



INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.18597/rcog.928>

## SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE ENTEROBACTERIAS IDENTIFICADAS EN INFECCIÓN URINARIA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD, EN GESTANTES EN NUEVE HOSPITALES DE COLOMBIA

Anti-microbial sensitivity of enterobacteria identified in community-acquired urinary tract infection in pregnant women in 9 Colombian hospitals

Laura Cristina Nocua-Báez, MD<sup>1</sup>; Jorge Alberto Cortés-Luna, MD<sup>2</sup>; Aura Lucía Leal-Castro, MD, MSc<sup>3</sup>; Gerson Fitzgerald Arias-León, MD<sup>4</sup>; María Victoria Ovalle-Guero<sup>5</sup>; Sandra Yamile Saavedra-Rojas, MSc<sup>5</sup>; Giancarlo Buitrago-Gutiérrez, MD, MSc, PhD<sup>6</sup>; Javier Antonio Escobar-Pérez, MSc<sup>7</sup>; Betsy Castro-Cardozo, MSc<sup>7</sup>

Recibido: noviembre 23/16 – Aprobado: noviembre 23/17

### RESUMEN

**Objetivo:** determinar los perfiles de susceptibilidad a los principales agentes antimicrobianos utilizados en el manejo de infección de vías urinarias adquirida por gestantes en la comunidad, y caracterizarlos molecularmente para confirmar la existencia de resistencia bacteriana en este grupo poblacional.

**Materiales y métodos:** Estudio de corte transversal, descriptivo, en el que se incluyeron gestantes con infección urinaria adquirida en la comunidad que requirieron hospitalización. Estas hacían parte de un estudio realizado en población general. Se analizaron los resultados microbiológicos de los urocultivos. Se identificaron los aislamientos de *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* y *Proteus mirabilis* durante 12 meses en 9 hospitales de Colombia, y se determinó su perfil de susceptibilidad por microdilución en caldo y pruebas de difusión por gradiente; se caracterizó la presencia de betalactamasas de espectro extendido, con métodos microbiológicos y moleculares. Se presentan las características socio-demográficas y clínicas de estas pacientes.

**Resultados:** se recogieron 74 aislamientos (64 de *E. coli*, 7 de *Klebsiella spp.* y 3 de *P. mirabilis*) en 73 pacientes. En 58 % de las pacientes se reportó uso previo de antibióticos. La resistencia a ampicilina/sulbactam, cefazolina y ceftriaxona fue de 15,6, 17,2 y 4,7 %, respectivamente. Tres aislamientos,

1. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá (Colombia).
2. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá (Colombia). [jacortesl@unal.edu.co](mailto:jacortesl@unal.edu.co)
3. Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá (Colombia).
4. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Servicio de Infectología, Hospital de Santa Clara, ESE, Bogotá (Colombia).
5. Grupo para el control de la resistencia bacteriana en Bogotá (GREBO), Bogotá (Colombia).
6. Grupo para el control de la resistencia bacteriana en Bogotá (GREBO); Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá (Colombia).
7. Laboratorio de Genética Molecular Bacteriana, Universidad El Bosque, Bogotá (Colombia).

dos de *E. coli* y uno de *Klebsiella spp.*, expresaron betalactamasas de espectro extendido (3,1 % en *E. coli* y 14,3 % *Klebsiella spp.*). Un aislamiento de *E. coli* expresó enzimas tipo AmpC.

**Conclusión:** se confirmó la presencia de cepas resistentes a antibióticos utilizados de primera línea de manera empírica, y a cefalosporinas de tercera generación en enterobacterias responsables de infección del tracto urinario adquirida en la comunidad en embarazadas, producida por enzimas de tipo betalactamasas de espectro extendido tipo CTX M-15 y AmpC.

