

ARTÍCULO ORIGINAL

Perfil de sensibilidad antimicrobiana de microorganismos causantes de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad en pacientes con diabetes mellitus en Colombia

Laura Cristina Nocua-Báez¹, Jorge Alberto Cortés^{1,2}, Aura Lucía Leal^{2,3}, Gerson Fitzgerald Arias^{1,4}, María Victoria Ovalle-Guerrero⁵, Sandra Yamile Saavedra-Rojas⁵, Giancarlo Buitrago⁵, Javier Antonio Escobar-Pérez⁶, Betsy Castro-Cardozo⁶

¹ Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

² Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

³ Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Servicio de Infectología, Hospital Santa Clara E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

⁵ Grupo para el Control de la Resistencia Bacteriana en Bogotá, GREBO, Bogotá, D.C., Colombia

⁶ Laboratorio de Genética Molecular Bacteriana, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. La infección de las vías urinarias es la más frecuente en pacientes diabéticos, y es un factor determinante de la morbilidad y la mortalidad en este grupo de pacientes. El aumento de la resistencia de los microorganismos adquiridos en la comunidad a los antibióticos comúnmente utilizados para combatirla es alarmante.

Objetivo. Determinar el perfil de sensibilidad a los antibióticos de los microorganismos responsables de infecciones urinarias adquiridas en la comunidad en pacientes diabéticos atendidos en algunos hospitales de Colombia.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio descriptivo de un subgrupo de pacientes diabéticos en el marco de una investigación en adultos con infección de origen comunitario de las vías urinarias. Durante un año, se recolectaron aislamientos de *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Proteus mirabilis* en nueve hospitales de Colombia y se determinó su perfil de sensibilidad mediante métodos microbiológicos y moleculares, para establecer la presencia de betalactamasas de espectro extendido del tipo AmpC y de carbapenemasas del tipo KPC.

Resultados. Se recolectaron 68 aislamientos (58 de *E. coli*, nueve de *Klebsiella* spp. y uno de *P. mirabilis*). Cuatro (6,9 %) de los aislamientos de *E. coli* expresaron dichas betalactamasas, en dos (3,4 %) de ellos, pertenecientes al grupo filogenético B2 y al clon ST131, se detectaron las betalactamasas TEM-1 y CTM-X-15. En otros cuatro (6,9 %) aislamientos de *E. coli* se encontró el fenotipo AmpC, y en tres de ellos se produjeron las betalactamasas TEM-1 y CMY-2. Un aislamiento de *K. pneumoniae* expresó la carbapenemasa KPC-3.

Conclusión. Se confirmó la presencia de cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas en microorganismos responsables de infección urinaria adquirida en la comunidad en pacientes diabéticos.

Palabras clave: pielonefritis; cistitis; diabetes mellitus; Enterobacteriaceae; betalactamasa.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3348>

Antimicrobial susceptibility profile in urinary pathogens causing community-acquired infections in diabetic patients in Colombia

Introduction: Urinary tract infection is the most common pathology in diabetic patients, and an important determinant of morbidity and mortality among them. The increasing resistance of uropathogens acquired in the community to commonly used antibiotics is alarming.

Contribución de los autores:

Jorge Alberto Cortés, Aura Lucía Leal, Gerson Fitzgerald Arias, Giancarlo Buitrago, Javier Antonio Escobar-Pérez y Betsy Castro-Cardozo: concepción y diseño del estudio

Jorge Alberto Cortés, Aura Lucía Leal, Gerson Fitzgerald Arias y María Victoria Ovalle-Guerrero: recolección de la información clínica
Sandra Yamile Saavedra-Rojas, Javier Antonio Escobar-Pérez y Betsy Castro-Cardozo: ensayos con técnicas moleculares

Laura Cristina Nocua-Báez, Jorge Alberto Cortés y Giancarlo Buitrago: análisis de datos

Aura Lucía Leal y Javier Antonio Escobar-Pérez: reactivos y herramientas de análisis

Laura Cristina Nocua-Báez y Jorge Alberto Cortés: escritura del manuscrito

Objective: To identify the profile of antibiotic susceptibility of uropathogens responsible for community-acquired infections among diabetic patients in hospitals in Colombia.

Materials and methods: We conducted a descriptive study in a subgroup of diabetic patients in the framework of a larger study in adults with urinary tract infection acquired in the community. Over one year, we collected *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. and *Proteus mirabilis* isolates from nine hospitals in Colombia. Their susceptibility profile was determined using microbiological and molecular methods to establish the presence of extended-spectrum AmpC betalactamases and KPC carbapenemases.

