

## ***Escherichia coli* extraintestinal, resistencia antimicrobiana y producción de betalactamasas en aislados cubanos**

Extraintestinal *Escherichia coli*, antimicrobial resistance and betalactamase production in Cuban isolates

Dianelys Quiñones Pérez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4506-6890>

Yulaisky Betancourt González<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4641-1804>

Yenisel Carmona Cartaya<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1241-5302>

Niurka Pereda Novales<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4408-7721>

Susell Álvarez Valdivia<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8044-4255>

Meiji Soe aung<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8402-5349>

Nobumichi Kobayashi<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0146-6211>

<sup>1</sup>Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital General Docente “Leopoldito Martínez”. Mayabeque, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo". La Habana, Cuba.

<sup>4</sup>Universidad Médica de Saporó, Departamento. de Higiene. Saporó, Japón.

\* Autor para la correspondencia: [dia@ipk.sld.cu](mailto:dia@ipk.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** *Escherichia coli* extraintestinal constituye uno de los principales patógenos causantes de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria con un alto impacto en la salud por su morbilidad y mortalidad.

**Objetivo:** Describir el comportamiento clínico de *E. coli* extraintestinal en hospitales cubanos, así como determinar la resistencia antimicrobiana y la producción de betalactamasas.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, durante el período de mayo 2017 a junio 2018, en el Laboratorio Nacional de Referencia de Microbiología del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” que incluyó 119 aislados de *Escherichia coli*

causantes de infecciones extraintestinales en 30 hospitales de diferentes áreas geográficas del país. Se llevó a cabo la identificación mediante el sistema API 20E y la determinación de la susceptibilidad *in vitro* a 16 antimicrobianos por el sistema automatizado VITEK-2 y el método de difusión por disco, excepto para la colistina que se empleó el método de elución de disco. Se realizó, además, la detección fenotípica de betalactamasa de espectro extendido, de tipo AmpC y metalobetalactamasa.

**Resultados:** *E. coli* extraintestinal causó con mayor frecuencia infección de herida quirúrgica (23,5 %), infección del torrente sanguíneo (20,7 %), infecciones respiratorias (17,6 %), infecciones de piel (16,8 %) e infección del tracto urinario (12,6 %). Predominó la resistencia a betalactámicos que osciló entre 61,3 % y 89,1 %, mientras que 79,8 % y 80,5 % de los aislados fueron resistentes a trimetoprim/sulfametoxazol y tetraciclina, respectivamente. La amikacina, la fosfomicina, la colistina y los carbapenémicos mostraron mayor actividad *in vitro*. El 43,7 % produjo betalactamasas de espectro extendido, 7,6 % AmpC plasmídica y 0,8 % metalobetalactamasa.

**Conclusiones:** La escasa sensibilidad en los aislados de *E. coli* extraintestinal a los antimicrobianos de primera línea, así como la detección de un aislado productor de metalobetalactamasa evidencia la necesidad de mantener un monitoreo continuo de este patógeno para el cual las alternativas de tratamiento son cada vez más restringidas.

**Palabras clave:** *Escherichia coli* extraintestinal; resistencia antimicrobiana; betalactamasas

## ABSTRACT

**Introduction:** Extraintestinal *Escherichia coli* is one of the main pathogens causing infections associated to health care, with a high impact on health, due to its morbidity and mortality.

**Objective:** Describe the clinical behavior of extraintestinal *E. coli* in Cuban hospitals, and determine antimicrobial resistance and betalactamase production.

**Methods:** A descriptive cross-sectional study was conducted at the Microbiology National Reference Laboratory of Pedro Kourí Tropical Medicine Institute from May 2017 to June 2018. The study included 119 *Escherichia coli* isolates causing extraintestinal infections in 30 hospitals from various geographic areas in the country. Identification was based on the API 20E system, and determination of *in vitro* susceptibility to 16 antimicrobials on the automated system VITEK-2 and the disk diffusion method, except for colistin, for which the disk elution method was used. Phenotypical detection was also performed of AmpC extended-spectrum betalactamase and metallo betalactamase.

**Results:** The most common disorders caused by extraintestinal *E. coli* were surgical wound infection (23.5%), bloodstream infection (20.7%), respiratory infections (17.6%), skin infections (16.8%) and urinary tract infection (12.6%). A predominance was found of resistance to betalactams, which ranged between 61.3% y 89.1%, whereas 79.8% and 80.5% of the isolates were resistant to trimethoprim / sulfamethoxazole and tetracycline, respectively. Amikacin, fosfomicin, colistin and carbapenemics displayed greater *in vitro* activity. 43.7% produced extended spectrum betalactamases, 7.6% plasmid AmpC and 0.8% metallobetalactamase.

**Conclusions:** The low sensitivity of extraintestinal *E. coli* isolates to first-line antimicrobials and the detection of a metallobetalactamase producing isolate are evidence of the need to maintain continuous surveillance of this pathogen, for which the treatment options are ever more restricted.