**Palabras clave:** infecciones urinarias, embarazo, enterobacterias, farmacoresistencia microbiana, betalactamasas.

## ABSTRACT

**Objective:** To identify sensitivity profiles of the main anti-microbial agents used in the management of community-acquired urinary tract infection in pregnant women, and to make the molecular characterisation in order to confirm the existence of bacterial resistance in this population group.

**Materials and methods:** Descriptive cross-sectional study that included pregnant women with community-acquired urinary tract infection requiring admission to hospital. They were part of a study conducted in the general population. The microbiological results of the urine cultures were analysed. Isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* and *Proteus mirabilis* were identified over a period of 12 months in 9 Colombian hospitals, and their sensitivity profiles were determined using microdilution broth and gradient diffusion tests, and the presence of extended spectrum beta-lactamases was characterised using microbiological and molecular methods. The sociodemographic and clinical characteristics of these patients are presented.

**Results:** Overall, 74 isolates were collected (64 *E. coli*, 7 *Klebsiella spp.* and 3 *P. mirabilis* isolates) in 73 patients. Prior use of antibiotics was documented in 58% of the patients. Resistance to ampicillin/sulbactam, cefazolin and ceftriaxone was 15.6%,

17.2% and 4.7%, respectively. There was extended spectrum beta-lactamase expression in three of the isolates, 2 of *E. coli* and 1 of *Klebsiella spp.* (3.1% *E. coli* and 14.3% *Klebsiella spp.*) One *E. coli* isolate expressed enzymes of the AmpC type.

**Conclusion:** The presence of resistant strains to antibiotics used as first-line empirical treatment and to third-generation cephalosporins was confirmed in enterobacteria responsible for community-acquired urinary tract infection in pregnant women, produced by type CTX M-15 and AmpC extended spectrum beta-lactamase enzymes.

**Key words:** Urinary tract infections, pregnancy, enterobacteria, microbial drug resistance, beta-lactamases.

## INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) es la segunda patología médica más frecuente en la gestación, después de la anemia, y la primera del grupo infeccioso (1). En el embarazo la ITU se define como el recuento de patógenos por encima de  $10^5$  unidades formadoras de colonias (UFC)/ml, en muestra tomada por micción espontánea. Se clasifica en ITU baja, que se subdivide en bacteriuria asintomática (encontrada en el 4 al 7 % de las embarazadas) y cistitis, y la infección alta que corresponde a la pielonefritis (2). En las mujeres gestantes cerca del 20 a 40 % de las bacteriurias progresan a pielonefritis. Dentro de los factores de riesgo predisponentes están: mujeres mayores de 35 años, multíparas, tener antecedente de infección urinaria, anomalías anatómicas y funcionales del tracto urinario, diabetes, hipertensión materna gestacional, desnutrición y bajo nivel socioeconómico (3).

La ITU durante la gestación se asocia con comorbilidades importantes tales como parto pretérmino, preeclampsia, bajo peso al nacer, y se encuentra como un antecedente en el 50% de las pacientes con parto pretérmino (4-6).

Los patógenos involucrados en la ITU en gestantes son similares a los de la población general; en el cultivo de orina de las pacientes, las enterobacterias

*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Proteus mirabilis* se encuentran hasta en el 95 % de los casos (1, 2). La bacteria más frecuente, al igual que en la población general, es *E. coli*, siendo la responsable de 63-85 % de las ITU; *K. pneumoniae* lo es en hasta el 8 % y *Staphylococcus coagulasa negativos* en 15 % de los casos (6). Dado el impacto sobre la morbilidad de las ITU en las mujeres gestantes, el manejo antimicrobiano apropiado, de acuerdo con el perfil de susceptibilidad local, es de importancia fundamental para garantizar el éxito del tratamiento y disminuir la posibilidad de progresión a complicaciones.

El uso excesivo e inapropiado de antimicrobianos ha impactado en el aumento de la resistencia bacteriana, así como en la mortalidad, morbilidad, estancia hospitalaria, costos y uso de medicamentos de amplio espectro para el manejo de infecciones adquiridas en la comunidad, como ITU (7).

