



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**“COMPARACIÓN DE LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE
ESCHERICHIA COLI AISLADA EN UROCULTIVOS ANTES Y DESPUÉS
DE LA PANDEMIA COVID-19 EN UNA POBLACIÓN ATENDIDA EN EL
HOSPITAL CAYETANO HEREDIA ENTRE LOS AÑOS 2019 Y 2022”**

**“COMPARISON OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *ESCHERICHIA
COLI* ISOLATED FROM URINE CULTURES BEFORE AND AFTER THE
COVID-19 PANDEMIC IN A POPULATION ATTENDING CAYETANO
HEREDIA HOSPITAL BETWEEN 2019 AND 2022”**

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

AUTORES

JHADIRA BRIGITH QUISPE MOSCOSO

CAMILA ALEJANDRA SANCHEZ SAMANIEGO

ASESORA

THERESA JEAN OCHOA WOODSELL

LIMA - PERÚ

2024

JURADO

PRESIDENTE: CORALITH MARLINDA GARCIA APAC

VOCAL: FIORELLA DEL CARMEN KRAPP LOPEZ

SECRETARIO: ROGER ANTONIO HERNANDEZ DIAZ

Fecha de Sustentación: 04 de marzo de 2024

Calificación: Aprobado

ASESORA DE LA TESIS

Dra. Theresa Jean Ochoa Woodell

Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt

ORCID: 0000-0002-3227-3906

DEDICATORIA

A mi familia, especialmente a mi mamá por acompañarme y motivarme siempre,
a mis abuelos por confiar en mí de forma incondicional.

A mis padres por su apoyo incondicional durante la carrera y en la realización de
este trabajo. A mis abuelos por motivarme a seguir adelante. A los amigos que me
regaló la carrera, por ser parte de este hermoso camino.

AGRADECIMIENTOS

A nuestra asesora por su dedicación y tiempo durante todo el proceso, a Brayan
Gonzales por su ayuda incondicional, y al personal del Laboratorio de
Microbiología por su disposición.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

El presente estudio fue autofinanciado.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores del presente estudio declaran no tener conflictos de interés.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

"COMPARACIÓN DE LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE
ESCHERICHIA COLI AISLADA EN UROCULTIVOS ANTES Y DESPUÉS
 DE LA PANDEMIA COVID-19 EN UNA POBLACIÓN ATENDIDA EN EL
 HOSPITAL CAYETANO HEREDIA ENTRE LOS AÑOS 2019 Y 2022"

"COMPARISON OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *ESCHERICHIA*
COLI ISOLATED FROM URINE CULTURES BEFORE AND AFTER THE
 COVID-19 PANDEMIC IN A POPULATION ATTENDING CAYETANO
 HEREDIA HOSPITAL BETWEEN 2019 AND 2022"

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
QUIRJANO
AUTORES
 QUISPE MOSCOSO, JHADIRA BRIGITH
 SÁNCHEZ SAMANIEGO, CAMILA ALEJANDRA
ASESORA
 OCHOA WOODSELL, THERESA JEAN
 LIMA - PERÚ
 2024

COMPARACIÓN DE LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE
 ESCHERICHIA COLI AISLADA EN UROCULTIVOS ANTES Y
 DESPUÉS DE LA PANDEMIA COVID-19 EN UNA POBLACIÓN
 ATENDIDA EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA ENTRE LOS
 AÑOS 20

INFORME DE ORIGINALIDAD

9%	8%	3%	1%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	artificialwww.redalyc.org <small>Fuente de Internet</small>	1%
2	www.researchgate.net <small>Fuente de Internet</small>	1%
3	pesquisa.bvsalud.org <small>Fuente de Internet</small>	1%
4	repositorio.upch.edu.pe <small>Fuente de Internet</small>	1%
5	revistabiomedica.org <small>Fuente de Internet</small>	<1%
6	"13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases", Clinical Microbiology and Infection, 2003 <small>Publicación</small>	<1%
7	Submitted to Universidad de Guadalajara <small>Trabajo del estudiante</small>	

TABLA DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS	4
III. MATERIALES Y MÉTODOS	5
Diseño del estudio	5
Población y muestra	5
Procedimientos y técnicas	5
Plan de análisis	9
Consideraciones éticas.....	10
IV. RESULTADOS	11
Características demográficas	11
Características de resistencia antibiótica	11
Comparación de resistencia antibiótica entre 2019 y 2022	12
Resistencia antibiótica según servicio de procedencia.....	13
Resistencia antibiótica según grupo etario	14
Corresistencia antibiótica de <i>E. coli</i> BLEE	14
V. DISCUSIÓN	16
VI. CONCLUSIONES	30
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS.....	40
ANEXOS.....	47

RESUMEN

Antecedentes: El uso de antibióticos para el tratamiento de coinfecciones bacterianas en pacientes con COVID-19 podría suponer una variación significativa en la resistencia antibiótica de diferentes patógenos, incluyendo *E. coli*. **Objetivo:** Comparar la resistencia antibiótica de *E. coli* en urocultivos de pacientes del Hospital Cayetano Heredia antes y después de la pandemia COVID-19, entre los años 2019 y 2022. **Materiales y Métodos:** Se incluyó registros de urocultivos positivos a *E. coli* provenientes de pacientes adultos y pediátricos de todos los servicios. Se analizó el perfil de susceptibilidad de *E. coli* para 22 antibióticos en base a las fichas de registro del Laboratorio de Microbiología y la guía del CLSI. **Resultados:** Se incluyó un total de 5 308 registros (59,4% del 2019 y 40,6% del 2022). En comparación con el 2019, en el 2022 se evidenció aumento estadísticamente significativo de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación; y disminución estadísticamente significativa a aminoglucósidos, fluoroquinolonas y penicilinas/inhibidores de betalactamasas. Específicamente, se observó aumento de la frecuencia de cepas *E. coli* BLEE (38,3% a 41,4%), incremento estadísticamente significativo de resistencia a ceftriaxona (38,7% a 42,3%) y reducción estadísticamente significativa de resistencia a ciprofloxacino (61,1% a 54,9%) y gentamicina (27,6% a 21,9%). La resistencia a amikacina (1,9%) y nitrofurantoína (3,8%) no cambió y continúa baja. **Conclusiones:** Entre el periodo pre y post pandemia hubo aumento significativo de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación y disminución a otros antibióticos. Se recomienda continuar con la vigilancia cercana de la resistencia en *E. coli*.

Palabras clave: Infecciones urinarias, *Escherichia coli*, Farmacorresistencia bacteriana, Betalactamasas, Pandemia de COVID-19

ABSTRACT

Background: Using antibiotics for the treatment of bacterial coinfections in COVID-19 patients may lead to significant variation in antibiotic resistance among different pathogens, including *E. coli*. **Objective:** To compare the antibiotic resistance of *E. coli* in urine cultures from patients at Cayetano Heredia Hospital before and after the COVID-19 pandemic, between 2019 and 2022. **Materials and Methods:** Records of *E. coli*-positive urine cultures from adult and pediatric patients from all services were included. *E. coli* susceptibility profile to 22 antibiotics was analyzed based on the records from the Microbiology Laboratory and CLSI guidelines. **Results:** 5308 records were included (59.4% from 2019 and 40.6% from 2022). Compared to 2019, there was a statistically significant increase in resistance to third and fourth generation cephalosporins, while a statistically significant decrease to aminoglycosides, fluoroquinolones and penicillins/beta-lactamase inhibitors. Specifically, a rise in ESBL *E. coli* strains (38.3% to 41.4%) was observed, as well as a statistically significant increase in resistance to ceftriaxone (38.7% to 42.3%) and a statistically significant decrease in resistance to ciprofloxacin (61.1% to 54.9%) and gentamicin (27.6% to 21.9%). Resistance to amikacin (1.9%) and nitrofurantoin (3.8%) remained unchanged and continued to be low. **Conclusions:** Between the pre- and post-pandemic periods, there was a

significant increase in resistance to third and fourth generation cephalosporins and a decrease to other antibiotics. Ongoing close surveillance of resistance in *E. coli* is recommended.

Keywords: Urinary tract infections, *Escherichia coli*, Antibiotic Resistance, beta-Lactamase Resistance, COVID-19 Pandemic

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones de tracto urinario (ITUs) representan, globalmente, una de las causas de enfermedad más frecuentes en pacientes atendidos ambulatoriamente y en el medio intrahospitalario, incluyendo la Unidad de Cuidados Intensivos (1). Son reportadas como la segunda causa de infecciones adquiridas en la comunidad, luego de las infecciones respiratorias y, según datos del Ministerio de Salud del Perú (MINSA), han sido motivo de aproximadamente 1,9 millones de atenciones en consulta externa en los últimos tres años, incluyendo varones y mujeres de todos los grupos etarios (2,3).

El diagnóstico de ITU incluye una combinación de síntomas, signos y exámenes de orina, y es confirmado con urocultivo. Su manejo inicial consiste en la terapia antibiótica empírica, cuya duración puede variar entre 5 a 14 días, dependiendo del tipo de ITU (2,4). El tratamiento empírico se plantea de acuerdo con el agente etiológico más probable y los patrones de resistencia local de dicho agente. Por lo tanto, un adecuado tratamiento antibiótico empírico requiere que haya reportes periódicos sobre sensibilidad antibiótica local.