**Keywords:** extraintestinal *Escherichia coli*; antimicrobial resistance; betalactamases.

Recibido: 07/08/2020

Aceptado: 30/08/2020

## Introducción

*Escherichia coli* extraintestinal (ECEI) constituye uno de los principales patógenos causantes de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS) con un alto impacto en la salud por su morbilidad, mortalidad e incremento de los costos sanitarios, lo que se relaciona, principalmente, a su multidrogorresistencia (MDR).<sup>(1)</sup>

El desafío clínico de este patógeno incluye infecciones urinarias, bacteriemias asociadas a catéteres, septicemias, shock séptico, meningitis, infecciones de heridas quirúrgicas, peritonitis, infecciones de piel y partes blandas, entre otras, con fallos terapéuticos frecuentes y disponibilidad de pocas terapias efectivas.<sup>(2)</sup>

La región de Latinoamérica es una de las más afectadas con una incidencia alta de IAAS producidas por ECEI MDR que alcanza 39,7 % junto a EE UU y Canadá que reportan un 50 % de casos<sup>(3,4)</sup> Se estima que la mortalidad mundial puede alcanzar hasta un 70 %.<sup>(5)</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ubica a ECEI como prioridad dentro del nuevo programa mundial de vigilancia de la resistencia antimicrobiana, así como, entre las primeras

bacterias para incentivar la investigación científica y el desarrollo de nuevos antimicrobianos por las escasas o nulas opciones terapéuticas para combatir sus infecciones.<sup>(6,7)</sup>

Una de las familias de antibióticos más afectados son los betalactámicos debido a la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), betalactamasa tipo AmpC plasmídica y carbapenemasas.<sup>(8)</sup> Esta última enzima, entre las enterobacterias, es una emergencia mundial, ya que inactivan a los carbapenémicos, recurso terapéutico por excelencia para combatir las infecciones por bacilos gramnegativos productores de BLEE, incluso, afectan también a los inhibidores de betalactamasas.<sup>(9)</sup>

Este panorama crítico de inteligencia bacteriana, demandó el resurgimiento de la colistina como terapia de última línea frente a las infecciones por aquellos patógenos resistentes a casi todos los antimicrobianos es decir extremadamente resistentes (XDR, por sus siglas en inglés).<sup>(10)</sup>

En 2015, se documenta, por primera vez, la resistencia plasmídica a colistina mediada por el gen *mcr-1* (*Mobile Colistin Resistance*, por sus siglas en inglés) en aislados de *E. coli* en carne cruda, animales y pacientes hospitalizados la que ya se documenta en Estados Unidos, Paraguay, Chile, Argentina, Venezuela, Ecuador y Perú constituyendo una alerta epidemiológica para la región de Las América.<sup>(11,12)</sup>

El Laboratorio Nacional de Referencia para la Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana de Patógenos causantes de Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (LNR-IAAS/IPK) en Cuba, inició la vigilancia nacional de ECEI en 2014 y se notifica una multidrogorresistencia marcada con circulación del clon uropatogénico pandémico *E coli* O25b en diferentes provincias del país.<sup>(13)</sup>

Por tanto, se hace imprescindible el monitoreo continuo de la resistencia antimicrobiana de este patógeno, de los mecanismos involucrados, así como el perfeccionamiento de su vigilancia clínica epidemiológica para brindar a los médicos de asistencia, microbiólogos, farmacólogos y epidemiólogos las herramientas necesarias para su prevención y control.

El objetivo del estudio describir el comportamiento clínico de ECEI en hospitales cubanos, así como determinar la resistencia antimicrobiana y la producción de betalactamasas.

## Métodos

En el período comprendido entre mayo 2017 y junio 2018, en el LNR-IAAS/IPK, se realizó un estudio descriptivo de corte transversal que incluyó 119 aislados viables de *E. coli* tipo

ECEI procedentes de 31 hospitales de 10 provincias (Pinar del Río, Artemisa, La Habana, Mayabeque, Matanzas, Cienfuegos, Sancti Spiritus, Santiago de Cuba, Granma, Guantánamo) y el municipio especial Isla de la Juventud.

Se incluyeron todos los aislados correspondientes a ECEI viables que se acompañaron del modelo de recolección de datos correspondiente a partir del cual se analizaron las variables clínicas de los pacientes para determinar el tipo y frecuencia de infecciones causadas por los aislados, objeto de estudio.

### **Identificación de especie**

Los aislados se sembraron por estrías en placas de agar Mac Conkey (Biolife) para incubar a 37 °C (Incubadora Memmert, Alemania) durante 18-24 horas. Al crecimiento obtenido se le realizó la tinción de gram para comprobar pureza del cultivo. Los aislados se identificaron por el sistema API 20 E (BioMérieux, Francia) para enterobacterias acorde a las instrucciones del fabricante.

### **Determinación de la susceptibilidad *in vitro* a los antimicrobianos**

Se usó el sistema automatizado Vitek 2 compact versión 6.019 (bioMérieux, Francia), siguiendo las recomendaciones del fabricante y empleando la tarjeta AST-272 que contiene los siguientes antimicrobianos: ampicilina/sulbactam, piperazilina/tazobactam, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, cefepime, imipenem, meropenem, amikacina, gentamicina y ciprofloxacina. Para el trimetoprim/sulfametoxazol, la tetraciclina, la fosfomicina y la ampicilina se aplicó el método de difusión por disco (Liofilchem, Italia). Para la interpretación de los resultados se emplearon las normas del CLSI y EUCAST de 2019.<sup>(14,15)</sup> Para la colistina se empleó el método de elución de disco acorde al protocolo recomendado por el INEI-ANLIS “Dr. Carlos Malbrán”, 2017.<sup>(16)</sup>

Se utilizaron las cepas controles: *E. coli* ATCC 25922 y *E. coli* NCTC 13846 (*mcr-1* positiva).

### **Detección de betalactamasa de espectro extendido**

Se realizó mediante el método de disco combinado: cefotaxima (30 µg) y cefotaxima/ácido clavulánico (30/10 µg) y ceftazidima (30 µg), ceftazidima- ácido clavulánico (30/10 µg) (Oxoid, Ltd). Se utilizó *K. pneumoniae* ATCC 700603 como cepa control productora de BLEE y *Escherichia coli* ATCC 25922 como cepa control negativo.

### **Detección de betalactamasa de tipo AmpC**

La confirmación del fenotipo productor de AmpC se llevó a cabo mediante el estuche ESBL + AmpC Screen Kit (Rosco Diagnóstica, Dinamarca), para lo cual se siguieron las instrucciones del fabricante. Como cepa control productora de AmpC se utilizó *Escherichia coli* DQ25 y como cepa control negativo *Escherichia coli* ATCC 25922.