Conocer el perfil de susceptibilidad de los uropatógenos más frecuentes relacionados con la infección del tracto urinario en gestantes implica un tratamiento apropiado, que define el desenlace en pacientes embarazadas con ITU de inicio comunitario debido a la posibilidad de prevenir complicaciones como la progresión a pielonefritis, sepsis y muerte materna, y en el feto bajo peso al nacer, prematuridad, inmadurez orgánica e igualmente muerte fetal *in utero* (1, 8, 9). Existe información limitada sobre la susceptibilidad en este grupo de pacientes en Colombia (6).

El objetivo de este estudio fue determinar los perfiles de susceptibilidad a los principales agentes antimicrobianos utilizados en el manejo de infecciones urinarias de inicio en la comunidad, en embarazadas que consultaron a servicios de urgencias de hospitales de tercer nivel de atención, y caracterizarlos molecularmente con el fin de confirmar la existencia de resistencia bacteriana en este grupo poblacional, pues existe una importante preocupación sobre la resistencia a antibióticos de primera línea utilizados de manera empírica para el manejo de ITU, y a los que son la alternativa ante la necesidad de tratamiento con otras opciones, como las cefalosporinas de tercera generación.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de corte transversal en gestantes mayores de 18 años que consultaron a 9 hospitales generales de tercer nivel de complejidad, en 3 ciudades de Colombia, 3 de ellos públicos y 6 privados (10), con diagnóstico de ITU adquirida en la comunidad al ingreso, que requirieron manejo hospitalario por orden médica, y en quienes dentro del aislamiento microbiológico se encontraran las enterobacterias *E. coli*, *Klebsiella* spp. o *P. mirabilis*. Los hospitales que participaron en el estudio fueron: públicos: Hospital Santa Clara, ESE (hoy parte de la SubRed Integrada de Servicios Centro Oriente, ESE, de Bogotá), Hospital de Occidente Kennedy (actualmente parte de la SubRed Integrada de Servicios Sur Occidente ESE, de Bogotá) y Hospital Universitario de La Samaritana (red de Cundinamarca, Bogotá); hospitales privados: Clínica Universitaria Colombia (Bogotá), Clínica Corpas (Bogotá), Clínica La Presentación (Manizales), Hospital Rosario Pumarejo (Valledupar), Hospital San Ignacio (Bogotá), Clínica Universitaria Hospital San Rafael (Bogotá). Se excluyeron las gestantes con antecedente de procedimientos quirúrgicos de la vía urinaria en la semana previa, historia de hospitalización en los últimos 7 días, y gestantes usuarias de sonda vesical permanente.

Se definió infección urinaria de origen en la comunidad en aquellos casos en los que los síntomas se iniciaron al menos 48 horas previas al ingreso. El caso de un evento previo de ITU separado por más de un mes desde el alta hospitalaria hasta el nuevo episodio, se consideró como nuevo.

*Procedimiento.* Las gestantes se identificaron en la base de datos del estudio general, luego se buscó la historia clínica en la que se averiguó la información demográfica, los datos clínicos y el resultado de aislamientos microbiológicos del urocultivo.

La totalidad de los aislamientos de *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *P. mirabilis* obtenidos de urocultivos en cada una de las instituciones fueron enviados al laboratorio de microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, para confirmar su identificación y susceptibilidad por método

automatizado (Phoenix, BD, Estados Unidos) a los antibióticos: amikacina, cefepima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacina, ertapenem, gentamicina, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam, trimetoprim/sulfametoxazol, amoxicilina-ácido clavulánico y ceftioxitina. La susceptibilidad a ampicilina-sulbactam fue determinada por difusión en agar por el método de E-test (bioMérieux, Francia). Para confirmar la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) se utilizó el método de doble disco, y para la confirmación de la producción de carbapenemasas, la prueba de Hodge modificada. De acuerdo con las recomendaciones de manufactura de los paneles (Phoenix, BD, Estados Unidos) se realizaron las pruebas de susceptibilidad, y la interpretación de la concentración inhibitoria mínima (CIM) se hizo siguiendo las recomendaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio de Estados Unidos (CLSI) 2014 (11). Las cepas de *E. coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) y *K. pneumoniae* (ATCC 700603) fueron utilizadas como control de calidad de las pruebas de susceptibilidad.