Escherichia coli constituye el principal agente etiológico de las infecciones de tracto urinario altas y bajas en todos los grupos etarios. A pesar de evidenciarse un incremento de las tasas de resistencia antibiótica de *E. coli* uropatógena en las últimas décadas, sus patrones de sensibilidad frente a agentes antimicrobianos varían y dependen de la población de pacientes y del área geográfica (5). Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) constituyen uno de los principales mecanismos de resistencia bacteriana descritos en cepas de *E. coli*, de manera que suponen un obstáculo para la terapia empírica (6).

Entre 2012 y 2017, se han realizado estudios sobre resistencia antibiótica en urocultivos en el Hospital Cayetano Heredia (HCH) (7,8), encontrando elevadas tasas de resistencia para ampicilina, ciprofloxacino y cefalosporinas de primera y segunda generación. Asimismo, reportaron aproximadamente 44% de resistencia a ceftriaxona. Por lo tanto, la Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de ITU del hospital (4) incluye los siguientes antibióticos: nitrofurantoína, fosfomicina, amoxicilina-ácido clavulánico, amikacina, gentamicina, ceftriaxona, piperacilina-tazobactam, meropenem, imipenem y ertapenem.

Por otro lado, la enfermedad causada por el nuevo coronavirus designado como SARS-CoV-2, también llamada COVID-2019, tuvo una distribución epidémica mundial que, en base al número de personas infectadas, presentó mayor impacto en comparación con otras pandemias (9). Las coinfecciones bacterianas asociadas a esta enfermedad han sido descritas como inusuales durante la pandemia; sin embargo, el tracto genitourinario es una de las localizaciones más comunes de coinfección bacteriana, seguido por el tracto respiratorio bajo, siendo *E. coli* uno de los microorganismos aislados más frecuentes (10).

El uso de diferentes antibióticos para el tratamiento de coinfecciones bacterianas en pacientes afectados por la COVID-19 podría suponer una variación significativa en la resistencia antibiótica. Esto junto con la falta de estudios locales en el periodo post pandemia representa una amenaza latente para la salud pública que puede condicionar un manejo empírico inadecuado de las enfermedades infecciosas más frecuentes en el país, como las infecciones de tracto urinario. En consecuencia, se considera de vital importancia describir las tasas de resistencia

antibiótica en nuestro contexto, entre dos períodos delimitados por un fenómeno mundial que afectó significativamente a la población peruana y que pudo haber modificado los patrones de resistencia antimicrobiana. El presente estudio busca comparar la resistencia antibiótica de *E. coli* aislada en urocultivos, entre los periodos pre y post pandemia COVID-19, en un establecimiento de salud de tercer nivel del Perú.

II. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio fue comparar la resistencia antibiótica de *E. coli* en urocultivos de pacientes del Hospital Cayetano Heredia antes y después de la pandemia COVID-19, entre los años 2019 y 2022.

Los objetivos secundarios del estudio fueron los siguientes:

1. Comparar la resistencia antibiótica (amikacina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefazolina, ceftriaxona, ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoína, gentamicina y carbapenems) de *E. coli* antes y después de la pandemia COVID-19, según servicio de procedencia y grupo de edad.
2. Comparar la co-resistencia de *E. coli* BLEE antes y después de la pandemia COVID-19.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El estudio fue de tipo observacional, analítico, transversal y retrospectivo.

Población y muestra

La población incluyó registros de urocultivos positivos a *E. coli* provenientes de pacientes adultos y pediátricos atendidos en el Hospital Cayetano Heredia en el año 2019 y 2022. Los criterios de inclusión fueron urocultivos positivos a *Escherichia coli*, que cuenten con al menos un resultado de antibiograma, de pacientes pertenecientes a todos los grupos etarios y procedentes de los servicios de emergencia, hospitalización y consulta externa. Se excluyó aquellos urocultivos con flora mixta donde no fue posible diferenciar el perfil de susceptibilidad de cada microorganismo y aquellos correspondientes a un mismo paciente, recolectados hasta 21 días posteriores (11) al primero registrado por corresponder probablemente a un mismo periodo de infección. No se realizó un muestreo debido a que se trabajó con la totalidad de registros disponibles.

Procedimientos y técnicas

Luego de la aprobación de los comités de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia, se obtuvo permiso para la revisión de los cuadernos de registros de urocultivos proporcionados por el Laboratorio de Microbiología del hospital. Se recolectó y digitalizó información de la totalidad de registros disponibles positivos a *E. coli*, correspondientes al primer y segundo semestre del 2019, y al segundo semestre del 2022. Asimismo, se solicitó permiso

para utilizar la base de datos digitalizada del primer semestre del 2022, también gestionada por el Laboratorio de Microbiología del Hospital Cayetano Heredia.

La información obtenida de los cuadernos de registros del laboratorio (ver definición operacional de las variables en Anexo 1) fue digitalizada y almacenada en una base de datos en REDCap. Dicha información se introdujo en una ficha de recolección de datos (Anexo 2) para cada registro. Se registró el perfil de susceptibilidad de *E. coli* para los siguientes antibióticos: amikacina, ampicilina, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-ácido clavulánico, azitromicina, aztreonam, cefazolina, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepime, ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol, cefoxitina, nitrofurantoína, gentamicina, imipenem, levofloxacino, meropenem, piperacilina-tazobactam y ertapenem. Estos fueron seleccionados de acuerdo con las referencias del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) del 2022 (12) sobre antibióticos usualmente evaluados en enterobacterias y la lista de antimicrobianos evaluados según las fichas de registro del Laboratorio de Microbiología. Utilizando las referencias del CLSI del año 2022 para ambos años incluidos, se registró a *E. coli* como sensible (S), intermedio (I) o resistente (R) según el diámetro del halo de inhibición y la concentración mínima inhibitoria (CMI) para cada antibiótico. Para fines de este estudio, se definió una cepa *E. coli* BLEE como positiva a aquella registrada como tal de forma escrita en las fichas de registro del Laboratorio de Microbiología; por el contrario, fue considerada como negativa aquella cuyo registro no presentaba alguna especificación. En el laboratorio del Hospital Cayetano Heredia, se consideraba la resistencia a ceftriaxona como tamizaje de cepas *E. coli* BLEE en una primera batería de antibióticos y, para confirmar la

presencia de este mecanismo de resistencia, se empleaba la prueba de sinergia de doble disco, utilizando discos de amoxicilina-ácido clavulánico, cefotaxima y ceftazidima (13). La determinación del perfil de susceptibilidad de *E. coli* se realizaba utilizando dos baterías de antibióticos. Primero, se evaluaban discos de cefazolina, cefuroxima, ceftriaxona, ciprofloxacino, nitrofurantoína, trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina y amikacina. Seguidamente, en caso se encontrara resistencia a ceftriaxona, se analizaban discos de amoxicilina-ácido clavulánico, cefotaxima, ceftazidima, cefepime, meropenem, imipenem y ertapenem.

Durante el proceso de recolección, a cada registro le fue asignado sistemáticamente un código que no identificaba a los pacientes. Posteriormente, se exportó la base de datos codificada a una hoja de Microsoft Excel para ser homogeneizada junto con la base de datos digital proporcionada por el laboratorio para poder ser transferidas al programa STATA v18.

Para la comparación de resistencia antibiótica entre 2019 y 2022, se clasificó los antibióticos en grupos según las categorías de antimicrobianos según Magiorakos et al. (14) para la definición del perfil de resistencia de enterobacterias. Los grupos considerados fueron aminoglucósidos (amikacina y gentamicina); carbapenems (ertapenem, imipenem y meropenem); cefalosporinas de primera y segunda generación (cefazolina y cefuroxima); cefalosporinas de tercera y cuarta generación (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona y cefepime); cefamicinas (cefoxitina); fluoroquinolonas (ciprofloxacino); inhibidores de la vía del folato (trimetoprim-sulfametoxazol); nitrofuranos (nitrofurantoína); penicilinas/inhibidores de betalactamasas (amoxicilina-ácido clavulánico y ampicilina-sulbactam) y penicilinas antipseudomonas/inhibidores de

betalactamasas (piperacilina-tazobactam). Para definir una cepa *E. coli* como resistente a un grupo de antibióticos, esta debe ser resistente al menos a uno de los antibióticos del grupo (14). Por otro lado, se consideró algunos de los antibióticos anteriormente mencionados de forma individual.

Para la comparación de la resistencia antibiótica según grupo etario se clasificó a la población en tres grupos etarios: pediátricos (< 18 años), adultos (18 a < 60 años) y adultos mayores (\geq 60 años). Dado el número reducido de población pediátrica, se incluyó la totalidad para la comparación con los otros grupos etarios; sin embargo, posteriormente se subdividió, para análisis complementarios, en las siguientes categorías: neonatos y lactantes (< 2 años), preescolares y escolares (2 a < 14 años), y adolescentes (14 a < 18 años). De igual manera, se categorizó las distintas localizaciones de donde provinieron los urocultivos en tres servicios: consulta externa, hospitalización y emergencia. Para esta comparación, se evaluó únicamente los siguientes antibióticos: amikacina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefazolina, ceftriaxona, ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoína, gentamicina y carbapenems (ertapenem, imipenem y meropenem). Para la selección de estos antibióticos se utilizó las referencias del CLSI del 2022 (12), la Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de ITU del Hospital Cayetano Heredia del 2020 (4) y la del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) del 2021 (15). Con respecto a la corresponsión antibiótica de *E. coli* BLEE, definida como la presencia de resistencia por mecanismo BLEE y resistencia a otros grupos de antimicrobianos simultáneamente. Para su comparación, también se consideró amikacina, amoxicilina-ácido clavulánico,

cefazolina, ceftriaxona, ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoína, gentamicina y carbapenems.