### **Detección de carbapenemasa**

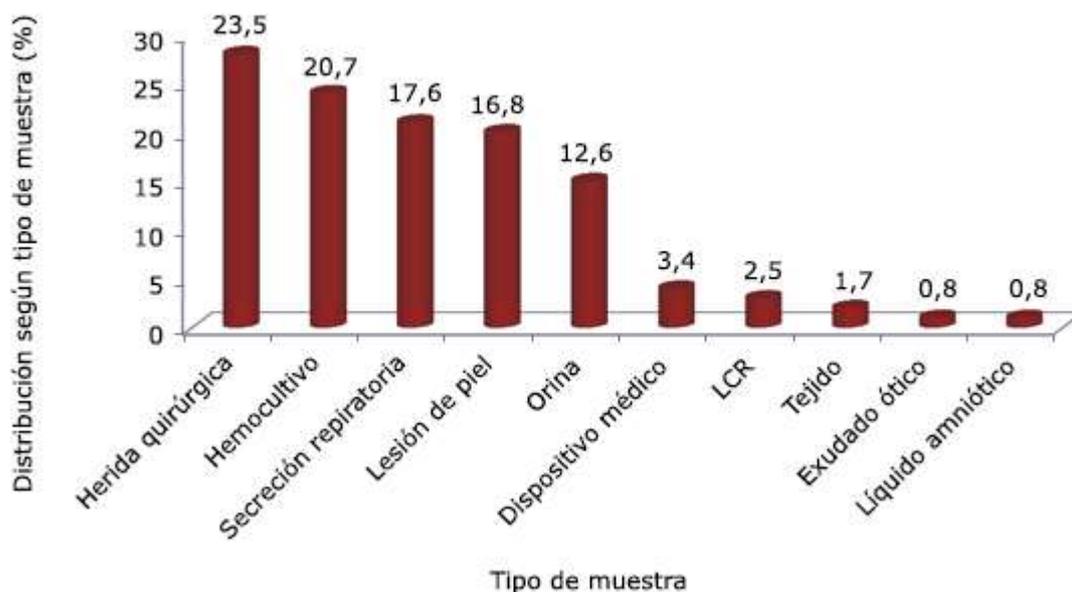
Se realizó mediante el método comercial de tabletas combinadas KPC-MBL Confirm ID Pack (Rosco Diagnóstica, Dinamarca) para lo cual se siguieron las instrucciones del fabricante. Como cepa control productora de carbapenemasa se utilizó *K. pneumoniae* ATCC BAA-1705 –MHT y como control negativo *K. pneumoniae* ATCC BAA-1706–MHT.

### **Análisis estadístico**

Los resultados obtenidos fueron almacenados y procesados con el programa Microsoft Excel 2016. Se utilizaron medidas de estadística descriptiva como la frecuencia y el porcentaje para el análisis de los resultados.

### **Resultados**

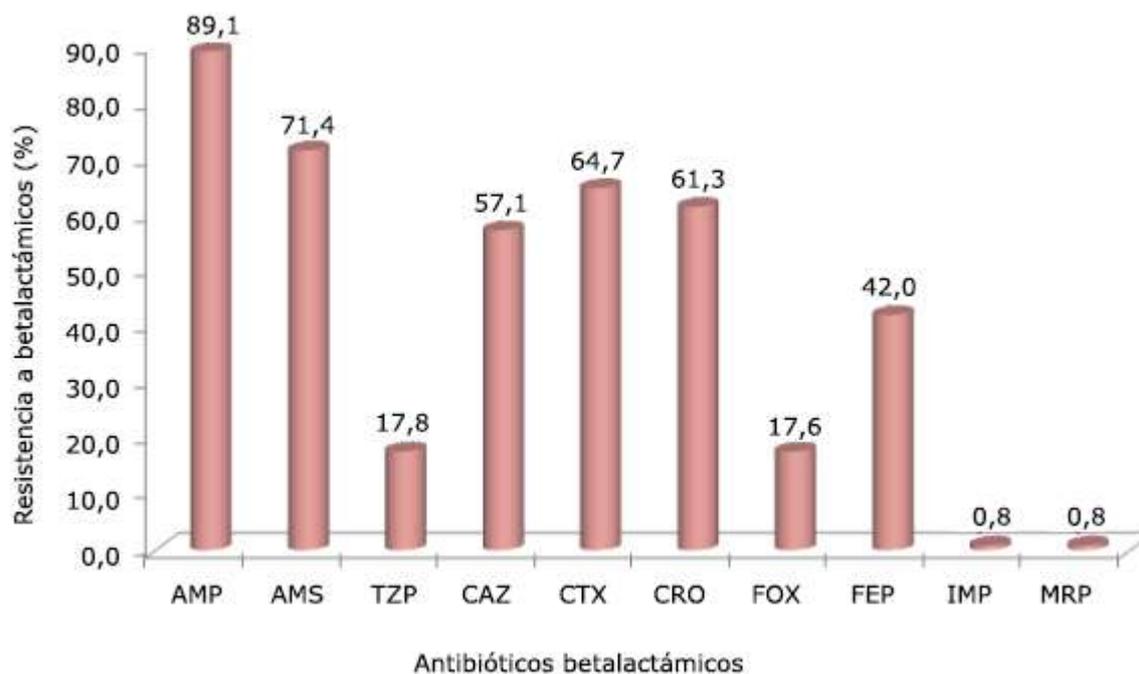
Se caracterizaron 119 aislados de ECEI causantes de infecciones en pacientes ingresados en diferentes hospitales de Cuba en el período de mayo 2017 a junio 2018. En relación con el tipo de muestra, el mayor número de aislados se obtuvo de secreción de herida quirúrgica (23,5 %), seguido de hemocultivos (20,7 %), secreción respiratoria (17,6 %), lesión de piel (16,8 %) y orina (12,6 %), lo que evidencia a ECEI como causa importante de infección de herida quirúrgica, infección del torrente sanguíneo, infecciones respiratorias, infecciones de piel e infección del tracto urinario. Aunque en menor frecuencia, es trascendental resaltar la ocurrencia de meningitis e infecciones asociadas a dispositivos médicos (Fig. 1).