En los aislamientos productores de BLEE se evaluó la presencia de los genes *bla*TEM, *bla*SHV y *bla*CTX-M por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple (12), y los aislamientos positivos para CTX-M se sometieron a una amplificación adicional para identificación de grupos de CTX-M 1, 2, 8, 9 y 25 (13). Para la detección de betalactamasas AmpC plasmídicas, en los aislamientos con fenotipo AmpC, se utilizaron los iniciadores MOX, CIT, DHA, ACC, EBC y FOX en un ensayo de PCR múltiple (14), y la presencia de genes codificantes de carbapenemasas para los aislamientos con resistencia a carbapenémicos se evaluó por PCR, para los genes *bla*KPC, *bla*IMP, *bla*VIM (15) y *bla*NDM (16). Los productos de amplificación obtenidos fueron secuenciados y analizados con el programa BLAST.

Para la relación genética de aislamientos de *E. coli* productores de enzimas CTX-M, SHV y AmpC plasmídicas se utilizó REP-PCR, y para la de *K.*

*pneumoniae* productores de KPC, CTX-M y SHV, se usó ERIC-PCR con los iniciadores descritos (17). El *software* Fingerprinting II (Bio-Rad) fue utilizado para analizar los patrones electroforéticos obtenidos; para el análisis de agrupamiento se usó el algoritmo UPGMA (unweighted pair group with arithmetic mean averages), con el 1% de optimización y de tolerancia, y los aislamientos con más del 85% de similitud fueron considerados del mismo genotipo.

Con los iniciadores descritos por Clermont *et al.* se determinó el grupo filogenético (A, B1, B2 o D) a través de la amplificación de los genes *ChuA*, *YjaA* y *TSPE4*, para los aislamientos de *E. coli* productores de CTX-M-15. De las 5 clases descritas se seleccionaron para ser identificados los factores de virulencia: *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.* (18) y confirmada por secuenciación directa de los productos de amplificación.

La resistencia a quinolonas, sulfonamidas y tetraciclinas fue evaluada con la detección por PCR de la presencia de los genes *qnrA*, *qnrB* y *qnrS*; *sul1*, *sul2* y *sul3*; y *tetA*, *tetB* y *tetC*, respectivamente.

Se midieron las siguientes variables: edad, género, presencia previa de síntomas ITU (uno o más episodios en los últimos 3 meses), comorbilidades, antecedentes quirúrgicos, uso previo de antibióticos (en los últimos 3 meses), tipo y duración de este. Las variables microbiológicas se reportan como proporción de aislamientos sensibles, intermedios o resistentes de acuerdo con las normas CLSI de 2014.

*Análisis estadístico.* Se presentan los resultados mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas y proporciones en variables categóricas.

*Aspectos éticos.* El protocolo de investigación fue aprobado por todas las instituciones participantes. Se garantizó la confidencialidad de los pacientes. Dado que no había intervenciones se solicitó no pedir el consentimiento informado, lo cual fue

autorizado por todos los comités de investigación, excepto en uno de ellos debido a que el comité de ética lo exigió, el cual fue obtenido de todas las pacientes incluidas. Se garantizó la confidencialidad de la información y la privacidad de las participantes.

