

Efectividad *in vitro* de la amikacina y fosfomicina en cepas de *Escherichia coli* uropatógena multidrogorresistentes

In vitro effectiveness of amikacin and fosfomicin in uropathogenic and multidrug resistant *Escherichia coli* strains

MSc. Luis Enrique Cabrera Rodríguez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8020-2363>

MSc. Leonor Díaz Rigau² <https://orcid.org/0000-0002-7110-5323>

Lic. Ana Ibis Miralles Suarez³ <https://orcid.org/0000-0002-6305-4319>

Lic. Rosabel Ones Roque³

Lic. Yulian Torres Herrera³

Lic. Magela Pantaleón Hernández³

¹ Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Aleida Fernández Chardiet. Güines. Mayabeque, Cuba.

² Centro Municipal de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Güines. Mayabeque, Cuba.

³ Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Aleida Fernández Chardiet. Güines. Mayabeque, Cuba

* Autor para la correspondencia. Correo electrónico: luisec@infomed.sld.cu

Conflictos de interés: Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

RESUMEN

Introducción: las infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad y causadas por cepas de *Escherichia coli* multidrogorresistentes, son un fenómeno creciente a nivel mundial.

Objetivos: determinar la susceptibilidad antimicrobiana, los patrones de resistencia y el comportamiento de las cepas multidrogorresistentes a la amikacina y fosfomicina.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, desde el 1 de junio 2017 hasta el 31 de diciembre 2018. El universo estuvo formado por 265 cepas de *Escherichiacoli* aisladas de

urocultivos, de pacientes ambulatorios con sospecha de infección del tracto urinario, de dos instituciones de salud: Hospital Aleida Fernández Chardiet y Centro Municipal de Higiene, Epidemiología y Microbiología, municipio de Güines, provincia de Mayabeque, Cuba.

Resultados: se observaron niveles de sensibilidad por encima del 90% a los antibióticos fosfomicina, amikacina y nitrofurantoina. La mayor resistencia encontrada fue para ceftazidima (72%), seguido de trimetoprim– sulfametoxazol (61,5%), ácido nalidíxico (61,1%) y ciprofloxacina (52,8%). Las cepas mostraron un patrón de resistencia de tres a nueve antimicrobianos. El ácido nalidíxico y el trimetoprim–sulfametoxazol se encontraron en la mayoría de los patrones de multirresistencia. Nótese que en algunos perfiles está incluida, además, la ciprofloxacina. De las 265 cepas 147 (55,4%) resultaron multirresistentes. Se apreció que el 87% de las cepas multidrogorresistentes fueron sensibles a la fosfomicina y amikacina.

Conclusiones: se apreciaron altos valores de resistencia para los antibióticos (trimetoprim–sulfametoxazol, ácido nalidíxico y ciprofloxacina). La fosfomicina y la amikacina podrían ser considerados una opción en el tratamiento de la infección urinaria por *E. coli* multidrogorresistentes. Estos resultados constituyen un motivo de inquietud y obligan a realizar un seguimiento estricto en los próximos años.

Palabras clave: infección del tracto urinario, *Escherichia coli*, patrones de resistencia, multidrogorresistencia, fosfomicina, amikacina.

ABSTRACT

Introduction: the urinary tract infections acquired in the community caused by multidrug resistant *Escherichia coli* strains , are a growing phenomenon in the world.

Objective: to determine the antimicrobial susceptibility, the resistance patterns and to find out the amikacin and fosfomycin sensitivity of the isolated multidrug resistant strains.

Methods: we developed a descriptive retrospective study in the period from June 1st , 2017 to December 31st , 2018. The universe we worked with was formed by 265 isolated *Escherichia coli* strains of ambulatory patients, with suspected urinary tract infections, who belonged to two health institutions: Aleida Fernandez Chardiet Hospital and the Municipal Hygiene, Epidemiology and Microbiology Center, in Güines Municipality, Mayabeque Province, Cuba.