Results: We collected 68 isolates (58 *E. coli*, nine *Klebsiella* spp. and one *Proteus mirabilis*). Four (6.9%) of the *E. coli* isolates expressed extended spectrum betalactamases, two (3.4%) of them belonged to the phylogenetic group B2 and to ST131 clone and expressed the TEM-1 and CTM-X-15 betalactamases. The AmpC phenotype was found in four (6.9%) of the *E. coli* isolates, three of which produced TEM-1 and CMY-2 betalactamases. One *K. pneumoniae* isolate expressed the KPC-3 carbapenemase.

Conclusion: The presence of extended spectrum betalactamases and carbapenemases in uropathogens responsible for community-acquired infection was confirmed in diabetic patients.

Key words: Pyelonephritis; cistitis; diabetes mellitus; Enterobacteriaceae; betalactamases.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3348>

La infección urinaria es la más frecuente en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus (1) y, hasta en 24 % de ellos, es posible detectar infecciones asintomáticas (2,3). La diabetes mellitus es un factor definitorio de las infecciones complicadas de las vías urinarias, con características como una mayor dificultad para el éxito de los tratamientos y, por ende, la necesidad de tratamientos prolongados, así como una mayor frecuencia de microorganismos resistentes (4), entre ellos, las enterobacterias positivas para betalactamasas de espectro extendido y productoras de carbapenemasas, así como bacterias resistentes a fluoroquinolonas (5).

La diabetes mellitus es un factor de riesgo importante para las complicaciones inusuales de las infecciones urinarias, como la cistitis enfisematosa, los abscesos renales, la necrosis papilar renal, la pielonefritis xantogranulomatosa y la enfisematosa, una condición con una mortalidad mayor de 40 % (6).

Los resultados de los exámenes microbiológicos evidencian que el microorganismo más común en pacientes diabéticos con infección urinaria es *Escherichia coli*, con 64 % (1), una frecuencia menor a la de la población general, en tanto que las infecciones causadas por *Klebsiella pneumoniae* son más comunes en los pacientes diabéticos que en la población general. Otros microorganismos involucrados son *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. y estafilococos negativos para coagulasa. Los pacientes con diabetes mellitus presentan

con mayor frecuencia infecciones de las vías urinarias causadas por bacterias inusuales, como *Acinetobacter* spp. y estreptococos del grupo B (6); además, dicha enfermedad es uno de los factores de riesgo principales para infecciones urinarias de origen fúngico, especialmente las causadas por *Candida* spp. (7).

Dada la gran morbilidad de dichas infecciones en los pacientes diabéticos, y las eventuales complicaciones que implican una mortalidad considerable, es necesario conocer el perfil de sensibilidad a los antimicrobianos para su manejo apropiado. En Colombia, sin embargo, la información sobre este grupo especial de pacientes es escasa y, por ello, el objetivo de este estudio fue determinar y caracterizar molecularmente los perfiles de sensibilidad a los agentes antimicrobianos comúnmente utilizados en el manejo de las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad por pacientes diabéticos que consultaron en los servicios de urgencias de algunos hospitales de tercer nivel de atención de Colombia.

Materiales y métodos

Pacientes

En este estudio se analizó el subgrupo de pacientes diabéticos del proyecto de Leal, et al., hecho en pacientes adultos (8). Se trató de un estudio descriptivo a lo largo de 12 meses en nueve hospitales generales de tercer nivel de complejidad (dos públicos y siete privados) en tres ciudades de Colombia y en pacientes con infección de las vías urinarias adquirida en la comunidad, la mayoría de ellos admitidos por el servicio de urgencias.

Todos los pacientes incluidos en el estudio inicial eran adultos y para el presente análisis se seleccionaron todos los pacientes diabéticos con diagnóstico

Correspondencia:

Jorge Alberto Cortés, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Carrera 30 N° 45-03, oficina 510, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 316 5000, extensión 15011
jacortesl@unal.edu.co

Recibido: 06/05/16; aceptado: 28/10/16

de infección urinaria adquirida en la comunidad en el momento de ingreso. La condición objeto del análisis se definió como la de aquellos pacientes cuyos síntomas hubieran iniciado, por lo menos, 48 horas antes de su ingreso al hospital, que no usaran sonda vesical permanente, no tuvieran antecedentes de procedimientos quirúrgicos de las vías urinarias en la semana previa, ni hospitalizaciones en los siete días anteriores. Como caso nuevo, se consideró la aparición de infección urinaria después de, por lo menos, un mes a partir del alta hospitalaria previa.