Plan de análisis

De acuerdo con los criterios de exclusión, se realizó la limpieza de urocultivos de cada base por separado. (Anexo 3)

Para la descripción de las características demográficas y el perfil de susceptibilidad antibiótica de toda la población, se utilizó medidas de tendencia central y de dispersión, como la mediana y el rango intercuartil (RIC) en el caso de la variable numérica; así como frecuencias absolutas y relativas, para las variables categóricas. Los registros con datos faltantes sobre susceptibilidad antibiótica no fueron incluidos dentro del denominador para el cálculo de prevalencias.

Para evaluar si hubo diferencia entre las frecuencias de resistencia antibiótica calculadas del 2019 y 2022, se empleó Chi-cuadrado ajustado por múltiples comparaciones con el enfoque de tasa de descubrimiento falso de Benjamini-Hochberg (BH) (16). Esta diferencia se consideró significativa al obtener un valor $p < 0,05$. Para comparar las proporciones de los antibióticos y grupos de antibióticos testeados entre 2019 y 2022, se realizó la prueba Chi-cuadrado con el fin de identificar denominadores no comparables y, posteriormente, excluir de la comparación de resistencia aquellos antibióticos y grupos de antibióticos cuyos valores no sean comparables entre ambos años.

Tomando como referencia un estudio en España que obtuvo valores de prevalencia de aislamientos *E. coli* BLEE de 12,47% en el 2019 (periodo prepandemia) y 15,79% en el 2021 (periodo post pandemia) (17), se estima un

incremento en la frecuencia de cepas BLEE de 3,32% en el periodo post pandemia. Considerando que el presente estudio incluyó 3 153 registros de urocultivos positivos a *E. coli* del 2019 y 2 155 del 2022, se obtuvo una potencia estadística de 92,7% con un valor $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

El presente trabajo fue aprobado por los comités de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia. Se utilizaron dos bases de datos, una base de identidades y otra que incluía el resto de los datos extraídos de las fichas de registro de urocultivos. Se exportó únicamente la segunda base de datos donde se mostraban códigos que no empleaban identificadores personales y esta misma fue gestionada para su análisis.

IV. RESULTADOS

Características demográficas

Se obtuvo un total de 5 494 registros, 4 039 de los cuadernos de urocultivos disponibles y 1 455 de la base de datos proporcionada por el laboratorio, de los cuales 5 308 cumplían los criterios de inclusión. Del total de registros incluidos de cepas *E. coli*, se obtuvo que el 59,4% pertenecía a atenciones brindadas en el año 2019 y el 40,6% a atenciones en el 2022. En general, el 80,7% correspondió a pacientes de sexo femenino. La mediana de la edad fue 51 años (RIC=30-67). Los pacientes pediátricos, adultos y adultos mayores representaron el 7,2%, 49,6% y 33%, respectivamente. En relación con el servicio de procedencia, se encontró que el 52,7% de registros provenía del servicio de emergencia, el 36,7% de consulta externa, y el 6,1% de hospitalización (Tabla 1).

Características de resistencia antibiótica

Considerando el total de registros de urocultivos de 2019 y 2022, se obtuvo que el 39,6% correspondía a cepas *E. coli* BLEE (Tabla 1). En referencia a los antimicrobianos revisados para ambos periodos (Tabla 2), dentro del grupo de betalactámicos, *E. coli* presentó mayor resistencia contra ampicilina (73,6%), cefotaxima (70,7%), aztreonam (58%), cefepime (57,5%) y ceftazidima (51,3%). Se encontró que la resistencia a ampicilina-sulbactam, cefazolina, cefuroxima y ceftriaxona fue de 46,9%, 44,3%, 40,9% y 40,2%, respectivamente. Se observó menor resistencia frente a amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina-tazobactam y cefoxitina con frecuencias menores al 25%. La resistencia a carbapenems fue baja; correspondiendo 0,5% a imipenem, y 0,7% a meropenem y ertapenem. Con

respecto a las fluoroquinolonas evaluadas, el porcentaje de resistencia a ciprofloxacino y levofloxacino fue de 58,6% y 60,2%, respectivamente. Para los aminoglucósidos, se evidenció resistencia a gentamicina de 25,3% y a amikacina de 1,9%. La frecuencia de cepas resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol fue de 65,6% y a nitrofurantoína de 3,8%. Solo se encontró tres registros con información de susceptibilidad antibiótica para azitromicina, por lo que no fue considerado en la descripción del perfil de resistencia antimicrobiana, incluyendo ambos años (Tabla 2).

Comparación de resistencia antibiótica entre 2019 y 2022

Luego de comparar las frecuencias de resistencia por grupos de antibióticos entre 2019 y 2022, se evidenció un aumento estadísticamente significativo de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación (40,8% a 47,3%); y una disminución estadísticamente significativa de resistencia a aminoglucósidos (28,2% a 22,9%), fluoroquinolonas (61,1% a 54,9%) y penicilinas/inhibidores de betalactamasas (28,1% a 14%) (Tabla 3). En referencia a los antibióticos evaluados individualmente, se encontró incremento estadísticamente significativo de resistencia a ceftriaxona (38,7% a 42,3%) y reducción estadísticamente significativa de resistencia a ciprofloxacino (61,1% a 54,9%) y gentamicina (27,6% a 21,9%). En 2019 y 2022, las frecuencias de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol (65% y 66,5%), nitrofurantoína (3,9% y 3,7%) y amikacina (1,8% y 2%) fueron similares. Se obtuvo aumento de la frecuencia de aislamientos *E. coli* BLEE de 38,3% a 41,4% entre ambos años, pero no fue estadísticamente significativo (Anexo 4). A pesar de que el análisis sugirió que las proporciones de

antibióticos y grupos de antibióticos testeados fueron diferentes entre los años incluidos (Anexo 5) (Anexo 6), se incluyó la comparación de la resistencia a carbapenems, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y penicilinas/inhibidores de betalactamasas debido a que su número de registros en cada año fue suficiente para realizar una comparación. Antibióticos para los que hubo bajo número de cepas analizadas en el 2022 fueron excluidos del análisis (ampicilina, ampicilina-sulbactam, azitromicina, aztreonam, levofloxacino, piperacilina-tazobactam).

Resistencia antibiótica según servicio de procedencia

En relación con la resistencia antibiótica según los servicios de procedencia en el 2022 respecto al 2019, la resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico tuvo una disminución estadísticamente significativa en los tres servicios. Se obtuvo un incremento estadísticamente significativo de la frecuencia de cepas *E. coli* BLEE (37,7% a 43,9%) en consulta externa, así como de resistencia a ceftriaxona (38,1% a 44,5%) y trimetoprim-sulfametoxazol (61,9% a 67,4%). Adicionalmente, se encontró una reducción estadísticamente significativa de resistencia a ciprofloxacino (65,6% a 58,4%) y gentamicina (29,5% a 22,4%) en los servicios de consulta externa y emergencia, respectivamente (Gráfico 1). En el año 2022 se evidenció una menor cantidad de registros procedentes de consulta externa con información sobre susceptibilidad antibiótica, con respecto al 2019, para los antibióticos incluidos.

Resistencia antibiótica según grupo etario

En referencia a la resistencia antimicrobiana según los grupos etarios evaluados en el 2022 respecto al 2019, se observó que la resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico disminuyó de manera estadísticamente significativa en todos los grupos etarios. Se encontró adicionalmente una reducción estadísticamente significativa en la resistencia a ciprofloxacino en los pacientes pediátricos (42,3% a 22,8%) y adultos (57,6% a 51,9%), así como en la resistencia a gentamicina en los pacientes adultos (25,5% a 21,1%) y adultos mayores (29,1% a 22%). Se evidenció un aumento estadísticamente significativo en la resistencia a ceftriaxona solo en los pacientes adultos mayores (45,7% a 51,8%) (Gráfico 2). Para el análisis complementario de los subgrupos de la población pediátrica, en el grupo de neonatos y lactantes se encontró reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de resistencia a ciprofloxacino (48,1% a 18,4%). El resto de los resultados obtenidos no fueron estadísticamente significativos, ya que la cantidad de registros de esta población fue menor (Gráfico 3).

Corresistencia antibiótica de *E. coli* BLEE

En las cepas BLEE hubo alta corresistencia a ciprofloxacino y trimetoprim-sulfametoxazol en ambos años evaluados. Entre 2019 y 2022, se encontró que la corresistencia tuvo una disminución estadísticamente significativa ($p < 0.001$) para ciprofloxacino (91% a 84,9%), gentamicina (49,6% a 33,3%) y amoxicilina-ácido clavulánico (40,7% a 25,9%). En el caso de las cepas no BLEE los porcentajes de corresistencia fueron menores, pero también disminuyeron de forma

estadísticamente significativa para amoxicilina-ácido clavulánico y ciprofloxacino (Gráfico 4).

V. DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que en el periodo post pandemia hubo aumento de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación; y disminución de resistencia a aminoglucósidos, fluoroquinolonas y penicilinas/inhibidores de betalactamasas. A nivel global, también se ha reportado incremento y reducción de resistencia antibiótica en una misma localidad en estudios que evaluaron los periodos pre y post pandemia. Por ejemplo, en España (17) se halló aumento de resistencia para cefepime, amoxicilina-ácido clavulánico, ceftazidima, cefuroxima, amikacina y disminución para trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacino, nitrofurantoína, gentamicina, cefoxitina y ertapenem. En un estudio de Palestina (18) la resistencia se redujo para cefuroxima e incrementó para otros antibióticos no incluidos en nuestro estudio (cefalexina, clindamicina, ácido nalidíxico, entre otros). Cabe resaltar que este último estudio incluyó orina y otros tipos de muestras; sin embargo, las muestras de orina representaron el mayor porcentaje de aislamientos de *E. coli* incluidos.

Asimismo, en América se ha evidenciado variaciones de los patrones de resistencia durante la pandemia COVID-19. En un estudio en México (19), que comparó la resistencia de varios patógenos entre 2019 y 2020, se encontró que con respecto a *E. coli* uropatógena hubo aumento de resistencia para todos los antibióticos, entre los cuales ampicilina-sulbactam, cefoxitina, ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem, ciprofloxacino y gentamicina tuvieron un cambio significativo. En nuestro caso, la reducción de la resistencia a algunos de estos antibióticos podría deberse posiblemente a su menor uso para el tratamiento de ITUs durante la pandemia. Además del artículo mencionado, no se han

encontrado otros estudios regionales que comparen los patrones de resistencia de *E. coli* aislada antes y después de la COVID-19. En nuestro estudio, durante los dos años evaluados, trimetoprim-sulfametoxazol (65,6%), ampicilina (73,6%) y cefotaxima (70,7%) encabezaron la lista de los antibióticos con mayor resistencia; mientras que amikacina (1,9%), nitrofurantoína (3,8%) y carbapenems obtuvieron las frecuencias más bajas. La resistencia para ciprofloxacino y ceftriaxona fue 58.6% y 40.2%, respectivamente. Un estudio de Ecuador (20), realizado en el primer semestre del 2019, reportó tasas de resistencia muy diferentes en comparación con nuestro estudio para trimetoprim-sulfametoxazol (20,3%), ciprofloxacino (11,6%), amoxicilina-clavulánico (3,8%) y cefotaxima (0,1%); mientras que para amikacina (3,3%) y meropenem (0,1%) se encontró frecuencias similares a las nuestras. La alta prevalencia de resistencia a ciprofloxacino en nuestro estudio, pese a haber sufrido una disminución significativa entre 2019 y 2022, podría deberse a que posiblemente continúa empleándose para el manejo de ITUs y otros tipos de infecciones. Un hallazgo que llamó la atención de una investigación realizada en Colombia (21), entre 2015 y 2018, fue la frecuencia de resistencia reportada para trimetoprim-sulfametoxazol en el 2018 (15,8%). Al contrastar la prevalencia obtenida para trimetoprim-sulfametoxazol en nuestro estudio con la de Colombia y Ecuador, se podría sugerir que la tasa de resistencia para este antibiótico en nuestro país es notablemente mayor que la de otros países en la región, lo que podría atribuirse a su posible sobreuso en nuestro medio para el manejo de infecciones urinarias, respiratorias y gastrointestinales.

Dentro de los estudios revisados en Perú, no se encontró investigaciones que comparen la resistencia antibiótica de *E. coli* entre el periodo pre y post pandemia;

sin embargo, existen datos recientes sobre el perfil de susceptibilidad de *E. coli* proveniente de urocultivos en diferentes regiones del país. Por ejemplo, un estudio realizado en un hospital de Lambayeque en 2020 (22) reportó frecuencias de resistencia de 78,3% para ciprofloxacino, 70,8% para ceftriaxona, 43,4% para gentamicina y 0,8% para ertapenem. Comparando estos hallazgos con los datos del 2022 de nuestro estudio (ciprofloxacino, 54,9%; ceftriaxona, 42,3%), las tasas de resistencia desde el inicio de la pandemia han variado entre regiones, llamando especialmente la atención los casos de ciprofloxacino y ceftriaxona que mostraron valores más elevados en el hospital de Lambayeque. Por otro lado, un estudio, que recopiló datos de diez hospitales distribuidos en todo el Perú entre septiembre y diciembre del 2019 (23), encontró que la resistencia de *E. coli* para cefalosporinas de tercera generación fue 49,6% y 35%; para ciprofloxacino, 68,3% y 55,2%; para amikacina, 3,4% y 4%; para gentamicina, 30,9% y 26,5% y para meropenem, 0% y 2,2%, en Lima y las otras regiones, respectivamente. Al comparar los resultados obtenidos en nuestra investigación para el 2019 con los del estudio mencionado en Lima, se evidencia menor frecuencia en la resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación (40,8%), ciprofloxacino (61,1%), amikacina (1,8%) y gentamicina (27,6%); mientras que para meropenem (0,8%), mayor frecuencia. Adicionalmente, una investigación del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) (24), llevada a cabo en el primer semestre del 2018, obtuvo tasas de resistencia de *E. coli* para ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol y nitrofurantoína de 90,5%, 53,8% y 18,1%, respectivamente. Se observa, también, que la prevalencia de resistencia a ciprofloxacino en el periodo prepandemia era particularmente elevada en Lima, en contraste con los valores reportados por un

estudio realizado en Madre de Dios en el 2019 (25), que obtuvo una resistencia de 37% para ciprofloxacino. Las diferencias en las tasas de resistencia antibiótica podrían deberse a que durante el periodo prepandemia las frecuencias con que pueden haber sido utilizados los antimicrobianos para el manejo de ITUs variaron según región. Dentro de los artículos revisados, no se han encontrado muchos estudios en el periodo post pandemia, por lo que sería recomendable realizar estudios que involucren años más actuales en cada región para valorar el impacto de la pandemia COVID-19 en sus patrones de resistencia a nivel nacional.

En referencia al Hospital Cayetano Heredia, tampoco se han encontrado estudios que evalúen el efecto de la COVID-19 en la resistencia antibiótica; sin embargo, existen estudios que describen los patrones de resistencia de *E. coli* en nuestro hospital en el periodo prepandemia. Una investigación hecha entre 2012 y 2013 (7) reportó frecuencias de resistencia de 88,9% a trimetoprim-sulfametoxazol, 76% a cefotaxima, 58,1% a ciprofloxacino, 43,7% a ceftriaxona, 4,5% a amikacina, 3,3% a nitrofurantoína, además de resistencias bajas para carbapenems. Posteriormente, un estudio que evaluó los patrones de resistencia desde el 2013 al 2017 (8) encontró que hubo aumento para cefotaxima (69% a 92%), cefepime (82% a 99%), amoxicilina-ácido clavulánico (30% a 71%), ciprofloxacino (61% a 66%), ceftriaxona (32% a 45%), gentamicina (30% a 32%), amikacina (1% a 3%). Por el contrario, se observó disminución para cefuroxima (77% a 44%), trimetoprim-sulfametoxazol (86% a 64%). No se encontró variación para nitrofurantoína (6%) ni carbapenems (0%). Al observar las frecuencias de resistencia a lo largo de los años, incluyendo las reportadas en el presente estudio en el 2022, se evidencia que la resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol y ciprofloxacino ha disminuido, pero

continúa teniendo altos valores; a diferencia de los carbapenems que mantienen frecuencias de resistencia muy bajas. Para el caso de amikacina y nitrofurantoina, las tasas de resistencia se mantienen bajas; mientras que para ceftriaxona, a pesar de no haber sufrido mucha variación, conservan valores cercanos al 40%. Un hallazgo particular es que ceftriaxona y cefotaxima han presentado similares tasas de resistencia en estudios como en el del INMP (24), lo que no se observa en el HCH, donde las tasas de resistencia para cefotaxima en el periodo prepandemia (~76%-86%) han sido elevadas y notablemente mayores que las de ceftriaxona (~40%-44%). Esto llama la atención, pues al ser ambas cefalosporinas de tercera generación, esperaríamos similares porcentajes de resistencia. Esta diferencia podría atribuirse, probablemente, a un mayor uso de cefotaxima en nuestro medio o a otros factores no identificados. Otra posible explicación son variaciones en los métodos usados en el laboratorio o errores sistemáticos en la medición.

En esta investigación, todos los servicios de procedencia presentaron disminución de resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico. En consulta externa, hubo incremento de resistencia a ceftriaxona y trimetoprim-sulfametoxazol, y reducción para ciprofloxacino. Además, se encontró disminución de resistencia a gentamicina en emergencia. De la misma manera, no se han encontrado estudios en el Perú ni en este hospital sobre comparación de resistencia antibiótica entre los periodos pre y post pandemia según los servicios de procedencia, pero sí se han descrito las proporciones de resistencia de *E. coli* en el contexto ambulatorio y hospitalario en Lima y el HCH (7,8,24). En el estudio realizado en el INMP (24) que contrastó la resistencia antibiótica entre el ámbito hospitalario y ambulatorio (consultorio externo), los urocultivos procedentes del ambiente ambulatorio

representaron el mayor porcentaje del total (81,8%), al igual que en nuestro estudio en 2019 (41,8%, consulta externa; 45,5%, emergencia). En comparación con nuestros resultados de consulta externa y hospitalización del 2019, la resistencia de las cepas ambulatorias y hospitalarias en el INMP fue mayor para ciprofloxacino, amoxicilina-ácido clavulánico, nitrofurantoína y amikacina; y menor para trimetoprim-sulfametoxazol, ceftriaxona y gentamicina, en su mayoría.

