*
	Número de cepas	%	Número de cepas	%	Número de cepas	%	
Moderadamente resistente	34	36,2%	48	32,0%	85	29,5%	0,199
Multi drogo resistente	44	46,8%	74	49,3%	146	50,7%	
Extensivo drogo resistente	2	2,1%	2	1,3%	19	6,6%	
Número total	94		150		288	410	

\*Prueba chi cuadrada de independencia

Fuente: Elaboración propia.

Al efectuar el análisis estadístico por especies bacterianas considerando solo las cepas MDR: para *Escherichia coli* no se presentaron diferencias significativas entre los tres periodos analizados ( $p=0,886$ ), los porcentajes fueron de 51,2%, 50,0% y 45,2%, respectivamente. No obstante, para *Klebsiella pneumoniae* sí hubo diferencias significativas ( $p=0,016$ ) entre los tres subperiodos analizados, observándose un aumento en el porcentaje de cepas MDR de 10%, 40% y 92%, con relación a cada periodo.

En lo referente a la frecuencia de los antimicrobianos indicados por el médico familiar para tratar las ITU en el primer nivel de atención médica, durante los periodos estudiados, los resultados se muestran en la tabla 6. Como se puede observar, se presentó un incremento en los porcentajes de los beta-lactámicos entre los tres periodos analizados (13%, 22% y 26,9%, respectivamente). Mientras que para la combinación de trimetoprim con sulfametoxazol se obtuvo una disminución en la frecuencia de su uso (19,6%, 10,9% y 8,0%, respectivamente).

**Tabla 6.** Porcentaje de uso de los antimicrobianos en los periodos analizados

Grupo	Antimicrobianos	2011-2014	2015-2018	2019-2021
Beta-lactámicos	Penicilinas	13,0%	22,0%	26,9%
	Cefalosporinas			
Sulfonamidasdia- minopirimidinas	Trimetoprim- sulfametoxazol	19,6%	10,9%	8,0%
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	36,0%	26,8%	22,9%
	Levofloxacino			



Grupo	Antimicrobianos	2011-2014	2015-2018	2019-2021
Aminoglucósidos	Amikacina Gentamicina	12,2%	14,9%	5,7%
Nitrofuranos	Nitrofurantoina	19,2%	18,3%	18,7%
Fosfonopéptidos	Fosfomicina	0%	7,1%	17,6%

Fuente: Elaboración propia.

## Discusión y conclusiones

El aumento de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos es causa de preocupación mundial, ya que es un problema de salud pública. Las infecciones causadas por microorganismos MDR con frecuencia no responden a una terapia empírica adecuada y a menudo tienden a la cronicidad, volviéndose infecciones recurrentes. Para las ITU, The Infection Diseases Society of America (IDSA) recomienda que se utilicen trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol), nitrofurantoina, fosfomicina o pivmecilinam si las tasas de resistencia local de los uropatógenos que causan ITU no complicadas no superan el 20% o si se reconocen como susceptibles a estas drogas, dejando a las fluoroquinolonas o los betalactámicos como alternativas (9). Por esta razón, el conocimiento de los datos regionales de susceptibilidad (antibiogramas) de los patógenos asociados a ITU es muy importante para implementar de manera empírica los antimicrobianos apropiados en el tratamiento de ITU adquiridas en la comunidad (10). Infortunadamente, las cepas de *Escherichia coli* (el patógeno más frecuente asociado a este tipo de infección) y de otras especies bacterianas se vuelven cada vez más resistentes a la gran mayoría de los antimicrobianos. El intercambio de material genético, entre ellos genes de resistencia a antimicrobianos, y el estrés ejercido por los antibióticos contribuyen a aumentar la resistencia bacteriana registrada en todas las regiones del mundo.