Results: amikacin, fosfomicin and nitrofurantoin presented over 90 % of effectiveness. Antimicrobial resistance of isolated *Escherichia coli* was most common to ceftazidime (72%), followed by trimethoprim – sulfamethoxazole (61.5%), nalidixic acid (61.1%) and ciprofloxacin (52.8%). The strains showed a resistance pattern from three to nine antibiotics. Nalidixic acid and trimethoprim – sulfamethoxazole were found in most of the multiresistance patterns. Notice that in some profiles, ciprofloxacin has been also included. From the 265 isolated strains of *Escherichia coli*, 147 (55.4%) were multidrug resistant; and from those, 87% showed higher sensitivity to fosfomycin and amikacin.

Conclusions: trimethoprim - sulfamethoxazole and quinolones have a high resistance percentage. Fosfomycin and amikacin can be considered suitable therapeutic options for *Escherichia coli* multidrug resistant strains, based on the sensitivity studied. The results obtained from this study are a reason for epidemiological concern, and require a strict follow-up in the coming years.

Keywords: urinary tract infections, *Escherichia coli*, multiresistant patterns, multidrug resistant, fosfomycin, amikacin (source: MeSH NLM).

Recibido: 30/04/2019.

Aprobado: 24/06/2019.

Introducción

En el mundo, se considera a las infecciones urinarias un motivo frecuente de consulta médica a nivel comunitario y hospitalario. Se estima aproximadamente 150 millones de casos al año con diferencias en las frecuencias reportadas de acuerdo con el grupo etario. Los exámenes

microbiológicos evidencian que *Escherichia coli* es el agente etiológico más frecuente en la infección del tracto urinario (ITU).⁽¹⁾

En ocasiones la sintomatología no desaparece por factores de riesgo del paciente, junto a la virulencia y patogenicidad del microorganismo o, más aún, por la creciente resistencia de las bacterias. Uno de los mecanismos de mayor impacto en el desarrollo de la multirresistencia en los bacilos gramnegativos y particularmente en *E. coli* es la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas.^(2,3)

El aumento continuo de la resistencia antimicrobiana es actualmente un problema de salud pública a nivel mundial y ha llevado a muchos países a elaborar planes nacionales de control y vigilancia epidemiológica ante la tendencia alarmista de los microorganismos multidrogorresistentes (MDR) a los diferentes antibióticos utilizados en terapias empíricas y de primera línea. Por ello, investigadores diseñan nuevas estrategias para el tratamiento de las infecciones a partir del resurgimiento de antimicrobianos utilizados en el pasado, como colistina y fosfomicina.^(2,4,5)

El conocimiento de los patrones de sensibilidad de las bacterias más frecuentes que causan ITU en el ámbito local es importante para seleccionar una terapia apropiada. Se recomienda que los laboratorios de Microbiología realicen estudios periódicos de vigilancia activa, para monitorizar cambios en la sensibilidad antibiótica de los uropatógenos y hagan llegar a los clínicos la información sobre las tasas locales de resistencia.^(3,4,5)

La administración indiscriminada de antimicrobianos ha resultado en la selección de cepas resistentes que producen fracaso del tratamiento empírico y complicación de los procesos infecciosos.

Estudios de multirresistencia en la región de las Américas reportan hasta el 95% de resistencia en cepas *E. coli* uropatógenas al menos a un antibiótico y 42% de multirresistencia.⁽⁶⁾ A nivel local^(7,8) se han reportado en cepas de *E. coli* con valores de resistencia superiores al 50% para las drogas antimicrobianas trimetoprim-sulfametoxazol, ácido nalidíxico y ciprofloxacino, recomendadas como tratamiento empírico en la ITU. El presente trabajo se propone determinar la

susceptibilidad antimicrobiana, los patrones de resistencia y el comportamiento de las cepas multidrogorresistentes a la amikacina y fosfomicina.