En referencia al Hospital Cayetano Heredia, los artículos revisados analizaron perfiles de resistencia de *E. coli* aislada en urocultivos provenientes principalmente del ámbito ambulatorio (7,8). En el estudio realizado entre 2012 y 2013 (7), donde el servicio de emergencia representó la mayor proporción de registros (73,3%), se encontró resistencia de 58,1% para ciprofloxacino; 43,7% para ceftriaxona y 4,5% para amikacina. Por otro lado, la investigación que incluyó urocultivos de consulta externa y emergencia entre 2013 y 2017 (8) obtuvo tasas de resistencia para ciprofloxacino, ceftriaxona, gentamicina y amikacina en el 2017 de 66%, 45%, 32% y 3%, respectivamente. De acuerdo con estos resultados, en los últimos 10 años, las prevalencias de resistencia para ciprofloxacino y ceftriaxona se han mantenido elevadas, siendo mayores en consulta externa en comparación con emergencia. Por otro lado, para gentamicina y amikacina hubo disminución de las frecuencias de resistencia en ambos servicios. La mayor resistencia a ciprofloxacino y ceftriaxona en consulta externa podría deberse a que a este servicio acude la mayor densidad de pacientes que han consumido antibióticos prescritos de forma no dirigida. Con respecto a los registros procedentes de consulta externa, se evidenció una menor cantidad de registros que contenía información de susceptibilidad antibiótica de *E. coli* en el 2022 con respecto al 2019. Esto pudo

deberse a que a partir de mayo del 2022 hubo problemas técnicos con la máquina incubadora del laboratorio, lo que originó que se priorizara el análisis de urocultivos procedentes del servicio de emergencia y hospitalización.

En nuestro estudio, todos los grupos etarios tuvieron disminución de resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico. Se observó una disminución de resistencia a ciprofloxacino en pacientes pediátricos y adultos, así como una reducción para gentamicina en adultos y adultos mayores. Por el contrario, para ceftriaxona hubo un aumento de resistencia solo en adultos mayores. Dentro de los artículos revisados, los datos de resistencia en el Perú y el HCH también han sido reportados descriptivamente según grupos etarios. Un estudio, que analizó urocultivos de niños menores a 15 años en un hospital de Chiclayo entre 2017 y 2018 (26), reportó que las frecuencias de resistencia para ciprofloxacino, ceftriaxona, gentamicina y amikacina fueron 48,8%, 37,2%, 31,4% y 1,9%, respectivamente. Estos resultados, a excepción de amikacina, son mayores a los de nuestro estudio en 2019.

Según el estudio en el HCH entre 2012 y 2013 (7), que describió frecuencias de resistencia de *E. coli* de la población pediátrica y adulta, las tasas de resistencia pediátricas fueron menores que las de adultos para la gran mayoría de antibióticos, a excepción de trimetoprim-sulfametoxazol. Según los resultados de nuestro estudio en el 2022, al comparar el grupo pediátrico y adulto, trimetoprim-sulfametoxazol también presenta mayor resistencia en la población pediátrica, además de gentamicina. En todos los grupos etarios, trimetoprim-sulfametoxazol aún mantiene tasas de resistencia elevadas, motivo por el que actualmente no constituye la primera línea de tratamiento de ITUs en nuestro hospital. Por el

contrario, nitrofurantoína y amikacina permanecen con bajas tasas de resistencia, lo que continúa situando a estos antibióticos como opciones seguras para el manejo de ITUs: nitrofurantoína para ITUs bajas o cistitis y amikacina para ITUs altas o pielonefritis (4).

El aumento de la prevalencia de *E. coli* productora de betalactamasas de espectro extendido es un problema emergente de gran importancia descrito globalmente en las últimas décadas (27). En nuestro estudio, se observó que la frecuencia de *E. coli* BLEE aumentó en el año 2022 con respecto al 2019 de 38,3% a 41,4%. Una revisión sistemática, sobre el impacto de la pandemia COVID-19 en patógenos multidrogorresistentes gramnegativos y grampositivos (28), mencionó que cinco estudios reportaron que la prevalencia de *E. coli* BLEE disminuyó en un 2,4% a 58,2% durante la pandemia, mientras que solo uno notificó un aumento de la prevalencia. Estas diferencias podrían deberse a que algunos de los estudios mencionados evaluaron la frecuencia de *E. coli* BLEE solo durante unos meses antes y después de ser declarada la pandemia (29,30). Otro estudio que encontró aumento de la frecuencia de cepas *E. coli* BLEE fue el de España (17) que, al evaluar los patrones de resistencia antibiótica entre 2016 y 2021, obtuvo una variación de 8,35% a 15,79% entre esos años.

Antes del 2010, en varios países del mundo, ya se reportaban cifras de prevalencia de *E. coli* BLEE entre 1% y 21%, aproximadamente. Estos porcentajes alcanzaron hasta un 33% después del 2010. A nivel regional, Latinoamérica ha reportado prevalencias de cepas BLEE entre 7,1% y 12,5% en la última década (27), tal como describió un estudio realizado en Brasil entre los años 2013 y 2014 (7,1%) (31). Por otro lado, se reportó una tasa de cepas *E. coli* BLEE de 20,4% en

Venezuela en el 2014 (32). Entre otros países que han reportado frecuencias de cepas BLEE de urocultivos en años más actuales, se encuentra Ecuador que, en un estudio entre 2019 y 2021, describió una tasa de BLEE de 17,1% del total de aislamientos *E. coli* (33).

En el Perú, las prevalencias de *E. coli* BLEE uropatógena también han sido evaluadas en varias regiones. Un estudio en el Hospital Regional de Ica (34) obtuvo que entre 2013 y 2014 la tasa de *E. coli* BLEE fue 24,5%. En años posteriores, un artículo que incluyó datos de Lima, Puno e Iquitos del 2016 (35) reportó una frecuencia promedio de 28,6%. Para el año 2019, Tamayo-Contreras et al. hallaron 32,1% de prevalencia de cepas BLEE en Madre de Dios (25); y para el 2020, se llegó a reportar en Lambayeque una tasa de 69,8% en el estudio de Sosa-Flores et al. (22). Con respecto a estudios recientes realizados en Lima, el del INMP (24) mostró que en el 2018 hubo una frecuencia de cepas BLEE de 28,9%; y para el 2019, el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (36) reportó tasas de 69,7% en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos. En el presente estudio se obtuvo una tasa de cepas BLEE de 38,3% en el 2019. Tomando en cuenta las cifras antes mencionadas en América Latina y a nivel nacional, un hallazgo particular es que Perú continúa reportando mayor prevalencia de cepas *E. coli* BLEE a diferencia de otros países en la región, evidenciándose una tendencia creciente con el transcurso de los años entre diferentes áreas del país.

El Hospital Cayetano Heredia ha reportado desde años anteriores los patrones de *E. coli* BLEE en diferentes estudios. Yábar et al. (7) reportaron que entre 2012 y 2013 hubo una frecuencia de 28,6%. Posteriormente, Tokumori et al. (37) encontraron en su estudio del 2015 una prevalencia de 40,85%. Durante el

periodo entre 2013 y 2017, Chinen et al. (8) observaron una variación del porcentaje de cepas BLEE de 29% a 44,2%. En nuestro estudio se obtuvo un aumento de la prevalencia de estas cepas en el 2022 con respecto al 2019 de 38,3% a 41,4%. De acuerdo con los resultados mencionados, se evidencia un incremento continuo en las frecuencias de *E. coli* BLEE, lo que es preocupante debido a que puede incrementar la tasa de fracaso en el tratamiento de infecciones urinarias, si se iniciara el tratamiento empíricamente con un betalactámico. Además, podría limitar el uso de medicamentos de primera línea, contribuyendo con la emergencia de más cepas resistentes a antimicrobianos de amplio espectro.

En referencia a los servicios de procedencia, el presente estudio evidenció aumento de las cepas BLEE en consulta externa entre 2019 y 2022 (37,7% a 43,9%); sin embargo, hospitalización obtuvo las más altas frecuencias en ambos años (52,5% y 53,4%). Este resultado coincide con el de Sosa-Flores et al. (22) que evaluaron pacientes hospitalizados en un nosocomio de Lambayeque en el 2020, reportando una tasa de 69,8%. De igual manera, Blas et al. (24) describieron frecuencias de cepas BLEE ambulatorias y hospitalarias del INMP en el 2018, encontrando mayor tasa en el servicio de hospitalización en comparación con el de consulta externa (47,2% y 24,8%). En el HCH, la frecuencia de *E. coli* BLEE ha sido mencionada por los estudios de Yábar et al. (7) (24,7%, emergencia; 39,4%, hospitalización) y Chinen et al. (8) (29% a 44,2% entre 2013 y 2017). Comparando estas tasas con nuestros resultados del 2022 para emergencia (39,5%) y consulta externa (43,9%), puede observarse que, entre 2013 y 2017, en el ámbito ambulatorio hubo mayor incremento de la frecuencia de cepas BLEE y, a pesar de que las prevalencias reportadas en los últimos 5 años han sido similares, continúan

representando valores alarmantes. Para el caso de hospitalización, se evidencia que las tasas calculadas son mayores que las de otros servicios, probablemente relacionado al mayor uso de cefalosporinas de tercera generación.