## RESULTADOS

Se obtuvieron 74 aislamientos de 73 gestantes, de ellas 45 (61,6%) tenían entre los 20 y 30 años de edad (mediana de 25 años, rango intercuartílico de 20 a 29 años). En la presentación clínica de ITU predominó la disuria, referida por 33 (45,2%) pacientes, seguida por la poliaquiuria en 26 (35,6%), orina fétida en 11 (15%), turbidez de la orina en 13 (17,8%) y hematuria en 3 (4,1%). La muestra fue tomada con sonda vesical en 46 (63%) casos. De las gestantes, 34 (46,5%) tenían al menos un episodio previo de ITU en los últimos tres meses; de estos, 21 (28,7%) habían tenido un episodio, 8 (23,5%) 2 eventos previos y 2 casos (5,2%) 3 episodios; 32 pacientes (43,8%) negaron algún antecedente patológico, 44 (60,2%) pacientes no referían haber recibido antibióticos en los tres meses previos y 24 (32,8%) contaban con dicho antecedente. El antibiótico más frecuente fue una cefalosporina de primera generación en 14 (19,1%) de las embarazadas, seguido de ampicilina/sulbactam en 5 (6,8%) gestantes.

**Susceptibilidad antimicrobiana.** *E. coli* mostró una sensibilidad menor al 60% de ampicilina y trimetoprim/sulfametoxazol, y menor al 90% para amoxicilina clavulonato, ampicilina/sulbactam, cefazolina y ciprofloxacina. *K. pneumoniae* mostró una sensibilidad menor al 30% de ampicilina y ceftiofina y menor al 90% para amoxicilina/clavulonato, ampicilina/sulbactam y las cefalosporinas, gentamicina y nitrofurantoina (tabla 1).

Para los aislamientos de *P. mirabilis*, 3 tuvieron un perfil de sensibilidad del 100% a amikacina, amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam, ceftiofina, carbapenémicos, piperacilina/tazobactam y trimetoprim/sulfametoxazol. Un aislamiento presentó resistencia a ampicilina (33,4%), 2 (66,6%)

de los casos mostraron sensibilidad a gentamicina y ciprofloxacina. La sensibilidad a nitrofurantoina se presentó en 2 (66,6%) de los aislamientos de *P. mirabilis* y uno (33,4%) de los casos fue intermedio. El perfil de susceptibilidad para cefazolina fue de 2 (66,6%) aislamientos resistentes y uno (33,4%) sensible. Ningún aislamiento presentó resistencia a cefalosporinas de tercera generación.

**Resistencia a cefalosporinas de tercera generación.** En los 64 aislamientos de *E. coli* se identificaron 3 resistentes a cefalosporinas de tercera generación (4,6%), 2 con expresión de BLEE mediada por la enzima CTX-M15 y otro más con expresión simultánea de BLEE tipo TEM-1 y AmpC plasmídica tipo CMY-2. Se determinó que estos aislamientos no pertenecían al clon ST131. Uno de los aislamientos BLEE presentó los factores de virulencia *sull1* y *tetB*. Ninguno mostró los factores *qnrS*, *sul2* o *sul3*, ni el factor nefrotóxico necrotizante tipo 1 (*cnf*) y hemolisina  $\alpha$  (*hly*). Para *K. pneumoniae* se encontró un aislamiento productor de BLEE, tipo SHV-2, que no expresó factores de virulencia, ni los genes de resistencia evaluados. Ninguno de los aislamientos expresó enzimas tipo KPC (carbapenemasa).

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio documenta la presencia de cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación entre aislamientos de enterobacterias de pacientes embarazadas con infección urinaria adquirida en la comunidad. La existencia de microorganismos causantes de ITU resistentes a cefalosporinas de tercera generación, productores de betalactamasas tipo BLEE y AmpC, hasta hace poco tiempo era considerada un problema intrahospitalario. Ahora, nuestro trabajo confirma la emergencia de estas cepas en infecciones adquiridas en la comunidad, específicamente entre embarazadas con infección urinaria. La diseminación global de este fenómeno (resistencia a cefalosporinas de tercera generación) se ha relacionado con *E. coli* del clon pandémico ST131, que junto al ST405 circulan en Colombia, en donde por primera vez en el año 2010 se