Método

Diseño y población

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, en el periodo comprendido del 1 de junio 2017 hasta el 31 de diciembre 2018, con un universo de trabajo formado por 265 aislamientos de *Escherichiacoli* de urocultivos, de pacientes ambulatorios con sospecha de ITU de dos instituciones de salud: el Hospital Clínico-Quirúrgico Docente Aleida Fernández Chardiet y el Centro Municipal de Higiene, Epidemiología y Microbiología, municipio de Güines, provincia de Mayabeque, Cuba.

Recolección y aislamientos bacterianos

Las muestras de orina fueron recolectadas a partir del chorro medio de la micción, bajo técnica estéril, sembradas antes de cumplirse una hora desde su recolección, en agar CLED y agar Mc Conkey. Las placas fueron incubadas a $35 \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 18 a 24 h. A aquellas muestras que presentaron crecimiento bacteriano, con cuentas iguales o superiores a 100000 ufc/mL, se les realizó la identificación en género y especie por métodos convencionales, según las normas y procedimientos para el diagnóstico microbiológico⁽⁹⁾ y fueron incluidas para el estudio de susceptibilidad antimicrobiana.

Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana

La determinación de la susceptibilidad antimicrobiana se realizó por la técnica de difusión de disco de Kirby-Bauer, bajo los lineamientos de las guías del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, por sus siglas en inglés).⁽¹⁰⁾ Los discos de antibióticos (CPM, Roma, Italia) probados fueron: cefazolina (KZ, 30 µg); cefotaxima (CTX, 30 µg); ceftriaxona (CRO, 30 µg); ceftazidima (CAZ, 30 µg); cefepime (FEP, 30 µg); amikacina (AK, 30 µg); gentamicina (CN, 10 µg); ciprofloxacina (CIP, 5 µg); ácido nalidíxico (NA, 30 µg); trimetoprim- sulfametoxazol (SXT,

1,25/ 23,75 µg); fosfomicina (FOS, 200 µg) y nitrofurantoína (F, 300 µg). La lectura e interpretación de los halos de inhibición se realizó según el CLSI. Se utilizaron las siguientes cepas controles *E. coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, donadas por el Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología (INHEM) de Cuba.

Variables

La susceptibilidad antimicrobiana fue clasificada en dos categorías: sensible y resistente. Los criterios de interpretación están basados en la respuesta *in vitro* de un microorganismo a un agente antimicrobiano con niveles alcanzados en sangre o tejidos del antimicrobiano dosificado. La categoría “Sensible” implica que los aislamientos son inhibidos por las concentraciones usualmente alcanzadas por los antimicrobianos, cuando son usados en la dosis recomendada para el sitio de infección. La categoría “Resistente” implica que los aislamientos no son inhibidos por las concentraciones séricas del antimicrobiano, normalmente alcanzadas a dosis habituales.⁽¹⁰⁾

Identificación de patrones de multiresistencia

Se definió como multiresistencia la resistencia de al menos un antibiótico de tres o más categorías de antibióticos, determinadas por la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas.⁽¹¹⁾ Las familias de antimicrobianos analizadas fueron: betalactámicos, quinolonas, aminoglucósidos, sulfonamidas y fosfonopéptidos (fosfomicina).

Análisis estadístico

Los datos fueron introducidos y procesados usando el programa Microsoft Excel. Las variables se expresan mediante sus frecuencias relativas en porcentajes (%).

Aspectos éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución. No se requirió consentimiento informado, debido a que solo se analizaron las cepas aisladas, al prescindirse de identificadores personales.

Resultados

Susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de *Escherichia coli*

Analizando los porcentajes de susceptibilidad (tabla I), se observaron niveles de sensibilidad por encima del 90% en los antibióticos fosfomicina, amikacina y nitrofurantoina. La mayor resistencia encontrada fue para ceftazidima (72%), seguido de trimetoprim–sulfametoxazol (61,5%), ácido nalidíxico (61,1%) y ciprofloxacina (52,8%).