En los grupos etarios, nuestro estudio obtuvo las prevalencias más altas de cepas BLEE para la población de adultos mayores en ambos años (45,7% y 51%). Similar frecuencia se observó en el estudio de Sosa-Flores et al. (22) que mostró la frecuencia más alta de *E. coli* BLEE en los mayores de 60 años (76,1%). Con respecto a los hallazgos del 2022 de nuestro estudio, los grupos de adultos (37,8%) y adultos mayores (51%) presentaron mayor frecuencia de *E. coli* BLEE en comparación con el grupo pediátrico (26,2%). En nuestro contexto, esta tendencia también fue vista en el estudio de Yábar et al. (7), donde la prevalencia de cepas BLEE en la población pediátrica y adulta fue 16,3% y 31,1%, respectivamente. Los valores descritos en el HCH corroboran un aumento en la frecuencia de *E. coli* BLEE, tanto para el grupo de pacientes adultos como el de pediátricos en los últimos 10 años. La diferencia de tasas de cepas BLEE entre la población adulta y pediátrica podría atribuirse al hecho de que la proporción de pacientes que recibe terapia antibiótica no dirigida sería mayor en el grupo de adultos. Otro factor que podría influir sería la edad, debido a que una mayor edad cronológica podría alargar la exposición de los patógenos a distintos antimicrobianos y, por lo tanto, inducir el desarrollo de más mecanismos de resistencia. Con respecto a la población pediátrica, en nuestro estudio se obtuvo un aumento de la frecuencia de *E. coli* BLEE en el grupo de pacientes menores de 14 años entre el 2019 y 2022 (23,9% a 25,2%). En contraste, se evidencia una disminución de la tasa de BLEE si comparamos nuestro hallazgo del 2022 y el de un estudio que evaluó urocultivos

procedentes de 39 pacientes desde 1 mes hasta los 13 años hospitalizados con diagnóstico de ITU entre 2018 y 2019 (38), donde se reportó una frecuencia de 43,6%. Cabe mencionar que este último incluyó varios patógenos, siendo *E. coli* el de mayor representación (84,6%). La diferencia entre las tendencias mencionadas podría atribuirse a que se incluyó una menor cantidad de pacientes procedentes de un solo servicio, lo que podría sobreestimar la frecuencia calculada.

El presente estudio evidenció una disminución de corresponsión de cepas *E. coli* BLEE a ciprofloxacino (91% a 84,9%), gentamicina (49,6% a 33,3%) y amoxicilina-ácido clavulánico (40,7% a 25,9%). En Perú, la corresponsión de cepas *E. coli* BLEE a ciprofloxacino y gentamicina casi triplicó sus cifras entre 2016 y 2020, según los estudios realizados por Marcos-Carbajal et al. (35) (ciprofloxacino, 26,5%; gentamicina, 20,4%) y Sosa-Flores et al. (22) (ciprofloxacino, 89%; gentamicina, 56%). Sin embargo, nuestra investigación ha reportado una disminución significativa de estos valores entre 2019 y 2022. Este hallazgo sugiere un nuevo aumento de la susceptibilidad de las cepas *E. coli* BLEE frente a antimicrobianos que se usaron con más frecuencia en el tratamiento de ITUs en años anteriores. Dentro de los estudios revisados del HCH, no se ha reportado evaluación de corresponsión de las cepas BLEE, por lo que sería recomendable incluir este tópico en investigaciones posteriores.

Tomando en cuenta los resultados de nuestro estudio, debido a sus bajas tasas de resistencia, antibióticos como nitrofurantoina y amikacina continúan siendo opciones seguras de terapia empírica para el manejo de ITUs bajas y altas, respectivamente, en nuestro medio, independientemente de la edad. Otros antimicrobianos que podrían formar parte del tratamiento de este tipo de infecciones

son ceftriaxona y gentamicina; sin embargo, hoy en día no se pueden recomendar empíricamente por presentar tasas de resistencia considerables (alrededor de 40% y 20%, respectivamente). Para pacientes con infecciones severas, o en los que no se pueda usar amikacina, estaría indicado el uso empírico de un carbapenem hasta tener los resultados del cultivo.

El presente estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, al tratarse de un estudio retrospectivo en el que no se realizó revisión de historias clínicas y se utilizó una base secundaria, algunos datos como edad, sexo y servicio de procedencia no fueron encontrados en todos los registros. Asimismo, al no haberse revisado la historia clínica, no se pudo confirmar si el paciente tuvo ITU o si fue una bacteriuria asintomática; tampoco se revisó si recibió tratamiento efectivo para la ITU ni la duración del mismo, lo que podría generar un sesgo en el margen de tiempo considerado para identificar un nuevo episodio de infección (definido en 21 días para este estudio) y, por lo tanto, sobreestimar o subestimar la resistencia antibiótica calculada al haber eliminado o incluido cultivos del mismo paciente. Existe un potencial sesgo de selección tomando en cuenta la diferencia en la cantidad de antibióticos que fueron testeados entre el 2019 y el 2022, debido a que no todas las cepas *E. coli* eran evaluadas con las dos baterías de antibióticos mencionadas. Asimismo, este sesgo podría ser influenciado por factores técnicos (averías en el equipo utilizado) y logísticos (disponibilidad de discos de antibióticos) que obstaculizaron el análisis de urocultivos en el laboratorio del hospital en 2022. Con respecto a cefotaxima y cefazolina, existe un posible sesgo de información como consecuencia de posibles errores de medición y/o registro de los datos en el laboratorio. Otra limitación fue que ampicilina, azitromicina,

aztreonam, cefoxitina, levofloxacin y piperacilina-tazobactam contaron con muestra insuficiente o nula en el 2022, por lo que no se pudo comparar la resistencia de estos antibióticos con los datos del 2019. Finalmente, algunas muestras procedentes de emergencia podrían corresponder a pacientes hospitalizados sin ser detallado en la ficha de registro, lo que podría alterar el porcentaje de representación de cada servicio en nuestro estudio. Pese a estas limitaciones, este estudio tiene la fortaleza de haber incluido la totalidad de urocultivos positivos para *E. coli* durante el periodo del estudio (no un muestreo), resultando en más de 5 000 registros; lo que ha permitido comparaciones significativas entre los años, servicios y grupos de edad. Los resultados de este estudio serán de utilidad para actualizar las guías de manejo local y recomendar continuar con la monitorización cercana de los patrones de resistencia de *E. coli* en nuestro medio.

VI. CONCLUSIONES

1. Entre el periodo pre y post pandemia hubo aumento estadísticamente significativo de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación; y disminución significativa a aminoglucósidos, fluoroquinolonas y penicilinas/inhibidores de betalactamasas.
2. En el periodo post pandemia se encontró un aumento estadísticamente significativo de resistencia a ceftriaxona, mientras que disminuyó de forma significativa la resistencia a ciprofloxacino y gentamicina.
3. En todos los servicios de procedencia se halló disminución estadísticamente significativa de resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico. En consulta externa se evidenció incremento significativo de resistencia a ceftriaxona y trimetoprim-sulfametoxazol; y reducción significativa a ciprofloxacino. En emergencia se encontró disminución significativa de resistencia a gentamicina.
4. En todos los grupos etarios hubo disminución estadísticamente significativa de resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico. En pacientes pediátricos y adultos se obtuvo reducción significativa de resistencia a ciprofloxacino; y en adultos y adultos mayores, disminución significativa de resistencia a gentamicina. Solo se observó aumento significativo de resistencia a ceftriaxona en adultos mayores.
5. La frecuencia de cepas *E. coli* BLEE mostró aumento entre el periodo pre y post pandemia, siendo estadísticamente significativo en el servicio de consulta externa.

6. La corresponsencia de *E. coli* BLEE presentó una disminución estadísticamente significativa a amoxicilina-ácido clavulánico, ciprofloxacino y gentamicina.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Infecciones de la Vías Urinarias y de Trasmisión Sexual [Internet]. Nefrologiaaldia.org. [citado el 14 de enero de 2024]. Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-infecciones-vias-urinarias_-trasmision-sexual-462
2. Bono MJ, Leslie SW, Reygaert WC. Uncomplicated Urinary Tract Infections [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 [citado el 14 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470195/>
3. Ministerio de Salud del Perú. Casos de infección de vías urinarias por grupo de edad y sexo, según departamentos, años 2019 - 2022 [Internet]. Disponible en: https://docs.google.com/spreadsheets/d/1h3AjrG4zmN_RIWAdUZAq0vVwmPSBRjAq/edit?usp=sharing&oid=12310252562636980870&rtpof=true&sd=true
4. García C, Banda C, Álave J, León C, Flores M, Hospital Cayetano Heredia. Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de infección del tracto urinario (ITU) en adultos. 2020.
5. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014;28(1):1–13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552013000743>
6. García-Hernandez AM, García-Vásquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Revista española de quimioterapia*. 2011;24(2):57–66.