Los pacientes con diabetes mellitus incluidos en el estudio fueron aquellos que requirieron manejo hospitalario por orden médica, en cuyo aislamiento microbiológico se encontraron las enterobacterias *E. coli*, *Klebsiella* spp. o *P. mirabilis*.

Determinación de microorganismos y métodos microbiológicos

Con base en los diagnósticos de ingreso y el resultado de los aislamientos microbiológicos en cada uno de los hospitales, se hizo una búsqueda activa de los pacientes. La información se obtuvo de manera directa o a partir de sus historias clínicas y se registró en un formato que incluía las variables de edad, sexo, enfermedades concomitantes, presencia previa de infección urinaria (uno o más episodios en los últimos tres meses), así como de síntomas, y antecedentes quirúrgicos, uso previo de antibióticos (en los últimos tres meses), y tipo y duración del tratamiento.

Todos los aislamientos de *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *P. mirabilis* obtenidos de los urocultivos fueron enviados al Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, para confirmar mediante el método automatizado (BD Phoenix™, Estados Unidos) su identificación y sensibilidad a amoxicilina-ácido clavulánico, amikacina, cefepima, cefazolina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacina, gentamicina, ertapenem, meropenem, imipenem, piperacilina-tazobactam, trimetoprim-sulfametoxazol y ceftioxitina.

Se determinó la sensibilidad a ampicilina-sulbactam mediante difusión en agar y el gradiente de Etest™ (bioMérieux, Francia). Se utilizó el método de doble disco para confirmar la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), y, la prueba de Hodge, para la revalidación de la producción de carbapenemasas.

Como control de calidad de las pruebas de sensibilidad, se utilizaron las cepas de ATCC 25922 de

E. coli, ATCC 27853 de *Pseudomonas aeruginosa* y ATCC 700603 de *K. pneumoniae*. Las pruebas de sensibilidad se hicieron según las recomendaciones de los fabricantes de los paneles (BD Phoenix™, Estados Unidos) y la interpretación de la concentración inhibitoria mínima se hizo siguiendo los estándares del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), 2014 (9).

Para evaluar la presencia de los genes *blaTEM*, *blaSHV* y *blaCTX-M*, se empleó el método de PCR múltiple en los aislamientos productores de BLEE (10), y los aislamientos positivos para CTX-M se sometieron a una amplificación adicional para la detección de los grupos 1, 2, 8, 9 y 25 (11). Se utilizaron los siguientes iniciadores para la detección de betalactamasas AmpC de plásmidos en los aislamientos con fenotipo AmpC: MOX, CIT, DHA, ACC, EBC y FOX (12); y la presencia de los genes que codifican para carbapenemasas en los aislamientos con resistencia a carbapenémicos se detectó mediante PCR en los genes *blaKPC*, *blaIMP*, *blaVIM* (13) y *blaNDM* (14). Los productos de amplificación obtenidos fueron secuenciados y analizados con el programa BLAST.

El grupo filogenético (A, B1, B2 o D) se determinó mediante la amplificación de los genes *chuA*, *yjaA* y *TspE4* en los aislamientos de *E. coli* productores de CTX-M-15, utilizando los iniciadores descritos por Clermont, *et al.* (15). Se seleccionaron los siguientes factores de virulencia para su detección: FimG/H, papC, usp, SfaD/sfaE, hly y cnf. La relación genética de los aislamientos de *E. coli* con el clon ST131 se determinó siguiendo la metodología publicada por Dhanji, *et al.*, (16) y se confirmó por secuenciación directa de los productos de amplificación.

La relación genética de los aislamientos de *K. pneumoniae* productores de KPC, CTX-M y SHV, se estableció mediante la amplificación de secuencias intergénicas de consenso repetitivas de enterobacterias (*Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus-PCR*, ERIC-PCR) y las de *E. coli* productores de enzimas CTX-M, SHV y AmpC plasmídicas se hizo mediante la amplificación de secuencias repetidas (*Repeated Element Sequence-based-PCR*, rep-PCR) (17).

Los patrones electroforéticos obtenidos se analizaron con el programa *Fingerprinting II* (Bio-Rad), y, para el análisis de agrupamientos, se usó el algoritmo UPGMA (*Unweighted Pair-Group Method with Arithmetic Averages*), con 1 % de optimización y de tolerancia; los aislamientos con más de 85 % de similitud se consideraron del mismo genotipo.