Tabla I. Frecuencia de sensibilidad y resistencia de los aislados de *Escherichia coli*

Drogas antimicrobianas	Sensibles	%	Resistentes	%
Ceftazidima	74	28,0	191	72,0
Trimetoprim - sulfametoxazol	102	38,5	163	61,5
Ácido nalidíxico	103	38,9	162	61,1
Ciprofloxacina	125	47,2	140	52,8
Cefotaxima	140	52,9	125	47,1
Cefazolina	145	54,8	120	45,2
Ceftriaxona	171	64,6	94	35,4
Gentamicina	174	65,7	91	34,3
Cefepime	190	71,7	75	28,3
Fosfomicina	243	91,7	22	8,3
Amikacina	245	92,5	20	7,5
Nitrofurantoína	246	92,9	19	7,1

Fuente: Libro de trabajo. Laboratorio de Microbiología. 2017- 2018.

Patrones de multirresistencia

Diversos perfiles de multirresistencia fueron observados en las bacterias aisladas. De las 265 cepas estudiadas, 147 (55,4%) resultaron multirresistentes. El patrón de multidrogorresistencia más frecuente fue SXT- NA- CIP- CN- KZ- CRO- CTX- CAZ- FEP 17 (11,5%) (tabla II). Las cepas mostraron un patrón de resistencia de tres a nueve antimicrobianos. El ácido nalidíxico y el trimetoprim–sulfametoxazol se encontraron en la mayoría de los patrones de multirresistencia. Nótese que en algunos perfiles está incluida, además, la ciprofloxacina.

Tabla II. Principales patrones de multirresistencia antibiótica de cepas de *Escherichia coli*

Número de patrón	Patrones de resistencia antibiótica	n/ (%)
I	SXT- NA- CIP- CN- AK- KZ- CRO- CTX- CAZ- FEP- FOS	3 (2,0%)
II	SXT- NA- CIP- CN- KZ- CRO- CTX- CAZ- FEP- FOS	4 (2,7%)
III	SXT- NA- CIP- CN- KZ- CRO- CTX- CAZ- FEP	17 (11,5%)
IV	SXT- NA- CIP- CN	5 (3,4%)
V	SXT- NA- CIP- KZ- CRO- CTX- CAZ- FEP	12 (8,1%)
VI	SXT- NA- CIP- KZ- CRO- CTX- CAZ	3 (2,0%)
VII	SXT- NA- CIP- KZ- CAZ	3 (2,0%)
VIII	SXT- NA- CIP- CTX- CAZ	5 (3,4%)
IX	SXT- NA- CIP- CAZ	11 (7,4%)
X	SXT- NA- CN- CTX- CAZ	10 (6,8%)
XI	SXT- NA- CN	3 (2,0%)
XII	SXT- NA- CAZ	4 (2,7%)
XIII	NA- CIP- CN- KZ- CRO- CTX- CAZ- FEP	3 (2,0%)
XIV	CIP- CN- KZ- CRO- CTX- CAZ- FEP	3 (2,0%)
Otros patrones		61 (41,4%)

Leyenda: SXT, trimetoprim - sulfametoxazol; NA, ácido nalidíxico; CIP, ciprofloxacina; CN, gentamicina; AK, amikacina; KZ, cefazolina; CRO, ceftriaxona; CTX, cefotaxima; CAZ, ceftazidima; FEP, cefepime; FOS, fosfomicina.

Fuente: Libro de trabajo. Laboratorio de Microbiología. 2017- 2018.

Se apreció que 128 cepas multidrogorresistentes MDR (87%) resultaron sensibles a la fosfomicina y amikacina (tabla III). En 3 cepas MDR coincide la resistencia a ambas drogas; 10 aislados presentaron resistencia a la nitrofurantoína.

Tabla III. Comportamiento de las cepas multidrogorresistentes a la fosfomicina y amikacina

Cepas multidrogorresistentes n=147 (55,4%)							
Resistentes a FOS		Sensibles a FOS		Resistentes a AK		Sensibles a AK	
n	%	n	%	n	%	n	%
19	13	128	87	19	13	128	87

Legenda: AK, amikacina; FOS, fosfomicina.