**Tabla 1.**  
**Perfil de susceptibilidad y resistencia en aislamientos de *E. coli* y *Klebsiella spp.* de embarazadas con infección urinaria adquirida en la comunidad en 9 hospitales en Colombia**

Perfil de susceptibilidad de aislamientos de embarazadas						
	<i>E. coli</i> (64 aislamientos)			<i>Klebsiella spp.</i> (7 aislamientos)		
	Sensible (%)	Intermedio (%)	Resistente (%)	Sensible (%)	Intermedio (%)	Resistente (%)
Amikacina	100	0	0	100	0	0
Amoxicilina/ clavulanato	84,4	14,1	1,5	85,7	14,3	0
Ampicilina	57,8	0	42,2	14,3	28,6	57,1
Ampicilina/ Sulbactam	84,4	0	15,6	85,7	0	14,3
Cefazolina	78,1	4,7	17,2	71,4	14,3	14,3
Cefepima	96,9	0	3,1	85,7	14,3	0
Ceftriaxona	95,3	0	4,7	85,7	0	14,3
Cefotaxima	95,3	0	4,7	85,7	0	14,3
Ceftazidima	95,3	0	4,7	85,7	0	14,3
Cefoxitina	98,4	0	1,6	28,6	57,1	14,3
Ciprofloxacino	85,9	1,6	12,5	85,7	14,3	0
Gentamicina	93,8	0	6,2	85,7	0	14,3
Ertapenem	100	0	0	100	0	0
Imipenem	100	0	0	100	0	0
Meropenem	100	0	0	100	0	0
Nitroflurantoína	100	0	0	71,4	14,3	14,3
Piperacilina/ Tazobactam	95,3	1,6	3,1	28,6	57,1	14,3
Trimetoprim/ Sulfametoxazol	56,2	0	43,8	85,7	0	14,3

describieron cepas productoras de CTX-M15 (18, 19), enzima que adicionalmente se ha relacionado con la resistencia a fluoroquinolonas (20); en este trabajo se encontró un aislamiento que perteneció al grupo filogenético B2 de este clon. Dentro de las enzimas involucradas en la emergencia de la resis-

tencia a cefalosporinas de tercera generación están otras CTX-M, familias como TEM, SHV y enzimas AmpC tipo CMY (21, 22). Entre nuestras pacientes llama la atención que ninguno de los aislamientos que expresaron BLEE en *E. coli* correspondieron al clon pandémico, lo que sugiere diseminación de

estos mecanismos de resistencia a diversos clones circulantes en nuestro medio. Por otra parte, se encontró un 12,5 % de resistencia para ciprofloxacina de aislamientos para *E. coli*, y ningún aislamiento para *Klebsiella* spp. y *P. mirabilis*.

A nivel mundial, en India, Rivzi *et al.* (23) demostraron que en gestantes con ITU, el 47 % de los aislamientos de *E. coli* y el 36,9 % de los de *K. pneumoniae* fueron productores de BLEE, cifras cercanas a las reportadas por Sabharwal (24). En Nepal, Sharma *et al.* (25), en un estudio retrospectivo en embarazadas con diagnóstico de pielonefritis aguda, encontraron *E. coli* resistente a ceftriaxona en el 18,4 % de los casos. Para la región, incluida Colombia, es escasa la información sobre la resistencia a cefalosporinas de tercera generación en ITU en embarazadas; en Neiva se determinó la resistencia a una cefalosporina de tercera generación en uno de 32 aislamientos de *E. coli*, resultado similar al determinado en este estudio, y de 50 % para el caso de *K. oxytoca* (9).