En el presente trabajo se analizaron los cambios en la resistencia a los antimicrobianos de los uropatógenos más frecuentes durante un periodo de 10 años. Las cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* presentaron diferencias significativas en cinco de los beta-lactámicos probados, incluidos dos con inhibidores de beta-lactamasas. La resistencia de betalactámicos con inhibidores de betalactamasa probablemente se deba a la presencia de enzimas AmpC, que son serin-betalactamasas pertenecientes al grupo uno de la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros, presentes de forma natural en diversas enterobacterias y en bacilos gramnegativos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* (11). Estas enzimas son capaces de resistir la inhibición por ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Fasugba O *et al.* (12), en un estudio retrospectivo en Australia realizado entre 2009 y 2013, con pacientes de la comunidad y de hospital, reportaron aumento en la resistencia de *Escherichia coli* a amoxicilina-clavulonato, a piperacilina-tazobactam y a ceftriaxona. Al igual que este estudio, no reportan cambios en otra clase de antimicrobianos como el trimetoprim-

sulfametoxazol, la gentamicina o las fluoroquinolonas. Caskurlu H *et al.* (13), en otro estudio retrospectivo en Turquía entre 2014 y 2018, con pacientes de consulta externa de un hospital, identificaron cambios significativos en la resistencia de *Escherichia coli* a la mayoría de los beta-lactámicos probados, incluidos ampicilina (34 a 91%), cefepime (3 al 14%) y amoxicilina-ácido clavulánico (39 al 61%), pero no reportan cambios con significancia para trimetoprim-sulfametoxazol y cefazolina. Al igual que en el presente trabajo de investigación, los autores tampoco obtuvieron cambios significativos en la resistencia en las carbapenemasas. Sin embargo, varios autores han reportado una presencia cada vez mayor de cepas portadoras de carbapenemasas, lo cual es preocupante, ya que no deja alternativa para tratar infecciones graves a nivel nosocomial (14, 15) Hamouche E *et al.* (16), al igual que estos resultados, reportaron cepas de *Escherichia coli* aisladas en la comunidad de Beirut, Líbano, entre 2005 y 2009, con resistencia antimicrobiana significativa a piperacilina-tazobactam (17,9 a 25,6%), a cefuroxima (21,9 a 26,4%) y cefotaxima (16,5 a 23,9%), aunque con porcentajes más altos de resistencia para piperacilina-tazobactam y más bajos para las cefalosporinas. Adicionalmente, para *Klebsiella pneumoniae* obtuvieron aumento en la resistencia significativa para piperacilina-tazobactam y cefotaxima, pero también con trimetoprim-sulfametoxazol y gentamicina.

En general, la frecuencia de cepas MDR en los tres periodos analizados se mantuvo constante, alrededor del 50% de las cepas presentaron este fenotipo. Aunque la frecuencia de cepas de *Klebsiella pneumoniae* MDR cambió en el último periodo analizado (2019-2021), el 92% de cepas (23/25) fueron MDR. Estos resultados muestran una frecuencia importante de cepas uropatógenas MDR que contrastan con los reportados por investigadores en otras poblaciones del mundo. Por ejemplo, Fasugba O *et al.* (12), en un estudio retrospectivo realizado en Australia, con información de cepas de *Escherichia coli* aisladas de ITU, en los cinco años de duración (2009-2013), documentan una frecuencia de 1,9% de cepas MDR y 0,2% de EDR. Arana D *et al.* (2), en un estudio en España que abarcó de 2003 a 2014, obtuvieron un aumento de cepas de *Escherichia coli* MDR de 5,8 a 8,8%, mientras que para *Klebsiella pneumoniae* el aumento fue de 2,3 a 9,3%, ambos cambios en las frecuencias con significancia. Por su parte, Maygar A *et al.* (17), reportaron un aumento en la frecuencia de cepas MDR de 8 a 14%, encontrando significativo este aumento. En reportes de frecuencias de cepas MDR en ensayos transversales, Guzmán M *et al.* (18), reportan en Venezuela, entre enero y junio de 2014, una frecuencia del 25,2% de cepas de *Escherichia coli* MDR. Mientras que Paniagua-Contreras GL *et al.* (19), en México, estudiaron 194 cepas de *Escherichia coli* uropatógena, obtenidas de comunidad, e identificaron que el 97% de las cepas fueron MDR. En Cuba, Cabrera-Rodríguez LE *et al.* (20), con cepas aisladas de UTI de pacientes de comunidad, obtuvieron porcentajes de bacterias MDR de 57,2% para *Escherichia coli* y 56,4% para *Klebsiella pneumoniae*. De lo anterior, se evidencia que la resistencia a diferentes antimicrobianos es altamente variable y la frecuencia de cepas MDR entre los diversos estudios va en aumento, lo que demanda una vigilancia estrecha y continua de este fenotipo de cepas a nivel comunitario e intrahospitalario. La exposición al antimicrobiano y la presión selectiva que ejerce sobre las poblaciones bacterianas son los factores más significativos para la selección de la resistencia. Lee DS *et al.* (21), describieron