Fuente: Libro de trabajo. Laboratorio de Microbiología. 2017 – 2018.

DISCUSIÓN

La alta incidencia de los padecimientos infecciosos causados principalmente por los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* y el surgimiento de cepas resistentes y multirresistentes a los antibióticos son elementos que constituyen uno de los mayores problemas de la Medicina actual y futura, ya que estos factores dificultan el tratamiento de las enfermedades transmisibles y deterioran la calidad de vida del individuo.

La implementación de una antibioticoterapia empírica está indicada en el tratamiento de las ITU. Para que un antibiótico pueda ser utilizado para tal fin, debe presentar una tasa de resistencia no superior al 10-20%.

Dicho procedimiento varía de acuerdo con la edad del paciente, sexo, infecciones asociadas, agente infeccioso y el sitio anatómico de las vías urinarias (altas o bajas) comprometido. Esta conducta de acción es necesaria hasta obtener el resultado del urocultivo que permita tomar decisiones de acuerdo con el patrón de sensibilidad del antibiograma.^(3,4)

El trimetoprim-sulfametoxazol y las quinolonas son antibióticos de primera línea en el tratamiento de la ITU por *E. coli* en muchos países, incluyendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA).⁽¹²⁾ El presente estudio halló frecuencias elevadas de resistencia antibiótica a ambos, similares a investigaciones locales en población adulta [trimetoprim-sulfametoxazol (81,4%) y ciprofloxacina (68,7%), ácido nalidíxico (86,1%)]^(7,8) e internacionales que citaron cifras de resistencia para el trimetoprim-sulfametoxazol de

(58%), (73,4%) y (72%), respectivamente,^(4,13,14) y quinolonas, más del (65%).^(4,15,16) Sin embargo, Datta⁽¹⁷⁾ reportó buena sensibilidad de las cepas de *E. coli* uropatógenos a las drogas antes mencionadas, y Gutema⁽¹⁸⁾ encontró el 70% de las cepas sensibles a la ciprofloxacina.

Por muchas razones ha ocurrido este cambio en el perfil de resistencia a los grupos de antibióticos de uso común (trimetoprim–sulfametoxazol, ácido nalidíxico y ciprofloxacina), entre ellas el uso indiscriminado de antibióticos en la atención primaria y secundaria, mutaciones espontáneas o transferencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) a los microorganismos. Además, en nuestro medio se indican tanto para otros procesos infecciosos como respiratorios, digestivos y cutáneos. Estos resultados constituyen un motivo de preocupación y obligan a realizar un seguimiento estricto en los próximos años.

Desde hace muchos años, la nitrofurantoína se prescribe en Cuba y otros países como bacteriostático en la ITU. Diferentes estudios de vigilancia del comportamiento de cepas de *E. coli* con la nitrofurantoína realizados en Irán, Cuba, Etiopía y Estados Unidos de América han observado una escasa o nula selección de cepas resistentes, con reportes de valores de sensibilidad [(86,5%), (90,6%), (91%) y (100%)], respectivamente, a la droga.^(5,7,13,17) Se sugiere continuar como terapia de primera línea para la ITU no complicada o cistitis en pacientes adultos. La amikacina aún mantiene tasas de resistencia baja en nuestro contexto local,^(7,8) por lo que deben ser considerada como tratamiento de primera línea en el paciente hospitalizado. La buena sensibilidad de las cepas del presente estudio a la amikacina coinciden con los resultados publicado por investigadores de Etiopía y España, que encontraron niveles de sensibilidad del ciento por ciento.^(13,19)

El incremento de los microorganismos productores de BLEE y MDR por los diferentes antibióticos utilizados en terapias empíricas y de primera línea ha hecho que investigadores^(2,14,20,21,22) diseñen nuevas estrategias para el tratamiento de las infecciones, a partir del resurgimiento de antimicrobianos utilizados en el pasado, como fosfomicina. Nuestro estudio demostró que la fosfomicina mantiene actividad *in vitro* frente a cepas de *E. coli* MDR.