En cuanto a la determinación de la resistencia a quinolonas, sulfonamidas y tetraciclinas, se utilizó la PCR para detectar la presencia de los genes *qnrA*, *qnrB* y *qnrS*; *sul1*, *sul2* y *sul3*, y *tetA*, *tetB* y *tetC*, respectivamente.

Análisis estadístico

Se describieron las variables clínicas y microbiológicas; estas últimas se interpretaron como la proporción de aislamientos sensibles, intermedios o resistentes de acuerdo con las normas del CLSI de 2014. Los resultados se reportaron en valores absolutos y medidas de tendencia central.

Consideraciones éticas

Las nueve instituciones participantes aprobaron el protocolo de investigación. La confidencialidad de los pacientes se garantizó. No se requirió el consentimiento informado, ya que no hubo intervenciones, lo cual fue autorizado por todos los comités de investigación, con excepción del de la Clínica Universitaria Colombia, donde se obtuvo el consentimiento de todos los pacientes incluidos.

Resultados

Características de los pacientes

Se recolectaron 68 aislamientos de pacientes diabéticos, de los cuales 51 (75 %) eran mayores de 50 años, 11 (19 %) eran hombres y 57 (81 %) mujeres. El síntoma más común fue la disuria,

informada por 41 (60,3 %) de los pacientes, seguido por la polaquiuria en 26 (38,2 %) casos. Los cambios macroscópicos de la orina referidos por los pacientes fueron: turbidez en 18 (26,5 %), fetidez en 14 (20,6 %), y hematuria en nueve (11,8 %).

La muestra se recolectó por micción espontánea en 40 (58,9 %) de los pacientes, con sonda vesical en 18 (26,5 %) y con cateterismo intermitente en nueve (13,2 %); 18 (26,5 %) pacientes refirieron, al menos, un episodio previo de infección urinaria en los tres meses anteriores, 12 (17,7 %) habían tenido un episodio, siete (10,9 %) dos, y dos (3 %), tres episodios.

El uso de antibióticos en los tres meses anteriores fue referido por 14 (20,6 %) pacientes. Se encontró que los pacientes usaban una amplia variedad de agentes antimicrobianos: cuatro (5,9 %) informaron el uso previo de una cefalosporina de primera generación y cuatro (5,9 %) de ciprofloxacina; los demás refirieron el uso de algún agente antimicrobiano diferente, como ceftriaxona, ampicilina-sulbactam, nitrofurantoína o gentamicina.

Sensibilidad antimicrobiana

La sensibilidad a los antibióticos de los aislamientos de *E. coli* y *Klebsiella* spp. se presenta en el cuadro 1. Se obtuvo solamente un aislamiento de *P. mirabilis*, el cual presentó resistencia a ampicilina-sulbactam, cefazolina, imipinem y nitrofurantoína, pero fue sensible a los demás antibióticos probados.

Cuadro 1. Perfil de sensibilidad y resistencia en aislamientos de *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. de pacientes diabéticos con infección urinaria adquirida en la comunidad

	Aislamientos de <i>Escherichia coli</i> (58)			Aislamientos de <i>Klebsiella</i> spp. (9)		
	Sensibilidad (%)	Intermedio (%)	Resistencia (%)	Sensibilidad (%)	Intermedio (%)	Resistencia (%)
Amikacina	100	0	0	88,9	11,1	0
Amoxicilina-clavulonato	69	19	12	88,9	0	11,1
Ampicilina	34,5	0	65,5	22,2	0	77,8
Ampicilina-sulbactam	75,9	8,6	15,5	66,7	11,1	22,2
Aztreonam	86,2	1,7	12,1	88,9	0	11,1
Cefazolina	78,1	13,8	24,1	77,8	11,1	11,1
Cefepima	91,4	8,7	0	88,9	0	11,1
Ceftriaxona	86,2	0	13,8	88,9	0	11,1
Cefotaxima	87,9	0	12,1	88,9	0	11,1
Ceftazidima	87,9	1,7	10,3	88,9	0	11,1
Cefoxitina	89,6	3,4	6,9	88,9	0	11,1
Ciprofloxacina	63,8	3,4	32,8	88,9	0	11,1
Gentamicina	86,2	0	13,8	77,8	0	22,2
Ertapenem	96,6	3,4	0	88,9	0	11,1
Imipenem	100	0	0	100	0	0
Meropenem	100	0	0	88,9	0	11,1
Nitrofurantoína	94,8	0	5,2	77,8	0	22,2
Piperacilina-tazobactam	84,5	5,2	10,3	66,7	22,2	11,1
Trimetoprim-sulfametoxazol	55,2	0	44,8	88,9	0	11,1