LCR: líquido céfalo raquídeo

**Fig. 1** - Distribución de *Escherichia coli* extraintestinal según tipo de muestra causante de infección en hospitales cubanos.

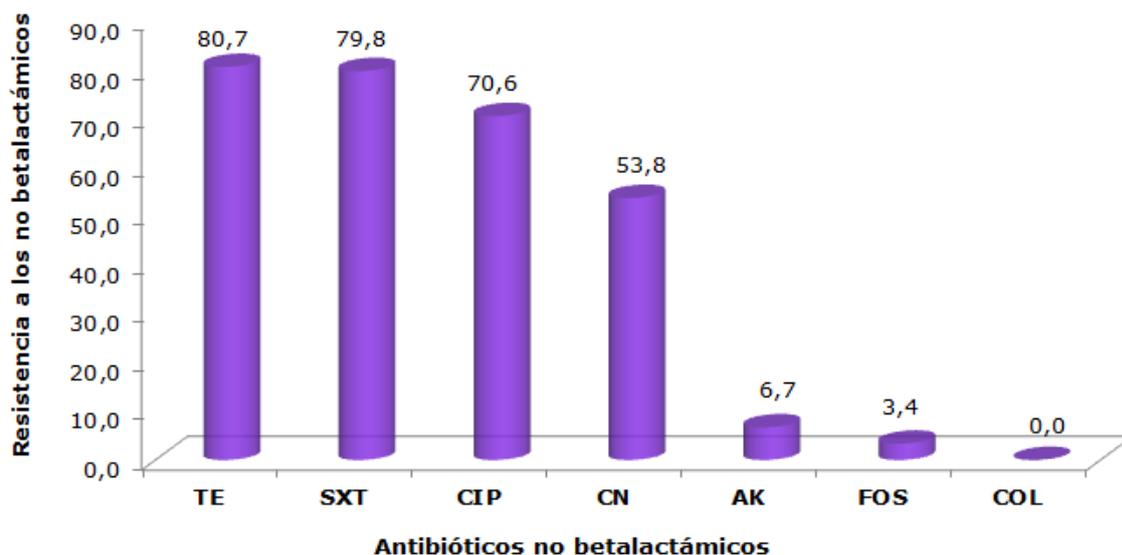
La figura 2 muestra el comportamiento de los aislados de ECEI, objetos de estudio, frente a diversos antibióticos betalactámicos. Los porcentajes de resistencia que se encontraron para ampicilina, ampicilina-sulbactam y cefalosporinas de tercera generación superan el 50 %. La piperazilina tazobactam, la cefoxitina, imipenen y meropenen mostraron mejor actividad *in vitro*.



AMP: ampicilina; AMS: ampicilina-sulbactam; TZP: piperacilina/tazobactam; CAZ: ceftazidima; CTX: cefotaxima; CRO: ceftriaxona; FOX: cefoxitina; FEP: cefepime; IMP: imipenem; MRP: meropenem.

**Fig. 2** - Resistencia de *E. coli* extraintestinal procedentes de hospitales cubanos a los antibióticos betalactámicos.

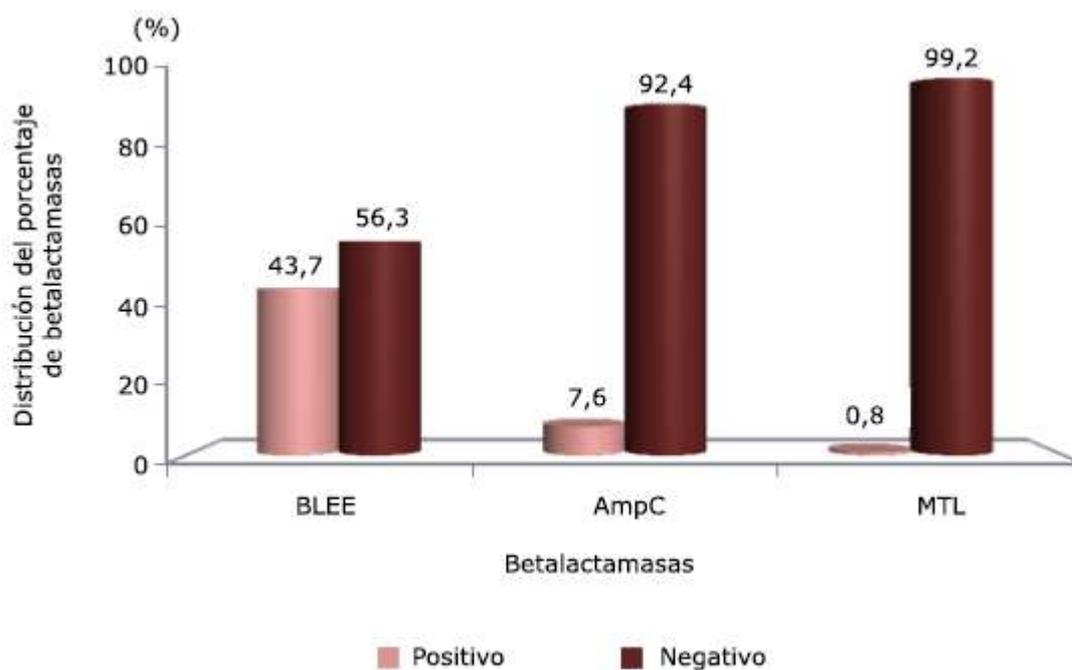
En relación con la resistencia de los aislados de ECEI frente a diversas familias de antimicrobianos no betalactámicos se puede apreciar en la figura 3 los mayores porcentajes para tetraciclina (80,6 %), trimetoprim/sulfametoxazol (79,8 %), ciprofloxacina (70,6 %) y gentamicina (53,8 %) mientras que para la amikacina, la fosfomicina y la colistina se obtuvieron los mejores resultados de susceptibilidad *in vitro*.