que el aumento de la exposición a las cefalosporinas y fluoroquinolonas hizo que las bacterias fueran más resistentes a estos antimicrobianos. Se sabe que las bacterias tienen mecanismos intrínsecos de resistencia, como las bombas de eflujo o la presencia de módulos toxina-antitoxina que le permiten a la bacteria persistir en ambientes hostiles bajando su tasa de crecimiento; así como también mecanismos de resistencia adquiridos por transferencia horizontal de genes a través de elementos genéticos móviles (plásmidos, transposones, integrones, etc.), en los que poblaciones enteras de bacterias en un nicho específico se vuelven tolerantes o resistentes a diferentes antimicrobianos. Las Enterobacterias albergan plásmidos que contienen genes que confieren resistencia a casi todos los antibióticos. Estos plásmidos pueden transferirse entre bacterias de la misma especie, o incluso, a diferentes especies y géneros bacterianos, de modo que la adquisición de resistencia a nuevos antimicrobianos puede ser solo cuestión de tiempo (22, 23). Las bacterias MDR aisladas de cultivos de orina de pacientes con ITU adquirida en la comunidad a menudo se asocian con la presencia de genes que codifican para beta lactamasas de espectro extendido (BLEE), que confieren resistencia a los antimicrobianos beta-lactámicos (15). Existen numerosos trabajos que documentan la presencia de diferentes clonas de alto riesgo por reunir características específicas que contribuyen a diseminarse, estar presentes en diversas áreas geográficas, ser altamente virulentas y presentar una variedad de genes de resistencia a antimicrobianos que les confieren el genotipo de MDR (24). Varios artículos han notificado que las clonas de alto riesgo de *Escherichia coli* ST131 y *Klebsiella pneumoniae* ST258 han sido responsables del aumento en la resistencia a múltiples fármacos (24-26). ST131 es responsable de ITU, frecuentemente resistente a fluoroquinolonas y parece estar relacionada con la producción de beta-lactamasas, mientras que ST258 también es conocida por causar ITU y otras patologías; además, está asociada a la producción de carbapenemasas. En *Klebsiella pneumoniae* la clona ST11 predomina en China, es productora de carbapenemasas, hipervirulenta y se asocia a infecciones graves (27).

Por otra parte, este estudio permitió observar que a medida que aumentó la frecuencia en el uso de antimicrobianos, como tratamiento primario en la infección de vías urinarias en los pacientes que acudieron a la clínica de Medicina Familiar, se incrementó paulatinamente la resistencia (13,0%, 22,0% y 26,9%, respectivamente) en los sub-periodos estudiados, encontrando significancia en el aumento de resistencia. Como ya se hizo referencia, el uso inapropiado de los antimicrobianos, principalmente en el primer nivel de atención y su consecuente sobre exposición, genera una presión selectiva que favorece la sobrevivencia de clonas de resistencia; esto es, las cepas mejor adaptadas serán capaces de resistir a la exposición de antimicrobianos, generando un panorama poco alentador en el tratamiento de las enfermedades infecciosas bacterianas. Por el contrario, la disminución o eliminación de ciertos antimicrobianos permitirá que las bacterias no tengan necesidad de expresar su genoma de resistencia o inducirán a perderlo. En el presente estudio se tiene el mejor ejemplo, la combinación trimetoprim-sulfametoxazol dejó de ser el tratamiento elegido para las infecciones urinarias en el esquema básico de la Clínica de Medicina Familiar. A medida que

fue disminuyendo su uso en los subperiodos (19,6%, 10,9% y 8,0%, respectivamente), también disminuyó su porcentaje de resistencia (61,4%, 46,5% y 48%), principalmente entre los dos primeros subperiodos.