Las pacientes embarazadas no tienen frecuentemente los factores de riesgo usuales para la infección por BLEE, que incluyen los descritos por Tumbarello *et al.* (26), o edad mayor a 55 años, antecedente de diabetes mellitus, historia de uno o más episodios de pielonefritis aguda y uso previo de antibióticos como quinolonas o cefalosporinas durante el último año (27), lo que ha llevado a buscar otras causas de exposición a microorganismos multirresistentes. En los Países Bajos se ha planteado la relación entre la contaminación de carne de pollo con cepas de *E. coli* productoras de BLEE y la presencia en humanos de infecciones de inicio comunitario por microorganismos que expresan BLEE; tras realizar una comparación genómica de las cepas se encontró la presencia de los genes blaCTX-M1 y blaTEM-52 en ambos grupos, sin hallar relación para el gen blaCTX-M15 (28). No identificamos estudios específicos de factores de riesgo para bacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación en embarazadas con ITU adquirida en la comunidad. Se necesitan trabajos que

los identifiquen y contribuyan a mejorar la sospecha temprana y el uso apropiado de antibióticos.

Respecto a la resistencia a quinolonas, algunos factores de riesgo descritos en la literatura para este fenómeno son: la edad mayor a 50-60 años y anormalidades del tracto urinario que no son comunes en gestantes (29), por lo cual se necesitan estudios que describan los factores relacionados con este patrón de susceptibilidad en este grupo de pacientes. La resistencia a ampicilina para *E. coli* en este estudio fue menor que la reportada en el trabajo de Ferreira *et al.*, quienes mencionan un porcentaje de 82 y de 79 % para la combinación con sulbactam (7). En referencia a la susceptibilidad a nitroflurantoína y trimetoprim-sulfametoxazol de *E. coli*, los resultados de este trabajo son similares a los ya reportados, siendo del 100 y del 54 % respectivamente, en la publicación de Ferreira *et al.* (9).

Los datos de susceptibilidad a cefazolina son preocupantes, si se tiene en cuenta que este antibiótico es ampliamente utilizado como terapia empírica de primera línea en muchas instituciones. Sin embargo, aún no es claro el valor del punto de corte en pacientes con infecciones urinarias, debido a que los estudios clínicos iniciales tienen más de 30 años y este antibiótico se concentra muy bien en orina (30), por lo que es prudente recomendar un seguimiento estrecho de pacientes con aislamientos intermedios o resistentes que reciban este antibiótico.

Como limitaciones de este estudio se tiene que inicialmente no fue diseñado con el propósito de estudiar la ITU adquirida por gestantes en la comunidad; el número de muestra es pequeño, se incluyen datos de solo tres ciudades de Colombia por lo cual los resultados no se pueden extrapolar al país, y tampoco a pacientes con bacteriuria asintomática o cistitis. Finalmente, algunos valores de CIM fueron determinados con la prueba de E-test y no con los establecidos por el Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI), lo que pudo haber introducido sesgos en los antibióticos en los que se utilizaron las pruebas, que no son el estándar.

## CONCLUSIÓN

Este estudio informa sobre el perfil de susceptibilidad de los antimicrobianos más utilizados de manera empírica en el tratamiento de ITU adquirida en la comunidad, en embarazadas, para los gérmenes responsables más comunes: *E. coli*, *K. spp.* y *P. mirabilis*. Se encuentra que hay resistencia a la cefazolina (17,2 %) para *E. coli* y 14 % para *klebsiella*, y alerta sobre la presencia de cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación, con una frecuencia de hasta 4,7 % para *E. coli*, lo cual invita a una selección adecuada de antibiótico por utilizar en este escenario. Es necesario realizar estudios que determinen los factores de riesgo de la resistencia en este grupo poblacional, para establecer una sospecha clínica temprana y, eventualmente, generar estrategias de prevención.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a Anita María Montañez por su apoyo administrativo en el desarrollo del estudio. Se agradece a los participantes por cada institución: Nubia Escobar, Hospital Kennedy; Carlos Álvarez, Hospital San Ignacio; Claudia Clavijo, Hospital San Rafael; Claudia Pilar Botero, Clínica La Presentación; William Buitrago, Clínica Corpas; José Yesid Rodríguez, Hospital Rosario Pumarejo; Germán Esparza, Hospital Santa Clara.