Resistencia a cefalosporinas de tercera generación

De los 58 aislamientos de *E. coli*, ocho (13,8 %) presentaron resistencia a cefalosporinas de tercera generación y, de estos, cuatro (6,9 %) expresaron BLEE y dos (3,4 %) de ellos pertenecían al grupo filogenético B2 y al clon ST131 y en ellos se detectaron las betalactamasas TEM-1 y CTM-X-15. En cuatro (6,9 %) aislamientos, se encontró el fenotipo AmpC, y tres de ellos produjeron las betalactamasas TEM-1 y CMY-2. Todas las características de estos aislamientos se encuentran en el cuadro 2. Un aislamiento de *K. pneumoniae* expresó la carbapenemasa KPC-3 y la betalactamasa TEM-1.

Dos aislamientos de *E. coli* demostraron sensibilidad intermedia a ertapenem, y, aunque no se detectaron carbapenemasas, pertenecían al fenotipo AmpC y expresaron las betalactamasas TEM-1 y CMY-2.

Discusión

En este estudio se confirmó la aparición de cepas de enterobacterias productoras de BLEE y AmpC en aislamientos de pacientes diabéticos con infección urinaria adquirida en la comunidad. La presencia de tales microorganismos se consideraba un problema netamente hospitalario hasta hace muy poco tiempo. Otro hallazgo importante fue la detección de un aislamiento productor de carbapenemasas en estos pacientes; la resistencia a carbapenémicos también se consideraba una situación exclusiva de los hospitales. Estos resultados alertan sobre la importancia de este tipo de estudio en pacientes diabéticos, con el fin de propiciar el uso apropiado de antibióticos en el tratamiento de la infección urinaria adquirida en la comunidad.

La existencia de cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación fuera del ambiente hospitalario es una emergencia global, cuya causa se relaciona con la difusión de *E. coli* productora de CTX-M15, la cual se ha asociado con la resistencia a fluoroquinolonas (18). En este estudio, se

encontraron dos cepas con esta característica, pertenecientes al grupo filogenético B2 del clon pandémico ST131, el cual circula en Colombia conjuntamente con el ST405 desde el 2010 (19,20). Las enzimas AmpC del tipo CMY, las BLEE de tipo TEM y las SHV, detectadas en cuatro (5,9 %), seis (8,8 %) y dos (2,9 %) aislamientos, respectivamente, se han descrito en estudios sobre la aparición de la resistencia a cefalosporinas de tercera generación (21), lo cual confirma la presencia de cepas productoras de una amplia variedad de enzimas responsables de este fenómeno en la comunidad. La tipificación de los aislamientos de *E. coli* que expresaron CMY-2 en este estudio no evidenció relación clonal, quizá por su carácter esporádico. No puede desconocerse, sin embargo, que este tipo de aislamientos se ha encontrado en estudios en animales (22).

La diseminación de cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas del tipo KPC en la comunidad es un problema mundial, especialmente la KPC-3, encontrada en un aislamiento en este estudio, lo que ratifica la presencia de cepas de este tipo en la comunidad en Colombia, en donde el primer reporte de un brote hospitalario causado por KPC-3 fue en el 2008 (23). Hasta el momento se tenía poca información sobre su presencia fuera de los hospitales, en los cuales la segunda carbapenemasa más frecuente es la KPC-2 (24). Es aún más escasa la documentación sobre el tema en el caso específico de los pacientes diabéticos, una población muy vulnerable frente a las bacterias con expresión de estas enzimas.

No se pudo encontrar información de estudios en Colombia y en el área andina sobre la sensibilidad de los microorganismos involucrados en las infecciones urinarias de origen comunitario en diabéticos. En África, Jha, *et al.*, informaron de una resistencia a ceftriaxona de hasta 62,1 % en *E. coli* y de 46,4 % en *K. pneumoniae* en diabéticos con infección urinaria en un hospital de tercer nivel de atención,

Cuadro 2. Características de los aislamientos de *Escherichia coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación

Nº	Fenotipo	Betalactamasas	Genotipo	Grupo filogenético	ST131	Genes de resistencia
1	BLEE	SHV-12, TEM-1	EC 04	Negativo	Negativo	Negativo
2	BLEE	SHV-5	EC 03	Negativo	Negativo	Negativo
3	BLEE	TEM-1, CTM-X-15	EC 14	B2	Positivo	tetA, tetC
4	BLEE	TEM-1, CTM-X-15	EC 14	B2	Positivo	tetA, tetC
5	AmpC	CMY-2	EC 11	Negativo	Negativo	Negativo
6	AmpC	TEM-1, CMY-2	EC 16	Negativo	Negativo	Negativo
7	AmpC	TEM-1, CMY-2	EC 19	Negativo	Negativo	Negativo
8	AmpC	TEM-1, CMY-2	EC 12	Negativo	Negativo	Negativo

pero no especificaron el número de pacientes con infección adquirida en la comunidad (25). En Sudán, Hamdan, *et al.*, en una muestra pequeña de pacientes con infección adquirida en la comunidad, documentaron la ausencia de resistencia a cefalosporinas de tercera generación, con cifras menores para otros antibióticos comparadas con las encontradas en este estudio; la resistencia a ampicilina en *E. coli* fue de 6 %, a amoxicilina-clavulonato, de 9 % y a nitroflurantoína, de 3 %; en *K. pneumoniae* la resistencia a cefalexina fue de 11,1 % y a ampicilina de 22,2 % (26). En Latinoamérica, González, *et al.*, en aislamientos de *E. coli* en Cuba, encontraron una resistencia de 5,7 % a ceftriaxona, de 2,9 % a ceftazidima y de 11,4 % a cefuroxima, es decir, la mitad de la encontrada en el presente estudio; en aislamientos de *K. pneumoniae* la resistencia fue de 14,3 % para ceftriaxona y cefatizima y de 28,6 % para cefuroxima, valores cercanos a los informados en este trabajo, en tanto que no se reportó ninguna resistencia a carbapenémicos (27).

Se han señalado diferentes factores de riesgo para la infección de vías urinarias adquirida en la comunidad y causada por cepas BLEE, como el sexo masculino, la edad mayor de 65 años, el uso previo de cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas, y la diabetes mellitus (28,29), enfermedad que también aumenta la probabilidad de pielonefritis aguda (30), por lo cual en los pacientes diagnosticados con la enfermedad debe sospecharse la infección de vías urinarias y la presencia de BLEE. En algunos estudios sobre los factores de riesgo de la presencia de bacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación en pacientes diabéticos con infección de las vías urinarias adquirida en la comunidad, estos no se evidenciaron, por lo cual es necesario seguir explorando el tema para establecer los factores determinantes; asimismo, debe sospecharse tempranamente este diagnóstico, con el fin de ofrecer el manejo apropiado.

Las cefalosporinas de primera generación, como la cefazolina, se utilizan a menudo en el tratamiento empírico de las infecciones de vías urinarias, lo cual explicaría la detección de una gran resistencia a este antibiótico en el presente estudio; sin embargo, todavía no son claros los valores de concentración inhibitoria mínima en pacientes con esta infección, pues los primeros trabajos que se hicieron son antiguos y este antibiótico se concentra bien en la orina, por lo que dichos resultados deben interpretarse con cautela.

En cuanto a las fluoroquinolonas, en este estudio se registró un porcentaje de 32,8 de aislamientos de *E. coli* resistentes a ciprofloxacina y de 11,1 en el caso de *K. pneumoniae*, cifras menores a las encontradas por González, *et al.*, quienes informaron una resistencia a la ciprofloxacina de 74,3 y 42,9 %, respectivamente (27); entre los factores de riesgo relacionados con este tipo de resistencia se encuentran la exposición previa a este grupo de antibióticos, ser mayor de 50 a 60 años y las anomalías de las vías urinarias (31). Con respecto a la sensibilidad de *E. coli* al trimetoprim-sulfametoxazol, otro de los antimicrobianos utilizado frecuentemente en pacientes con infección urinaria, se encontró resistencia en 44,8 % de los aislamientos, en tanto que en otros trabajos se ha reportado 57,1 % (27).