Es importante mencionar que una limitante que se debe considerar en este estudio, es que se restringió a una clínica de la zona del sur de la Ciudad de México, aunado además al tipo de estudio, transversal y retrospectivo, por lo que la extrapolación de los resultados puede estar condicionada. Otra limitante se presenta para los antimicrobianos fosfomicina y nitrofurantoina que no se analizaron en este estudio, debido a que no están presentes en las pruebas de susceptibilidad automatizadas elaboradas por las compañías que elaboran las tarjetas de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana a Gram negativos. Esto se debería considerar, ya que la nitrofurantoina está contemplada en el cuadro básico para tratar ITU.

El uso cada vez mayor de antibióticos beta-lactámicos para el tratamiento de infecciones urinarias bajas no complicadas contribuyó al aumento paulatino de la resistencia a este tipo de antimicrobianos, ejerciendo presión selectiva sobre las bacterias implicadas. Además, se registró un aumento de cepas MDR en pacientes ambulatorios con ITU. Esto debería ser motivo de alerta para las autoridades de salud, para tomar medidas en el uso indiscriminado de los antibióticos de amplio espectro, dejando pocas alternativas en el control de enfermedades infecciosas graves a nivel hospitalario.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses personales, ni profesionales.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Gabriela Delgado S. y al Biol. José Luis Méndez S. por su valioso aporte académico al presente trabajo.

## Referencias

1. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de la infección aguda, no complicada del tracto urinario de la mujer [Internet]. México. Secretaría de Salud. 2009.[Consultado 12 octubre 2021]: Disponible en: [http:// www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html).
2. Arana DM, Rubio M, Alós JI. Evolution of antibiotic multiresistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from urinary tract infections: A 12-year analysis (2003-2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 May;35(5):293-298. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2016.02.018.

3. Richelsen R, Smit J, Anru PL, Schønheyder HC, Nielsen H. Incidence of community-onset extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: an 11-year population-based study in Denmark. *Infect Dis (Lond)*. 2020 Aug;52(8):547-556. doi: 10.1080/23744235.2020.1763452.
4. Pitout JD. Enterobacteriaceae that produce extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and AmpC  $\beta$ -lactamases in the community: the tip of the iceberg? *Curr Pharm Des*. 2013;19(2):257-263.
5. Magyar A, Köves B, Nagy K, Dobák A, Arthanareeswaran VKA, Bálint P, et al. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens between 2004 and 2015 in a tertiary care hospital in Hungary. *J Med Microbiol*. 2017 Jun;66(6):788-797. doi: 10.1099/jmm.0.000498.
6. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action [Internet]. Ginebra: WHO; 2012 [Consultado 10 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.afro.who.int/publications/evolving-threat-antimicrobial-resistance-options-action>.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100- S23. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-third Informational supplement, PA: CLSI, 2013; 33(1): [Consultado 10 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-M100S23-susceptibility-testing-2013-no-protection.pdf>.
8. Magiorakos AP, Srinivassan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(3): 266-281. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
9. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 1;52(5): e103-120. doi: 10.1093/cid/ciq257.
10. Lee DS, Lee SJ, Choe HS. Community-Acquired Urinary Tract Infection by *Escherichia coli* in the Era of Antibiotic Resistance. *Biomed Res Int*. 2018 Sep 26; 2018:7656752. doi: 10.1155/2018/7656752.
11. Martínez Rojas D. Betalactamasas tipo AmpC: Generalidades y métodos para detección fenotípica. *Rev. Soc. Ven. Microbiol*. [Internet]. 2009 Dic [consultado 20 octubre 2021]; 29 (2): 78-83. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1315-25562009000200003&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562009000200003&lng=es).