7. Yábar MN, Curi-Pesantes B, Torres CA, Calderón-Anyosa R, Riveros M, Ochoa TJ. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [Internet]. 2017 [citado el 14 de enero de 2024];34(4):660–665. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000400012
8. Chinen IL, Ocorima W. Sensibilidad antibiótica de bacterias aisladas en urocultivos positivos de un hospital general 2013-2017 [Internet]. [Lima, Perú]: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019. Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/6387>
9. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2021 [citado el 15 de enero de 2024];19(3):141–154. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7>
10. Wu H-Y, Chang P-H, Chen K-Y, Lin I-F, Hsieh W-H, Tsai W-L, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) associated bacterial coinfection: Incidence, diagnosis and treatment. J Microbiol Immunol Infect [Internet]. 2022;55(6):985–992. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118222001578>
11. Valdevenito JP, Álvarez D. Infección urinaria recurrente en la mujer. Rev médica Clín Las Condes [Internet]. 2018 [citado el 15 de enero de 2024];29(2):222–231. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista->

[revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-infeccion-urinaria-recurrente-mujer-S0716864018300282](#)

12. Lewis JS, Weinstein MP, Bobenchik AM, Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 2022.
13. Seral García C, Pardos de la Gándara M, Castillo García FJ. Betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias distintas de *Escherichia coli* y *Klebsiella*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2010;28(Supl 1):12–18. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0213-005x\(10\)70003-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0213-005x(10)70003-3).
14. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2012;18(3):268–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>.
15. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de infección del tracto urinario. 2021.
16. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the royal statistical society series b-methodological* [Internet]. 1995;57(1):289–300. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/2346101>.
17. López-Sampedro I, Hernández-Chico I, Gómez-Vicente E, Expósito-Ruiz M, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Evolution of Antibiotic Resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* from Urine Cultures. *Arch Esp*

- Urol [Internet]. 2023 [citado el 16 de enero de 2024];76(3):203-214. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37340526/>
18. Taleb MH, Elmanama AA, Taleb AH, Tawfick MM. Pre- and post-COVID-19 antimicrobial resistance profile of bacterial pathogens, a comparative study in a tertiary hospital. The Journal of infection in de [Internet]. 2023 [citado el 16 de enero de 2024];17(5):597–609. Disponible en: <https://jicd.org/index.php/journal/article/view/37279421/3079>
 19. López-Jácome LE, Fernández-Rodríguez D, Franco-Cendejas R, Camacho-Ortiz A, Morfin-Otero M del R, Rodríguez-Noriega E, et al. Increment antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic: Results from the invifar network. Microbial Drug Resistance [Internet]. 2022;28(3):338–345. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/mdr.2021.0231>
 20. Panamá Illescas TA, Gallegos Merchan JD. Resistencia antimicrobiana en *Escherichia coli* aislada de urocultivos. Vive Rev. Salud [Internet]. 2021 [citado el 16 de enero de 2024];4(12):87-99. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2664-32432021000300087&script=sci_arttext
 21. Fonseca-Martínez SA, Martínez-Vega RA, Farfán-García AE, González Rugeles CI, Criado-Guerrero LY. Association between uropathogenic *Escherichia coli* virulence genes and severity of infection and resistance to antibiotics. Infect Drug Resist [Internet]. 2023 [citado el 18 de enero de 2024];16:3707–3718. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/idr.s391378>
 22. Sosa-Flores JL, Chapoñan-Mendoza JF. Resistencia antibiótica de *Escherichia coli*, según producción de beta lactamasas de espectro extendido, en

- urocultivos. Hospital III-1. Chiclayo, Perú 2020. Rev Cuerpo Med HNAAA [Internet]. 2023 [citado el 19 de enero de 2024];15(4):598–603. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312022000400017
23. Rondon C, Garcia C, Krapp F, Machaca I, Olivera M, Fernández V, et al. Antibiotic point prevalence survey and antimicrobial resistance in hospitalized patients across Peruvian reference hospitals. J Infect Public Health [Internet]. 2023;16:52–60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034123003684>
24. Blas WV, Gerónimo IB, Ulloa GM, Huaman M, Pons MJ. *Escherichia coli* multidrogorresistente en urocultivos realizados en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2021 [citado el 19 de enero de 2024];38(4):668–669. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342021000400668
25. Tamayo-Contreras HL, Campos-Altamirano MSL, Baca-Choque YC, Bazán-Tanchiva L, Neyra-Rivera CD. Multirresistencia en *Escherichia coli* asociada a Betalactamasas de Espectro Extendido en urocultivos obtenidos en pacientes de una provincia de la Amazonía Peruana. Rev Cuerpo Med HNAAA [Internet]. 2021 [citado el 19 de enero de 2024];14(4):501–505. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312021000500013
26. Sosa-Campos JM, Sosa-Flores JL, Ferrari-Maurtua JB, Chapoñan-Mendoza JF, Sandoval-Torres G. Resistencia antibiótica de bacterias aisladas en

- hemocultivos y urocultivos en niños hospitalizados. Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo 2017 – 2018. Rev Cuerpo Med HNAAA [Internet]. 2021 [citado el 19 de enero de 2024];14(1):8–12. Disponible en: http://www.Scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-47312021000100001
27. Lee DS, Lee S-J, Choe H-S. Community-acquired urinary tract infection by *Escherichia coli* in the era of antibiotic resistance. Biomed Res Int [Internet]. 2018 [citado el 20 de enero de 2024];2018:1–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/7656752>
28. Abubakar U, Al-Anazi M, Alanazi Z, Rodríguez-Baño J. Impact of COVID-19 pandemic on multidrug resistant gram positive and gram negative pathogens: A systematic review. J Infect Public Health [Internet]. 2023;16(3):320–331. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2022.12.022>
29. Hagni Wardoyo E, Suardana IW, Sutirta Yasa IWP, Sukrama IDM. Antibiotics susceptibility of *Escherichia coli* isolates from clinical specimens before and during COVID-19 pandemic. Iran J Microbiol [Internet]. 2021 [citado el 1 de febrero de 2024];13(2):156–160. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18502/ijm.v13i2.5974>
30. Hamidi AA, Yilmaz Ş. Antibiotic consumption in the hospital during COVID-19 pandemic, distribution of bacterial agents and antimicrobial resistance: A single-center study. J Surg Med [Internet]. 2021;5(2):124–127. Disponible en: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/1426270>
31. Gonçalves LF, de Oliveira Martins-Júnior P, de Melo ABF, da Silva RCRM, de Paulo Martins V, Pitondo-Silva A, et al. Multidrug resistance dissemination

- by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infection in the Central-Western Region, Brazil. J Glob Antimicrob Resist [Internet]. 2016;6:1–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgar.2016.02.003>
32. Guzmán M, Salazar E, Cordero V, Castro A, Villanueva A, Rodolfo H, et al. Multidrug resistance and risk factors associated with community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli* in Venezuela. Biomédica [Internet]. 2019;39(Supl 1):96–106. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572019000500096
33. Pinguil-Yugsi ME, Estevez-Montalvo E, Andrade-Campoverde D, Fernanda-Alvarado M. *Escherichia coli* productora de BLEE de origen comunitario e intrahospitalario. Revista Vive [Internet]. 2022;5(14):518–528. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/vrs/v5n14/a18-518-528.pdf>
34. Diaz-Monge J, Amar-Perales W, Angulo-Lopez M, Bustamante-Solano Y. Prevalencia de *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y otras resistencias en urocultivos en un hospital general de Ica, Perú. Rev méd panacea. 2015;5(1):20–24.
35. Marcos-Carbajal P, Galarza-Pérez M, Huancahuire-Vega S, Otiniano-Trujillo M, Soto-Pastrana J. Comparación de los perfiles de resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* uropatógena e incidencia de la producción de betalactamasas de espectro extendido en tres establecimientos privados de salud de Perú. Biomedica [Internet]. 2020 [citado el 1 de febrero de 2024];40(Supl. 1):139–147. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.4772>

36. Mori Fernandez CP. Factores asociados a la resistencia bacteriana de infecciones del tracto urinario en pacientes de la unidad de cuidados intensivos en el Hospital Arzobispo Loayza en el 2019. [Lima, Perú]: Universidad Nacional Federico Villareal; 2020.
37. Castillo-Tokumori F, Irey-Salgado C, Málaga G. Worrisome high frequency of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in community-acquired urinary tract infections: a case-control study. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2017;55:16–19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.12.007>.
38. Ramírez VK, Mundaca CA, Reátegui P de N. Resistencia antibiótica en infecciones urinarias en niños hospitalizados en el Hospital Cayetano Heredia, periodo mayo 2018 - abril 2019 [Internet]. [Lima, Perú]: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2020. Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/7822>.

VIII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con urocultivos positivos a *E. coli* (N = 5 308)

Características	Año		
	Total	2019	2022
	N = 5 308 n (%)	N = 3 153 n (%)	N = 2 155 n (%)
Sexo			
Femenino	4 283 (80,7)	2 510 (79,6)	1 773 (82,3)
Masculino	815 (15,4)	439 (13,9)	376 (17,4)
No datos	210 (3,9)	204 (6,5)	6 (0,3)
Edad (años), mediana (rango intercuartil)	51 (30 - 67)	53 (30 - 67)	50 (29 - 66)
Grupo etario			
Pediátricos (0 - < 18)	383 (7,2)	234 (7,4)	149 (6,9)
Adultos (18 - < 60)	2 631 (49,6)	1 418 (44,9)	1 213 (56,3)
Adultos mayores (≥ 60)	1 752 (33,0)	1 020 (32,4)	732 (33,9)
No datos	542 (10,2)	481 (15,3)	61 (2,8)
Servicio de procedencia			
Consulta externa	1 949 (36,7)	1 318 (41,8)	631 (29,3)
Emergencia	2 796 (52,7)	1 436 (45,5)	1 360 (63,1)
Hospitalización	322 (6,1)	204 (6,5)	118 (5,5)
No datos	241 (4,5)	195 (6,2)	46 (2,1)
Aislamiento BLEE	2 101 (39,6)	1 209 (38,3)	892 (41,4)

Abreviaciones: BLEE, betalactamasa de espectro extendido.