El diagnóstico oportuno de las infecciones urinarias causadas por microorganismos resistentes previene diferentes complicaciones, como la bacteriemia, la cual tiene una incidencia mayor en pacientes con diabetes mellitus en comparación con quienes no la padecen (26,8 Vs. 15,5 por cada 1.000 personas admitidas en hospitales, respectivamente) (32). De igual forma, la mortalidad, incluso fuera del hospital, es mayor en pacientes diabéticos con este tipo de infección que en los no diabéticos (riesgo relativo, RR=1,38; IC_{99%} 1,23-1,55) (33). El uso empírico de antibióticos no indicados tiene un efecto preocupante en el aumento de la resistencia bacteriana, la mortalidad, la morbilidad, la duración de la hospitalización, el uso de antibióticos de amplio espectro y los costos hospitalarios (34). Es necesario hacer estudios para determinar los factores de riesgo relacionados con la resistencia a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos en pacientes diabéticos con infección de vías urinarias adquirida en la comunidad, ya que esta es la más frecuente y tiene un alto índice de morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes (1).

Entre las limitaciones del estudio debe mencionarse que inicialmente no fue diseñado con el objetivo de estudiar la infección de vías urinarias de origen comunitario en pacientes diabéticos; además, la información corresponde solamente a tres ciudades de Colombia, por lo cual no es posible generalizar los datos a todo el país. Asimismo, el número de muestras fue reducido, y, además, pudo haber sesgos en los antibióticos sometidos a la prueba de E-test para determinar los valores de la concentración inhibitoria mínima en lugar de usar los estándares establecidos por el CSLI.

En conclusión, los resultados de este trabajo llaman la atención sobre la circulación de cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación y productoras de carbapenemasas en las infecciones de las vías urinarias adquiridas en la comunidad en personas diabéticas, e informa sobre la sensibilidad a los antibióticos más utilizados para combatirlas. Asimismo, alerta sobre la necesidad de conocer los factores de riesgo adicionales de este tipo de infección en este grupo específico de pacientes, y la necesidad de la sospecha clínica temprana y el desarrollo de mecanismos que contribuyan a su prevención.

Agradecimientos

A Anita María Montañez por su apoyo administrativo en el desarrollo del estudio, y a la Clínica La Presentación, en Manizales, el Hospital Rosario Pumarejo, en Valledupar, y a la Clínica Universitaria Colombia, el Hospital de Occidente Kennedy E.S.E., la Clínica Juan N. Corpas, el Hospital Universitario de la Samaritana, el Hospital Universitario de San Ignacio, el Hospital Universitario Clínica San Rafael y el Hospital Santa Clara E.S.E., en Bogotá.

Conflicto de intereses

Los autores del presente manuscrito declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación

Este proyecto de investigación fue patrocinado por una subvención de investigación independiente de Merck Sharp and Dohme.

Referencias

- Ribera MC, Pascual R, Orozco D, Pérez-Barba C, Pedrera V, Gil V. Incidence and risk factors associated with urinary tract infection in diabetic patients with and without asymptomatic bacteriuria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:389-93. <https://doi.org/10.1007/s10096-006-0148-5>
- Martínez E, Osorio J, Delgado J, Esparza GE, Mota G, Blanco VM, et al. Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: consenso para el manejo empírico. *Infectio*. 2013;17:122-35. [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(13\)70719-7](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(13)70719-7)
- Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Hoekstra JB, Bouter KP, et al. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. *Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group*. *Diabetes Care* 2000;23:744-9. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.6.744>
- Nitzan O, Elias M, Chazan B, Saliba W. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: Review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:129-36. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S51792>
- Neal DE. Complicated urinary tract infections. *Urol Clin North Am*. 2008;35:13-22. <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2007.09.010>
- Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin. *J Diabetes Complications*. 2013;27:473-8. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.05.004>
- Sobel JD, Fisher JF, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infections-epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2011;52(Suppl.6):S433-6. <https://doi.org/10.1093/cid/cir109>
- Leal AL, Cortés JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, Buitrago G, et al. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en *Enterobacteriaceae* causantes de infección del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:298-303. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.04.007>
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. Wayne: CSLI; 2014 .p. 230.
- Monstein HJ, Ostholm-Balkhed A, Nilsson MV, Nilsson M, Dornbusch K, Nilsson LE. Multiplex PCR amplification assay for the detection of *blaSHV*, *blaTEM* and *blaCTX-M* genes in *Enterobacteriaceae*. *APMIS*. 2007;115:1400-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2007.00722.x>
- Woodford N, Fagan EJ, Ellington MJ. Multiplex PCR for rapid detection of genes encoding CTX-M extended-spectrum (beta)-lactamases. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:154-5. <https://doi.org/10.1093/jac/dki412>
- Pérez-Pérez FJ, Hanson ND. Detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2153-62. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.6.2153-2162.2002>
- Mendes RE, Kiyota KA, Monteiro J, Castanheira M, Andrade SS, Gales AC, et al. Rapid detection and identification of metallo-beta-lactamase-encoding genes by multiplex real-time PCR assay and melt curve analysis. *J Clin Microbiol*. 2007;45:544-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.01728-06>
- Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;70:119-23. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.12.002>
- Clermont O, Bonacorsi S, Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl Environ Microbiol*. 2000;66:4555-8. <https://doi.org/10.1128/AEM.66.10.4555-4558.2000>
- Dhanji H, Doumith M, Clermont O, Denamur E, Hope R, Livermore DM, et al. Real-time PCR for detection of the O25b-ST131 clone of *Escherichia coli* and its CTX-M-15-like extended-spectrum beta-lactamases. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:355-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.06.007>
- Versalovic J, Koeuth T, Lupski JR. Distribution of repetitive DNA sequences in eubacteria and application to fingerprinting of bacterial genomes. *Nucleic Acids Res*. 1991;19:6823-31. <https://doi.org/10.1093/nar/19.24.6823>
- Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:52-9. <https://doi.org/10.1093/jac/dki166>