TE: tetraciclina; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; CIP: ciprofloxacina; CN: gentamicina; AK: amikacina; FOS: fosfomicina; COL: colistina.

**Fig. 3** - Resistencia de *E. coli* extraintestinal procedentes de hospitales cubanos a los antibióticos no betalactámicos.

El 43,7 % de los aislados de ECEI fueron productores de BLEE mientras que la AmpC y la carbapenemasa tipo metalobetalobetalactamasa se detectó en el 7,6 % y 0,8 %, respectivamente. (Fig. 4).



BLEE: betalactamasa de espectro extendido; AmpC: betalactamasa de tipo AmpC; MTL: metalobetalactamasa.

**Fig. 4** - Distribución de betalactamasas en *Escherichia coli* extraintestinal causantes de infecciones en hospitales cubanos.

## Discusión

*Escherichia coli* extraintestinal se reconoce como un patógeno capaz de causar brotes hospitalarios, de adquirir y transmitir diferentes mecanismos de resistencia antimicrobiana por lo cual su detección precoz es de vital importancia.<sup>(17)</sup>

Las infecciones del sitio quirúrgico se citan entre los principales tipo de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria donde ECEI juega un rol protagónico.<sup>(18)</sup> Así lo demuestran los resultados obtenidos que son concordantes con reportes previos en Cuba que avalan a ECEI como una causa importante de infección del sitio quirúrgico.<sup>(19,20,21)</sup> De igual manera en diferentes países de América como México y Colombia, *E. coli* es el agente etiológico más frecuente de estas infecciones.<sup>(22,23)</sup>

La infección del torrente sanguíneo es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. *E. coli* extraintestinal se asocia con esta enfermedad, aproximadamente, en el 30 % de los pacientes hospitalizados, siendo la principal bacteria gramnegativa.<sup>(23)</sup> En la presente investigación el 20,7 % de los aislados son causa de infección del torrente sanguíneo lo que concuerda con el estudio realizado por Suárez y otros en La Habana, Cuba donde el 34,2 % de los aislados se recuperan de hemocultivos después de la secreción endotraqueal que ocupa el primer lugar (41,5 %).<sup>(24)</sup>

La OMS señala que, en América Latina, las bacteriemias por bacterias gramnegativas MDR representan el 40 % de los casos y de estos 48 % son causadas por ECEI productora de BLEE y en 58 % resistentes a fluoroquinolonas.<sup>(25)</sup>

A pesar de que ECEI no es reconocido como un patógeno típicamente respiratorio, el tercer tipo de muestra más frecuente que aporta más aislados es la secreción respiratoria. Resultados similares se reportan en un Hospital de La Habana donde ECEI fue una de las enterobacterias más frecuentes causantes de neumonía nosocomial en una unidad de atención al grave.<sup>(26)</sup> Estudios recientes evidencian que *E. coli* y otras Enterobacterias superan a *Pseudomonas aeruginosa* como la causa predominante de neumonía asociada a ventilación mecánica. También es causa de neumonía adquirida en la comunidad cursando con riesgo elevado de gravedad y mortalidad.<sup>(27)</sup>

Un número elevado de los aislados procedió de lesión de piel, forúnculos y abscesos. Se debe tener en cuenta que las manos de los profesionales de la salud son el principal vehículo para la transmisión de enterobacterias. Esto se favorece por la capacidad de estos patógenos de resistir a la desecación en el medio y la de sobrevivir en la piel debido a su cápsula hidrófila.<sup>(28)</sup> Por tanto, es imprescindible lograr una mayor adherencia del

lavado de manos como medida más económica y eficaz en la prevención y control de infecciones hospitalarias.

Como se conoce, *Escherichia coli* es por excelencia, agente etiológico de las infecciones urinarias, sin embargo en la presente investigación no está entre las infecciones más frecuentes. Este resultado puede constituir un sesgo durante el estudio ya que los aislados de *E. coli* uropatógena que se recibieron en el LNR-IAAS/IPK durante el período de estudio eran, fundamentalmente, de origen comunitario y en este estudio solo se incluyeron aislados de orina de pacientes hospitalizados. No obstante, la orina ocupó el quinto lugar según el tipo de muestra, lo que ratifica la importancia de *E. coli* uropatógena, patotipo responsable de estas infecciones dentro de las ECEI.