## FINANCIACIÓN

Este estudio fue financiado por un Grant de investigación de la Asociación Colombiana de Infectología y Laboratorios Merck Sharp & Dohme, y convocatoria para apoyo de la investigación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

## REFERENCIAS

- Herraiz MA, Hernandez A, Asenjo E, Herraiz I. [Urinary tract infection in pregnancy]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(Suppl 4):40-6. <https://doi.org/10.1157/13091447>
- Martínez E, Osorio J, Delgado J, Esparza GE, Motoa 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)
- Arroyave V, Cardona AF, Castano JJ, Giraldo V, Jaramillo MM, Norma C, et al. Caracterización de la infección de las vías urinarias en mujeres embarazadas atendidas en una entidad de primer nivel de atención (Manizales, Colombia), 2006-2010. *Arch Med*. 2011;11:39-50.
- Easter SR, Cantonwine DE, Zera CA, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:387.e1-387.e7. 2.
- Lucio LR, Escudero A, Rodríguez-Vega V, Vázquez-Caamaño MP, Vaquerizo O, FJ. H. Asociación entre las infecciones del tracto urinario y el parto pretérmino. *Progresos Obst y Ginecol*. 2005;48:373-8. [https://doi.org/10.1016/S0304-5013\(05\)72417-1](https://doi.org/10.1016/S0304-5013(05)72417-1).
- Matuszkiewicz-Rowinska J, Malyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: Old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci*. 2015;11:67-77. <https://doi.org/10.5114/aoms.2013.39202>.
- 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>.
- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40:643-54. <https://doi.org/10.1086/427507>.
- Ferreira FE, Olaya SX, Zú-iga P, M. A. Infección urinaria durante el embarazo: perfil de resistencia bacteriana al tratamiento en el Hospital General de Neiva, Colombia. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2005;56:239-43.
- Leal AL, Cortes JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, Buitrago G, et al. [Emergence of resistance to third generation cephalosporins by Enterobacteriaceae



- causing community-onset urinary tract infections in hospitals in Colombia]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:298-303. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.04.007>
11. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Pennsylvania, USA: Wayne; 2014.
  12. 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>.
  13. 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>
  14. Perez-Perez 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>
  15. 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>
  16. 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>
  17. Versalovic J, Koeth 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>
  18. 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>.
  19. Ruiz SJ, Montealegre MC, Ruiz-Garbajosa P, Correa A, Briceno DF, Martinez 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. 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>.
  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. 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>.
  23. Rizvi M, Khan F, Shukla I, Malik A, Shaheen. Rising prevalence of antimicrobial resistance in urinary tract infections during pregnancy: Necessity for exploring newer treatment options. *J Lab Physicians*. 2011;3:98-103. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.86842>
  24. Sabharwal ER. Antibiotic susceptibility patterns of uropathogens in obstetric patients. *N Am J Med Sci*. 2012;4:316-9. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.98591>.
  25. Sharma P, Thapa L. Acute pyelonephritis in pregnancy: A retrospective study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2007;47:313-5. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2007.00752.x>.
  26. Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meco E, et al. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3485-90. <https://doi.org/10.1128/AAC.00009-11>.

27. 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>
28. Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P, et al. Extended-spectrum beta-lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1216-22. <https://doi.org/10.3201/eid1707.110209>.
29. Seija V, Fratchez V, Ventura V, Pintos M, Gonzalez M. [Risk factors for community-acquired urinary tract infection caused by fluoroquinolone resistant *E. coli*]. *Rev Chilena Infectol.* 2014;31:400-5. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000400004>.
30. Wang P, Hu F, Xiong Z, Ye X, Zhu D, Wang YF, et al. Susceptibility of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* according to the new CLSI breakpoints. *J Clin Microbiol.* 2011;49:3127-31. <https://doi.org/10.1128/JCM.00222-11>.

**Conflicto de intereses:** ninguno declarado.