19. **Ruiz SJ, Montealegre MC, Ruiz-Garbajosa P, Correa A, Briceño DF, Martínez E, et al.** First characterization of CTX-M-15-producing *Escherichia coli* ST131 and ST405 clones causing community-onset infections in South America. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1993-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.00045-11>
20. **Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL.** *Escherichia coli* O25b-ST131: A pandemic, multiresistant, community-associated strain. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1-14. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq415>
21. **Woodford N, Turton JF, Livermore DM.** Multiresistant Gram-negative bacteria: The role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2011;35:736-55. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00268.x>
22. **Baudry PJ, Mataseje L, Zhanel GG, Hoban DJ, Mulvey MR.** Characterization of plasmids encoding CMY-2 AmpC beta-lactamases from *Escherichia coli* in Canadian intensive care units. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;65:379-83. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2009.08.011>
23. **López JA, Correa A, Navón-Venezia S, Correa AL, Torres JA, Briceño DF, et al.** Intercontinental spread from Israel to Colombia of a KPC-3-producing *Klebsiella pneumoniae* strain. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:52-6. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03209.x>
24. **Nordmann P, Naas T, Poirel L.** Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1791-8. <https://doi.org/10.3201/eid1710.110655>
25. **Ramana BV, Chaudhury A.** Prevalence of uropathogens in diabetic patients and their resistance pattern at a tertiary care centre in south India. *Int J Biol Med Res.* 2012;3:1433-5.
26. **Hamdan HZ, Kubbara E, Adam AM, Hassan OS, Suliman SO, Adam I.** Urinary tract infections and antimicrobial sensitivity among diabetic patients at Khartoum, Sudan. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015;14:26. <https://doi.org/10.1186/s12941-015-0082-4>
27. **González-Pedraza A, Dávila R, Acevedo O, Ramírez ME, Gilbaja S, Valencia C, et al.** Infección de las vías urinarias: prevalencia, sensibilidad antimicrobiana y factores de riesgo asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol.* 2014;25:57-65.
28. **Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gómez L, Vidal CG, Quintana S, et al.** Risk factors for community-onset urinary tract infections due to *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 57:780-3. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl035>
29. **Kang CI, Wi YM, Lee MY, Ko KS, Chung DR, Peck KR, et al.** Epidemiology and risk factors of community onset infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strains. *J Clin Microbiol.* 2012; 50:312-7. <https://doi.org/10.1128/JCM.06002-11>
30. **Park SH, Choi SM, Lee DG, Cho SY, Lee HJ, Choi JK, et al.** Impact of extended-spectrum beta-lactamase production on treatment outcomes of acute pyelonephritis caused by *Escherichia coli* in patients without health care-associated risk factors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:1962-8. <https://doi.org/10.1128/AAC.04821-14>
31. **Seija V, Fratchez V, Ventura V, Pintos M, González M.** Factores asociados al desarrollo de infección urinaria de origen comunitario causada por *Escherichia coli* resistente a fluoroquinolonas. *Rev Chilena Infectol.* 2014;31:400-5. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000400004>
32. **Geerlings SE.** Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus: Epidemiology, pathogenesis and treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31:54-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.07.042>
33. **Shah BR, Hux JE.** Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:510-3. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.510>
34. **Davey PG, Marwick C.** Appropriate Vs. inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(Suppl.3): 15-21. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.01959.x>