El manejo de las infecciones causadas por ECEI se complica con la emergencia de la resistencia a los antimicrobianos de primera línea (cefalosporinas, fluoroquinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol y aminoglucósidos), desde finales de la década del 90. Diversos estudios de vigilancia en Europa, Norteamérica y Suramérica muestran que entre el 20 % y 45 % de ECEI son resistentes a estas familias de antibióticos.<sup>(2)</sup> Los resultados del presente trabajo avalan esta problemática internacional y reflejan la complejidad del manejo de las infecciones extraintestinales por *E. coli* en hospitales cubanos durante el período 2017-2018, similar a años anteriores donde el LNR-IAAS/IPK y estudios puntuales en hospitales de La Habana, Artemisa y Santiago de Cuba reportan porcentajes elevados de resistencia para penicilinas, cefalosporinas y otras familias de antimicrobianos.<sup>(13,21,23,29)</sup>

Esta multidrogorresistencia obedece, principalmente, a la emergencia de las BLEE a nivel global donde los genes que codifican estas enzimas son trasmisibles por plásmidos que portan otros genes de resistencia para los aminoglucósidos, tetraciclinas, fluoroquinolonas y trimetoprim/sulfametoxazol propiciando el fenómeno de corresponsabilidad lo que limita las opciones terapéuticas.<sup>(2)</sup>

El alto porcentaje de producción de BLEE en los aislados de ECEI caracterizados (56,3 %, Fig. 4) pudiera justificar los porcentajes elevados de resistencia obtenidos para la ampicilina, ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima y cefepime, fluoroquinolonas, trimetoprim/sulfametoxazol, aminoglucósidos y tetraciclinas.

La cefoxitina pierde su efectividad clínica por las betalactamasas de tipo AmpC plasmídicas que, con menor prevalencia que las BLEE, tienen implicaciones terapéuticas más graves pues, además de conferir resistencia a las penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos son resistentes a la combinación de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas como el

ácido clavulánico, sulbactam y el tazobactam.<sup>(29)</sup> La resistencia detectada a cefoxitina es concordante con los hallazgos de Argüez y otros en Artemisa, Cuba, con un 11,7 % de resistencia y con los resultados del LNR-IAAS/IPK durante el período 2014-2016 quien reporta una resistencia inferior al 20 %.<sup>(13,29)</sup>

La resistencia baja a cefoxitina puede obedecer al número bajo de aislados de ECEI productores de AmpC plasmídica (7,3 %) lo que se corresponde con reportes previos en el país donde en un período de 4 años solo se registra 1,3 % de producción de este mecanismo enzimático en ECEI procedentes de diferentes hospitales de Cuba.<sup>(30)</sup> En Artemisa, Argüez y otros reportan un 10,5 % de *E. coli* uropatógena presuntivamente productora de AmpC plasmídica.<sup>(29)</sup> Sin embargo, Tewari y otros en la India detectan un porcentaje superior (34 %).<sup>(31)</sup>

Los carbapenémicos son los antibióticos de primera línea recomendados para el tratamiento de las infecciones graves asociadas a los cuidados de la salud y con frecuencia, son la única opción terapéutica disponible contra enterobacterias multirresistentes productoras de BLEE y AmpC. Sin embargo, su efectividad comienza a declinar desde la emergencia de las cepas productoras de carbapenemasas.<sup>(9)</sup>

Las carbapenemasas más frecuentes en Enterobacterias son la tipo KPC (*Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas) y la NDM (metalo-betalactamasas de tipo Nueva Delhi). Esta última se identifica en el presente estudio y constituye una emergencia en Cuba desde su primer reporte en la especie *Acinetobacter soli* en 2012.<sup>(32)</sup>

En Latinoamérica, son varios los países que notifican la circulación de carbapenemasas incluido Cuba, donde el LNR-IAAS/IPK reporta, recientemente, la tipo NDM como la más prevalente en las enterobacterias que causan infecciones hospitalarias.<sup>(33)</sup>

La identificación de los fenotipos de KPC y NDM de carbapenemasas es una prioridad en los laboratorios de microbiología clínica, teniendo en cuenta las escasas opciones terapéuticas para estas infecciones, la mortalidad elevada, la rápida diseminación, la ocurrencia de brotes y la elevación de costos sanitarios.

Los resultados del presente estudio ratifican la baja eficacia de la ciprofloxacina, la tetraciclina y el trimetoprim/sulfametoxazol para el manejo de las infecciones por ECEI por su resistencia elevada entre 70,6 % y 80,7 %, por lo que no son recomendables en la terapia empírica, a menos que la susceptibilidad a estos esté previamente demostrada. Getenet y Wondewosen en un hospital de Etiopía, informan niveles de resistencia de 50% de ECEI para tetraciclina y un 75 % para trimetoprim-sulfametoxazol en un estudio de ITU en pacientes hospitalizados;<sup>(34)</sup> situación similar notifican Mohammad y otros en Irán,

en 2012, con un 28 % y un 44 % de los aislados de ECEI resistentes a tetraciclina y sulfaprim, respectivamente, en pacientes hospitalizados.<sup>(35)</sup>

En las últimas décadas se aprecia un incremento marcado de la resistencia en enterobacterias a las fluoroquinolonas, por lo que la OMS hace un llamado a disminuir el uso de estos antimicrobianos con vistas a mejorar su eficacia.<sup>(36)</sup>

En Cuba son numerosos los estudios que avalan la resistencia elevada a fluoroquinolonas en *E. coli*.<sup>(13,23,28)</sup> Además, el LNR-IAAS del IPK, notifica desde 2017, la resistencia plasmídica a estas lo que ensombrece más la efectividad clínica de esta familia de antimicrobianos.<sup>(13)</sup>

La resistencia encontrada para la gentamicina fue mayor que para la amikacina. Otros estudios en Cuba, también, muestran la mayor efectividad *in vitro* de la amikacina como el de Marrero y otros, en Santiago de Cuba, quienes notifican un porcentaje elevado de resistencia para aminoglucósidos en ECEI (60,0 % y 14,9 %, gentamicina y amikacina, respectivamente).<sup>(37)</sup> Por otro lado, Argüez y otros en Artemisa detectan una resistencia a gentamicina y amikacina de 55 % a 5,8 %, respectivamente.<sup>(29)</sup>

La fosfomicina, un antiguo fármaco antimicrobiano, resurge como una opción terapéutica para los bacilos gramnegativos MDR. Además de usarse para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, es una alternativa terapéutica contra los patógenos productores de carbapenemasas, en combinación sinérgica con otros antimicrobianos.<sup>(9)</sup> El porcentaje bajo de resistencia a la fosfomicina obtenido en el presente estudio se corresponde con la situación mundial en donde la resistencia a este fármaco es inferior al 5 % en ECEI y no supera el 10 % entre los patógenos productores de BLEE.<sup>(38)</sup>

En la última década se constata un incremento de la resistencia a la colistina en *Escherichia coli* en diferentes continentes como Europa, África y Asia.<sup>(11)</sup> Las Américas no queda exenta a esta problemática, si se considera que la resistencia a este antibiótico oscila entre el 2 % y el 10 % en las tres regiones Norte, Centro y Sur América.<sup>(39)</sup> Afortunadamente, en la presente investigación no se detectan cepas resistentes a este fármaco.