12. Fasugba O, Das A, Mnatzaganian G, Mitchell BG, Collignon P, Gardner A. Incidence of single-drug resistant, multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Escherichia coli* urinary tract infections: an Australian laboratory-based retrospective study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2019; 16: 254-9. doi: 10.1016/j.jgar.2018.10.026.
13. Caskurlu H, Culpan M, Erol B, Turan T, Vahaboglu H, Caskurlu T. Changes in Antimicrobial Resistance of Urinary Tract Infections in Adult Patients over a 5-Year Period. *Urol Int*. 2020;104(3-4):287-292. doi: 10.1159/000504415.
14. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 13;69(Suppl 7): S565-S575. doi: 10.1093/cid/ciz830.
15. Liao W, Liu Y, Zhang W. Virulence evolution, molecular mechanisms of resistance and prevalence of ST11 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China: A review over the last 10 years. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Dec; 23:174-180. doi: 10.1016/j.jgar.2020.09.004. Epub 2020 Sep 21.
16. Hamouche E, Sarkis DK. Évolution de la sensibilité aux antibiotiques de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* dans un CHU de Beyrouth entre 2005 et 2009 [Evolution of susceptibility to antibiotics of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*, in a University Hospital Center of Beirut between 2005 and 2009]. *Pathol Biol (Paris)*. 2012 Jun;60(3): e15-20. French. doi: 10.1016/j.patbio.2011.03.011.
17. Magyar A, Köves B, Nagy K, Dobák A, Arthanareeswaran VKA, Bálint P, et al. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens between 2004 and 2015 in a tertiary care hospital in Hungary. *J Med Microbiol*. 2017 Jun;66(6):788-797. doi: 10.1099/jmm.0.000498.
18. Guzmán M, Salazar E, Cordero V, Castro A, Villanueva A, Rodolfo H, et al. Multidrug resistance and risk factors associated with community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli* in Venezuela. *Biomédica*. 2019 May 1;39(s1):96-107. English, Spanish. doi: 10.7705/biomedica.v39i2.4030.
19. Paniagua-Contreras GL, Monroy-Pérez E, Rodríguez-Moctezuma JR, Domínguez-Trejo P, Vaca-Paniagua F, Vaca S. Virulence factors, antibiotic resistance phenotypes and O-serogroups of *Escherichia coli* strains isolated from community-acquired urinary tract infection patients in Mexico. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017 Aug;50(4):478-485. doi: 10.1016/j.jmii.2015.08.005.
20. Cabrera Rodríguez LE, Díaz Rigau L, Díaz Oliva S, Carrasco Miraya A, Ortiz García G. Multirresistencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* provenientes de pacientes con infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. *Rev Cubana Med Gen Integr* [internet]. 2019 mar [consultado 13 octubre 2021]; 35(1): e814. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s0864-21252019000100006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0864-21252019000100006&lng=es).

21. Lee DS, Choe HS, Lee SJ, Bae WJ, Cho HJ, Yoon BI, *et al.* Antimicrobial susceptibility pattern and epidemiology of female urinary tract infections in South Korea, 2010-2011. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Nov;57(11):5384-93. doi: 10.1128/AAC.00065-13.
22. Mathers AJ, Peirano G, Pitout JD. The role of epidemic resistance plasmids and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28:565–91. doi: 10.1128/CMR.00116-14.
23. Harrison JW, Svec TA, “The beginning of the end of the antibiotic era? part I. the problem: abuse of the “miracle drugs”,” *Quintessence Int.* 1998; 29 (3):151-162.
24. Marí-Almirall M, Cosgaya C, Pitart C, Viñes J, Muñoz L, Campo I, Cuscó A, *et al.* MERCyCAT Study Group. Dissemination of NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* high-risk clones in Catalan healthcare institutions. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Jan 19;76(2):345-354. doi: 10.1093/jac/dkaa459.
25. Bonnin RA, Jousset AB, Chiarelli A, Emeraud C, Glaser P, Naas T, Dortet L. Emergence of New Non-Clonal Group 258 High-Risk Clones among *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae* Isolates, France. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun;26(6):1212-1220. doi: 10.3201/eid2606.191517.
26. Peirano G, Chen L, Kreiswirth BN, Pitout JDD. Emerging Antimicrobial-Resistant High-Risk *Klebsiella pneumoniae* Clones ST307 and ST147. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Sep 21;64(10): e01148-20. doi: 10.1128/AAC.01148-20.
27. Qi Y, Wei Z, Ji S, Du X, Shen P, Yu Y. ST11, the dominant clone of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Feb;66(2):307-12. doi: 10.1093/jac/dkq431.