Es recomendable un antibiótico con alta eficacia sobre el agente sospechado, con muy buena distribución corporal, alta concentración en vías urinarias y baja toxicidad, con respuesta rápida y efectiva al tratamiento, que evite la recurrencia y aparición de resistencia antimicrobiana. En este sentido, la fosfomicina posee acción bactericida, es de amplio espectro, inhibe la síntesis de la pared bacteriana y se une por competición, por ser análogo al Mur A, y no presenta resistencia cruzada con ningún otro antibiótico.⁽²³⁾

Uno de los mayores problemas en el tratamiento de pacientes infectados con bacilos Gram negativo es su multirresistencia a los antimicrobianos. En la presente investigación se encontró 55,4% de cepas MDR. Trabajos realizados internacionalmente entre los años 2014-2018, por Yabar,⁽³⁾ Strand,⁽²⁴⁾ y Malekzadegan⁽²⁵⁾ reportaron 45,9%, 63% y 77,8% de cepas MDR, respectivamente. En Cuba, Suárez-Trueba⁽²⁶⁾ y González⁽²⁷⁾ han alertado sobre la circulación de cepas MDR.

El aumento de infecciones por patógenos multirresistentes disminuye la efectividad del tratamiento, representa altos costos e incrementa la morbilidad y mortalidad, por lo que es necesario el conocimiento de la epidemiología local, así como los fenotipos de sensibilidad más frecuentes para poder adecuar mejor los tratamientos.

Los resultados descritos en este trabajo presentan la limitación que reflejan solamente la realidad de la población estudiada y tampoco fue evaluada la respuesta clínica. Antes de sugerir el uso de estos antimicrobianos como la base del tratamiento empírico de las ITU, es necesario validar estos resultados mediante estudios multicéntricos y eventualmente modificar las guías clínicas de tratamiento de ITU. En nuestra institución, futuras investigaciones deben encaminarse a determinar en cepas uropatógenos genes de resistencia y la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la fosfomicina, método de referencia recomendado por el CLSI.⁽¹⁰⁾

Conclusiones

La fosfomicina y la amikacina muestran buena efectividad *in vitro* en cepas de *E. coli* multidrogorresistentes causantes de ITU. El tratamiento empírico para la infección urinaria se ve complicado frente a la presencia de multirresistencia. En consecuencia, urge implementar programas de prevención y control de la diseminación de clonas bacterianas multirresistentes, así como crear estrategias que permitan racionalizar el uso de los antimicrobianos.

Rreferencias Bibliográficas

1. Pigrau C. Infección del tracto urinario. Barcelona: Salvat; 2013.
2. Ten Doesschate T, Van Mens SP, Van Nieuwkoop C, Geerlings SE, Hoepelman AIM, Bonten MJM. Oral fosfomycin versus ciprofloxacin in women with E.coli febrile urinary tract infection, a double-blind placebo-controlled randomized controlled non-inferiority trial (FORECAST). BMC Infect Dis. 2018[citado 5 ene 2019];18(1):626-631. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6280543/>
3. Yábar MN, Curi Pesantes B, Torres CA, Calderón Anyosa R, Riveros M, Ochoa TJ. Multiresistance and factors associated with the presence of extended-spectrum beta-lactamases in Escherichia coli strains isolated from urine culture. Rev Peruana Med Exp Sal. Púb. 2017[citado 5 ene 2019];34(4):660-665. Disponible en: <https://europepmc.org/abstract/med/29364420>
4. Garza Montúfar ME, Treviño Valdez PD, De la Garza Salinas LH. Resistencia bacteriana y comorbilidades presentes en pacientes urológicos ambulatorios con urocultivos positivos. Rev Med Inst Mex. Seg. Soc. 2018[citado 5 ene 2019];56(4):347-353. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2018/im184f.pdf>