A modo de resumen, ECEI constituye un patógeno de impacto clínico muy elevado en hospitales cubanos y causa infecciones, principalmente, invasivas. Los porcentajes elevados de resistencia y, en particular, la detección de aislados productores de BLEE, de betalactamasas de tipo AmpC o peor aun de carbapenemasas avizoran un incremento de la resistencia a betalactámicos en bacilos gramnegativos hospitalarios, así como el aumento de los fallos terapéuticos y el difícil control epidemiológico de estas infecciones.

El enfoque fenotípico para la detección de carbapenemasas en bacilos gramnegativos debe implementarse de manera rutinaria en la Red de Laboratorios de Microbiología del país. Se evidencia la necesidad de implementar programas para el uso prudente de los antibióticos y de fortalecer las estrategias de prevención y control de infecciones.

### Agradecimientos

A todo el personal de los laboratorios de Microbiología de la red nacional del país y de los centros provinciales de Higiene y Epidemiología que contribuyen con la vigilancia de *Escherichia coli* extraintestinal en Cuba.

### Referencias bibliográficas

1. Daga AP, Koga VL, Soncini JGM, de Matos CM, Perugini MRE, Pelisson M, et al. *Escherichia coli* Bloodstream Infections in Patients at a University Hospital: Virulence Factors and Clinical Characteristics. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9:191. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00191
2. Pitout J. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*: an update on antimicrobial resistance, laboratory diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(10):1165-76.
3. Garza-González E, Mendoza-Ibarra S, Llaca-Díaz J. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of extended spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae isolates at a tertiary care centre in Monterrey, México. *J Med Microbiol.* 2011;60:84-90.
4. Solé M, Pitart C, Roca I, Fàbrega A, Salvador P, Muñoz L, et al. First description of an *Escherichia coli* strain producing NDM-1 carbapenemase in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4402-4.
5. Gür D, Gülay Z, Akan OA, Akta Z, Kayacan CB, Cakici O, et al. Resistance to newer beta-lactams and related ESBL types in gram-negative nosocomial isolates in Turkish hospitals: results of the multicentre HITIT study. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42(4):537-44.
6. Tacconelli E, Magrini N. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: World Health Organization; 27 February 2017. [acceso: 23/07/2020]. Disponible en:

<https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/>

7. Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos. Manual para la primera fase de implementación [Global antimicrobial resistance surveillance system: manual for early implementation]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017.
8. Săndulescu O. Global distribution of antimicrobial resistance in *E. coli*. J Contemp Clin Pract. 2016; 2(2):69-74. doi: 10.18683/jccp.2016.1015
9. Rodríguez J, Gutiérrez B, Machuca I A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC- and carbapenemase producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Rev. 2018;31:e00079-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00079-17>.
10. Higuera Gutiérrez L, Jiménez Quiceno J. Brotes hospitalarios de bacterias resistentes a colistina: revisión sistemática de la literatura. Infectio. 2017;21(4):214-22.
11. Legarraga P, Wozniak A, Prado S, Estrella L, García P. Primera comunicación en Chile de la detección del gen *mcr-1* en un aislado clínico de *Escherichia coli* resistente a colistín. Rev Chilena Infectol. 2018;35(4):453-4.
12. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Alerta Epidemiológica: Enterobacterias con resistencia transferible a colistina, implicaciones para la salud pública en las Américas. [Internet] 2016 [acceso: 22/02/2018]. Disponible en: <https://www.paho.org>
13. Quiñones D, Carmona Y, Rivero, M, Pereda N, Zayas A, Soe M, Kobayashi, N. *Escherichia coli* multidrogorresistente en Cuba: emergencia del clon pandémico ST 131 [acceso: 14/07/2020]. Disponible en: <http://www.convencionsalud2018.sld.cu>
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA. Pennsylvania, USA 2019. [acceso: 22/02/2018]. Disponible en: <http://www.clsi.org>
15. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0, 2019 [acceso: 23/07/2020]. Disponible en: <http://www.eucast.org>
16. Servicio Antimicrobianos del INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”. Método de elución de discos de colistín. Protocolo adaptado por el Laboratorio Nacional de Referencia [Internet]. 2017.
17. Menacho O, Candela O J, Garcia Hjarles M. Bacterias patógenas multidrogorresistentes aisladas en estetoscopios de médicos en un hospital de nivel III. Rev Med Hered. 2017;28(3):242-6.