5. Ghazvini H, Taheri K, Edalati E, Sedighi M, Mirkalantari S. Virulence factors and antimicrobial resistance in uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from cystitis and pyelonephritis. *Turk J Med Sci*. 2019[citado 5 ene 2019]; 49(1):361-367. Disponible en: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/735784>
6. Oliveira FA, Paludo KS, Arend LN, Farah SM, Pedrosa FO, Souza EM, et al. Virulence characteristics and antimicrobial susceptibility of uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Genet Mol Res*. 2011[citado 5 ene 2019];10(4):4114-4125. Disponible en: <https://www.geneticsmr.com/year2011/vol10-4/pdf/gmr1396.pdf>
7. Torres Fuentes G, Brito Herrera B, Barbier Rubiera A. Comportamiento de la infección urinaria y susceptibilidad antimicrobiana de la bacteria más frecuente. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2014[citado 5 ene 2019];30(4):416-425. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252014000400003
8. Cabrera Rodríguez LE, Díaz Rigau L, Fernández Núñez T, Díaz Oliva S, Carrasco Miraya A, García Fumero Y, et al. Susceptibilidad antimicrobiana de aislados bacterianos en pacientes hospitalizados y comunitarios. *Rev Cubana Med Trop*. 2018[citado 5 ene 2019];70(2):1-10. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602018000200003
9. Koneman E, Allen S, Janda W, Schreckenberger P, Washington W. Diagnóstico microbiológico. 5ta ed. Madrid: Panamericana; 1999.
10. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 26th Ed. USA: Clinical Laboratory Standards Institute;2016[citado 15 may 2018]. Disponible en: <http://ljzx.cqrmhospital.com/upfiles/201601/20160112155335884.pdf>

11. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, Carmeli Y, Falagas M, Giske C, 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[citado 18 feb 2019]; 18(3): 268–281. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
12. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. 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[citado 18 feb 2019];52(5):103-120. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/52/5/e103/388285>
13. Mama M, Manilal A, Gezmu T, Kidanewold A, Gosa F, Gebresilasie A. Prevalence and associated factors of urinary tract infections among diabetic patients in Arba Minch Hospital, Arba Minch province, South Ethiopia. Turk J Urol. 2018[citado 18 feb 2019];45(1):56-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6342569/>
14. Zamudio Chávez O, Méndez Tovar S, Apodaca Tomas K, Cruz Hernández M. Estudio de sensibilidad de fosfomicina en enterobacterias y microorganismos multidrogorresistentes de muestras de pacientes del Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza» del CMN La Raza. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab .2017 [citado 10 mar 2019]; 64 (3): 114-119.Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2017/pt173c.pdf>
15. Azargun R, Soroush Barhaghi MH, Samadi Kafil H, Ahangar Oskouee M, Sadeghi V, Memar MY, et al. Frequency of DNA gyrase and topoisomerase IV mutations, and plasmid-mediated quinolone resistance genes among Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae isolated from urinary tract infections in Azerbaijan, Iran. J Glob Antimicrob Resist. 2018[citado 18 feb 2019]; 17: 39-43. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716518302194>
16. Asafo Adjei K, Mensah JE, Labi AK, Dayie NTKD, Donkor ES. Urinary Tract Infections among Bladder Outlet Obstruction Patients in Accra, Ghana: Aetiology, Antibiotic Resistance, and Risk

Factors. Diseases. 2018 [citado 18 feb 2019];6(3): 65-70. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2079-9721/6/3/65>

17. Datta R, Advani S, Rink A, Bianco L, Van Ness PH, Quagliarello V, et al. Increased Fluoroquinolone-Susceptibility and Preserved Nitrofurantoin-Susceptibility among Escherichia coli Urine Isolates from Women Long-Term Care Residents: A Brief Report. Open Access J Gerontol Geriatr Med. 2018[citado 18 feb 2019];4(3). Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6241532/>

18. Gutema T, Weldegebreal F, Marami D, Teklemariam Z. Prevalence, Antimicrobial Susceptibility Pattern, and Associated Factors of Urinary Tract Infections among Adult Diabetic Patients at Metu Karl Heinz Referral Hospital, Southwest Ethiopia. Int J Microbiol. 2018[citado 18 feb 2019];2018:7591259. Disponible en:

<https://www.hindawi.com/journals/ijmicro/2018/7591259/abs/>

19. Cantón R, Loza E, Aznar J, Castillo FJ, Cercenado E, Fraile-Ribot PA, et al. Monitoring the antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms involved in intraabdominal and urinary tract infections recovered during the SMART study (Spain, 2016 and 2017). Rev Esp. Quimioter. 2019 [citado 18 feb 2019]; 32(2): 145-155. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6441989/>

20. Demir T, Buyukguclu T. Fosfomycin: In vitro efficacy against multidrug-resistant isolates beyond urinary isolates. J Glob Antimicrob Resist. 2017 [citado 18 feb 2019];8: 164-168.

Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213716517300127>

21. Cardone S, Petruzzello C, Migneco A, Fiori B, Spanu T, D'Inzeo T, et al. Age-related Trends in Adults with Urinary Tract Infections Presenting to the Emergency Department: A 5-Year Experience. Rev Recent Clin Trials. 2019 [citado 20 feb 2019];14(2):147-156. Disponible en:

<https://europepmc.org/abstract/med/30588887>

22. Lifonzo Mucha SJ, Tamariz Zamudio PE, Champi Merino RG. Sensibilidad a fosfomicina en *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Peruana Med Exp Salud Pública*. 2018 [citado 20 feb 2019];35(1):68-71. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v35n1/a11v35n1.pdf>
23. Gobernado M. Fosfomicina. *Rev Esp. Quimioter*. 2003 [citado 20 feb 2019];16(1):15-40. Disponible en: https://seq.es/wp-content/uploads/2010/06/seq_0214-3429_16_1_15.pdf
24. Strand L, Jenkins A, Henriksen IH, Allum AG, Grude N, Kristiansen BE. High levels of multiresistance in quinolone resistant urinary tract isolates of *Escherichia coli* from Norway; a non clonalphenomen? *BMC Res Notes*. 2014 [citado 20 feb 2019];7:376. Disponible en: <https://bmcrsnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-7-376>
25. Malekzadegan Y, Khashei R, Ebrahim Saraie H, Jahanabadi Z. Distribution of virulence genes and their association with antimicrobial resistance among uropathogenic *Escherichia coli* isolates from Iranian patients. *BMC Infect Dis*. 2018 [citado 20 feb 2019];18(1):572. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-018-3467-0>
26. Suárez Trueba B, Milián Samper Y, Espinosa Rivera F, Hart Casares M, Llanes Rodríguez N, Martínez Batista ML. Susceptibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia de *Escherichia coli* aisladas a partir de urocultivos en un hospital de tercer nivel. *Rev Cubana Med*. 2014 [citado 20 feb 2019];53(1): 3-13. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v53n1/med02114.pdf>
27. González Mesa L, González Leyva MA, Zayas Tamayo AM, Curbelo Álvarez M, Garrido Nicot Y. Relación genética de aislados clínicos de *Escherichia coli* productores de Beta-Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en un hospital de la Habana, Cuba. *Rev CENIC Cienc Biológ*. 2017 [citado 20 feb 2019];48(3):107-112. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181253610005.pdf>

Declaración de autoría

Luis Enrique Cabrera Rodríguez , Leonor Díaz Rigau: Concepción y diseño del estudio y realizaron la discusión crítica y la escritura final del manuscrito.

Ana Ibis Miralles Suárez, Rosabel Ones Roque, Yulian Torres Herrera: Procesaron las muestras y la realización de los antibiogramas.

Magela Pantaleón Hernández: Preparación de medios de cultivos y reactivos.

Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.