18. Weiner-Lastinger LM, Abner S, Edwards JR, Kallen AJ, Karlsson M, Magill S, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare-associated infections: Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network, 2015-2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;4(1):1-18. doi:10.1017/ice.2019.296
19. Pacheco VM, Gutiérrez D, Serradet M. Vigilancia Epidemiológica de las Infecciones Asociadas a la Asistencia Sanitaria. *Rev Ciencias Médicas.* 2014;18(3):430-40.
20. Paris M, Mariño MC, Maceira Z, Castillo A, Leyva E. Caracterización clínica y microbiológica de niños y adolescentes con infecciones asociadas a la atención sanitaria. *MEDISAN.* 2018 Mayo;22(5):508-17.
21. Ramírez Y, Zayas A, Infante S, Ramírez Y, Mesa I, Montoto V. Infección del sitio quirúrgico en puérperas con cesárea. *Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet].* 2016 Mar [acceso: 23/07/2020];42(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2016000100005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2016000100005&lng=es)
22. Salame-Khoury L, Contreras B, Arias S, Mondragón M, Cataneo JL, Núñez M, et al. Epidemiología de las bacteriemias por *Escherichia coli* en dos hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. *An Med (Mex).* 2018;63(2):91-5.
23. Saavedra C, Ordóñez K, Díaz JA. Impacto de la infección nosocomial en un hospital de Bogotá, Colombia. *Rev Chilena Infectol.* 2015;32(1):25-9.
24. Suárez B, Milián Y, Espinosa F, Hart M, Llanes N, Martínez 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;53(1):3-13.
25. World Health Organization. Sepsis Technical Expert Meeting - Meeting report. Geneva: WHO; 2018.
26. Cepero MC, González Y, Madruga MC. Caracterización microbiológica de patógenos bacterianos aislados en aspirados endotraqueales de pacientes con neumonía nosocomial. *Panorama Cuba y Salud.* 2014;9(2):2-9.
27. Izydorczyk C, Waddell B, Edwards BD, Greysson-Wong J, Surette MG, Somayaji R, et al. Epidemiology of *E. coli* in Cystic Fibrosis Airways Demonstrates the Capacity for Persistent Infection but Not Patient-Patient Transmission. *Front Microbiol.* 2020;11:475.
28. Bushnell G, Mitrani Gold F, Mundy LM. Emergence of New Delhi metallo  $\beta$ lactamase type 1-producing *Enterobacteriaceae* and non *Enterobacteriaceae*: Global case detection and bacterial surveillance. *Int J Infect Dis.* 2013;17:325-33.

29. Argüez A, Chávez, A. R. y Hernández, N. R. *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de betalactamasas en pacientes con infección del tracto urinario. Rev Cub Med Int Emerg. 2015;14:16-29.
30. Quiñones D, Soe M, Carmona Y, González MK, Rivero M, Pereda N, et al. High Prevalence of CTX-M Type Extended-Spectrum Beta-Lactamase Genes and Detection of NDM-1 Carbapenemase Gene in Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli* in Cuba. Pathogens. 2020;9(1):65. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens9010065>
31. Tewari R, Mitra S, Ganaie F, Venugopal N, Das S, Shome R, et al. Prevalence of extended spectrum  $\beta$ -lactamase, AmpC  $\beta$ -lactamase and metallo  $\beta$ -lactamase mediated resistance in *Escherichia coli* from diagnostic and tertiary healthcare centers in south Bangalore. Int J Res Med Sci. 2018 Apr;6(4):1308-13.
32. Quiñones D, Carvajal I, Perez Y, Hart M, Perez J, Garcia S, et al. High prevalence of blaOXA-23 in *Acinetobacter* spp. and detection of blaNDM-1 in *A. soli* in Cuba: report from national surveillance Program (2010-2012). New Microbes New Infect. 2015 Sep;7: 52-6.
33. Ortiz Tejedor J. Enterobacterias productoras de carbapenemasas en Cuba, tipos, evaluación de métodos para su detección y antibiogramas. Instituto "Pedro Kourí", 2018 [Tesis Maestría]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"; 2018.
34. Getenet B, Wondewosen T. Bacterial uropathogens in urinary tract infection and antibiotic susceptibility pattern in Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. Ethiop J Health Sci. 2011;21(2):141-7.
35. Mohammad SD, Asghar M, Mohammad SY, Abdolaziz R, Zahra R, Yans Sovan A. Antimicrobial Resistance Trends of *Klebsiella* spp. Isolated From Patients In Imam Khomeini Hospital. Payavard-Salamat. 2012;6(4):275-81.
36. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014.
37. Marrero Rodríguez H, Quintero Salcedo S, Blanco Zambrano GL, Duarte Grandales S. Situación de la sepsis intrahospitalaria: subregistro e incumplimiento de las normas higiénico sanitarias establecidas. MEDISAN. 2013;17(3):462-7.
38. Seok H, Young J, Mi Wi Y, Won Park D, Ran P, Soo Ko K. Fosfomicin Resistance in *Escherichia coli* Isolates from South Korea and *in vitro* Activity of Fosfomicin Alone and in Combination with Other Antibiotics. Antibiotics. 2020;9(112):1-13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics9030112>

39. Melgarejo N, Martínez M, Franco R, Falcón M, Busignani S, Espínola C, et al. Resistencia plasmídica a colistin por el gen *mcr-1* en *Enterobacteriaceae* en Paraguay. Rev Salud Pública Parag. 2018;8(1):44-8.

### **Conflicto de intereses**

No existe conflicto de intereses en los participantes de la presente publicación.

### **Contribuciones de los autores**

Dianelys Quiñones Pérez: Diseño de la investigación; asesoría en el trabajo de vigilancia microbiológica; análisis y discusión de los resultados,

Yulaisky Betancourt González: Ejecución de trabajo microbiológico, confección de la base de datos, análisis de los resultados y discusión de estos.

Yenisel Carmona: Trabajo microbiológico; interpretación de resultados y su discusión.

Niurka Pereda: Ejecución de trabajo microbiológico, actualización de la base de datos para análisis de los resultados.

Sussel Alvarez: Ejecución de trabajo microbiológico y contribución con el envío de los aislados al LNR-IAAS/IPK.

Meiji Soe Aung: Análisis de los resultados y revisión del manuscrito.

Nobumichi Kobayashi: Análisis de los resultados y revisión del manuscrito.