Tabla 2. Perfil de susceptibilidad antibiótica de *E. coli* aislada de urocultivos de los años 2019 y 2022 en conjunto (N= 5 308) †

Antibiótico*	N	Sensible	Intermedio	Resistente
		n (%)	n (%)	n (%)
Amikacina	5 301	5 120 (96,6)	82 (1,6)	99 (1,9)
Amox/Ác. Clav	3 889	2 261 (58,1)	851 (21,9)	777 (20,0)
Ampicilina	72	17 (23,6)	2 (2,8)	53 (73,6)
Amp/Sulb	211	83 (39,3)	29 (13,7)	99 (46,9)
Aztreonam	1 148	312 (27,2)	170 (14,8)	666 (58,0)
Cefazolina	761	253 (33,3)	171 (22,5)	337 (44,3)
Cefepime	2 550	923 (36,2)	161 (6,3)	1 466 (57,5)
Cefotaxima	2 884	834 (28,9)	12 (0,4)	2 038 (70,7)
Cefoxitina	972	940 (96,7)	7 (0,7)	25 (2,6)
Cefuroxima	5 151	2 499 (48,5)	544 (10,6)	2 108 (40,9)
Ceftazidima	1 642	563 (34,3)	236 (14,4)	843 (51,3)
Ceftriaxona	5 204	3 081 (59,2)	31 (0,6)	2 092 (40,2)
Ciprofloxacino	5 298	1 932 (36,5)	262 (5,0)	3 104 (58,6)
Ertapenem	1 357	1 346 (99,2)	1 (0,1)	10 (0,7)
Gentamicina	5 298	3 896 (73,5)	62 (1,2)	1 340 (25,3)
Imipenem	2 961	2 938 (99,2)	7 (0,2)	16 (0,5)
Levofloxacino	98	17 (17,4)	22 (22,5)	59 (60,2)
Meropenem	2 895	2 872 (99,2)	2 (0,1)	21 (0,7)
Nitrofurantoína	5 290	4 998 (94,5)	91 (1,7)	201 (3,8)
Pipe/Tazo	1 334	774 (58,0)	416 (31,2)	144 (10,8)
TMP/STX	5 291	1 791 (33,9)	29 (0,6)	3 471 (65,6)

Abreviaciones: amp/sulb, ampicilina-sulbactam; amox/ác. clav, amoxicilina-ácido clavulánico; pipe/tazo, piperacilina-tazobactam; TMP/STX, trimetoprim-sulfametoxazol.

† No se ha incluido azitromicina debido a muestra insuficiente (N=3).

* Antibióticos ordenados en orden alfabético.

Tabla 3. Comparación de resistencia antibiótica de *E. coli* aislada de urocultivos según grupo de antibióticos entre 2019 y 2022 †

Resistencia	Año		<i>p</i> * &
	2019	2022	
	N = 3 153 n/N (%)	N = 2 155 n/N (%)	
Aminoglucósidos	889/3 153 (28,2)	494/2 155 (22,9)	<0,001
Carbapenems	12/1 382 (0,9)	11/1 585 (0,7)	0,673
Cefalosporinas 1° y 2° G	1 283/3 147 (40,8)	920/2 148 (42,8)	0,216
Cefalosporinas 3° y 4° G	1 241/3 040 (40,8)	919/1 944 (47,3)	<0,001
Fluoroquinolonas	1 923/3 148 (61,1)	1,181/2 150 (54,9)	<0,001
Inhibidores vía folato	2 043/3 142 (65,0)	1 428/2 149 (66,5)	0,377
Nitrofuranos	121/3 141 (3,9)	80/2 149 (3,7)	0,809
Penicilinas/inhibidores	601/2 139 (28,1)	273/1 951 (14,0)	<0,001
BLEE	1 209/3 153 (38,3)	892/2 155 (41,4)	0,052

Abreviaciones: BLEE, betalactamasa de espectro extendido.

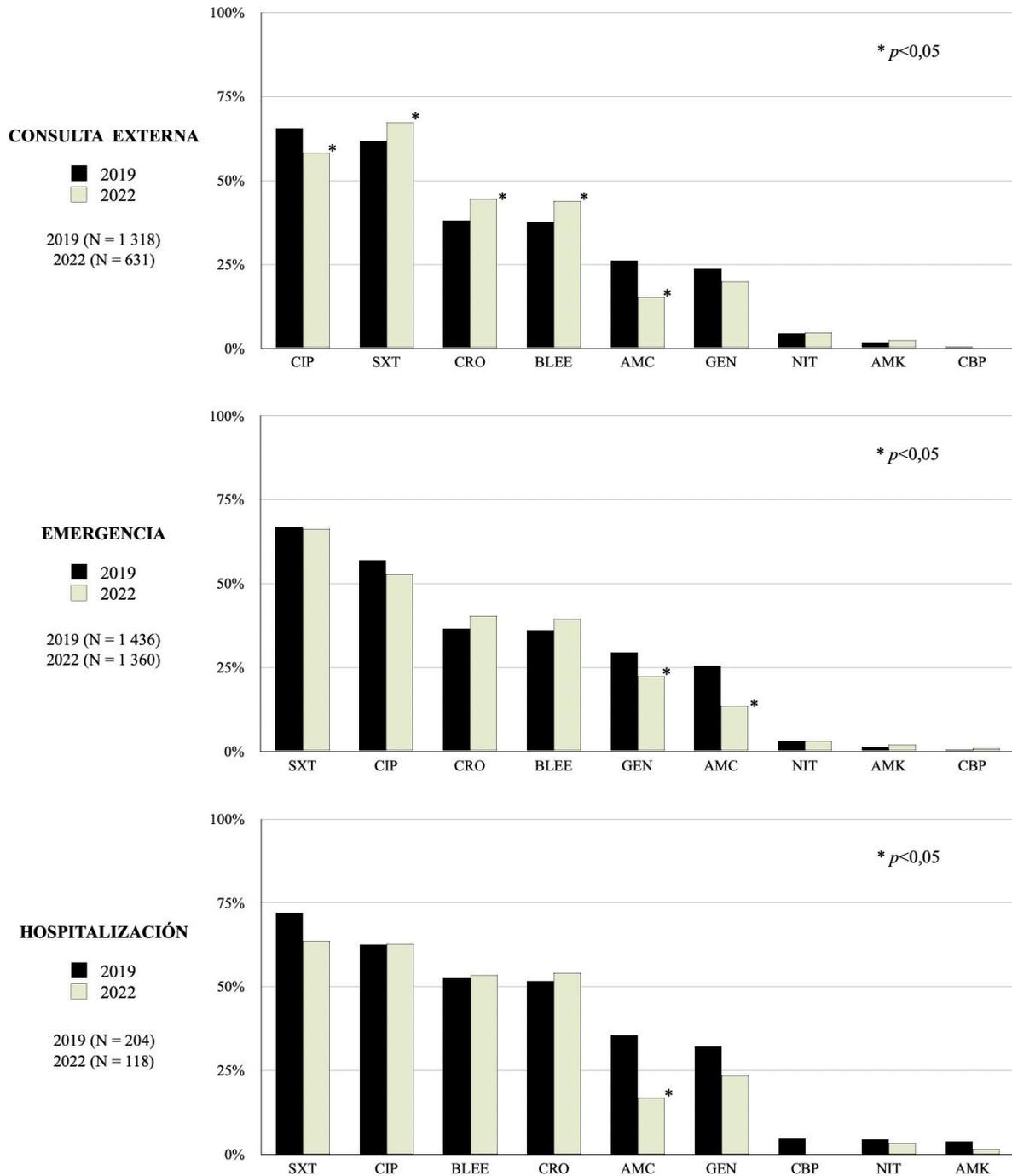
Grupos de antibióticos: aminoglucósidos (amikacina, gentamicina); carbapenems (ertapenem, imipenem, meropenem); cefalosporinas de 1° y 2° generación (cefazolina, cefuroxima); cefalosporinas de 3° y 4° generación (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepime); fluoroquinolonas (ciprofloxacino); inhibidores de la vía del folato (trimetoprim-sulfametoxazol); nitrofuranos (nitrofurantoína); penicilinas/inhibidores de β-lactamasas (amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam).

† No se ha incluido cefamicinas (cefoxitina) ni penicilinas antipseudomonas/inhibidores de β-lactamasas (piperacilina-tazobactam) debido a denominadores no comparables.

* Valor *p* corregido por ajuste de tasas de descubrimiento falso de Benjamini & Hochberg.

& Marcados en negrita los valores *p* significativos (<0,05).

Gráfico 1. Comparación de la resistencia antibiótica de *E. coli* aislada de urocultivos según servicio de procedencia entre 2019 y 2022 †



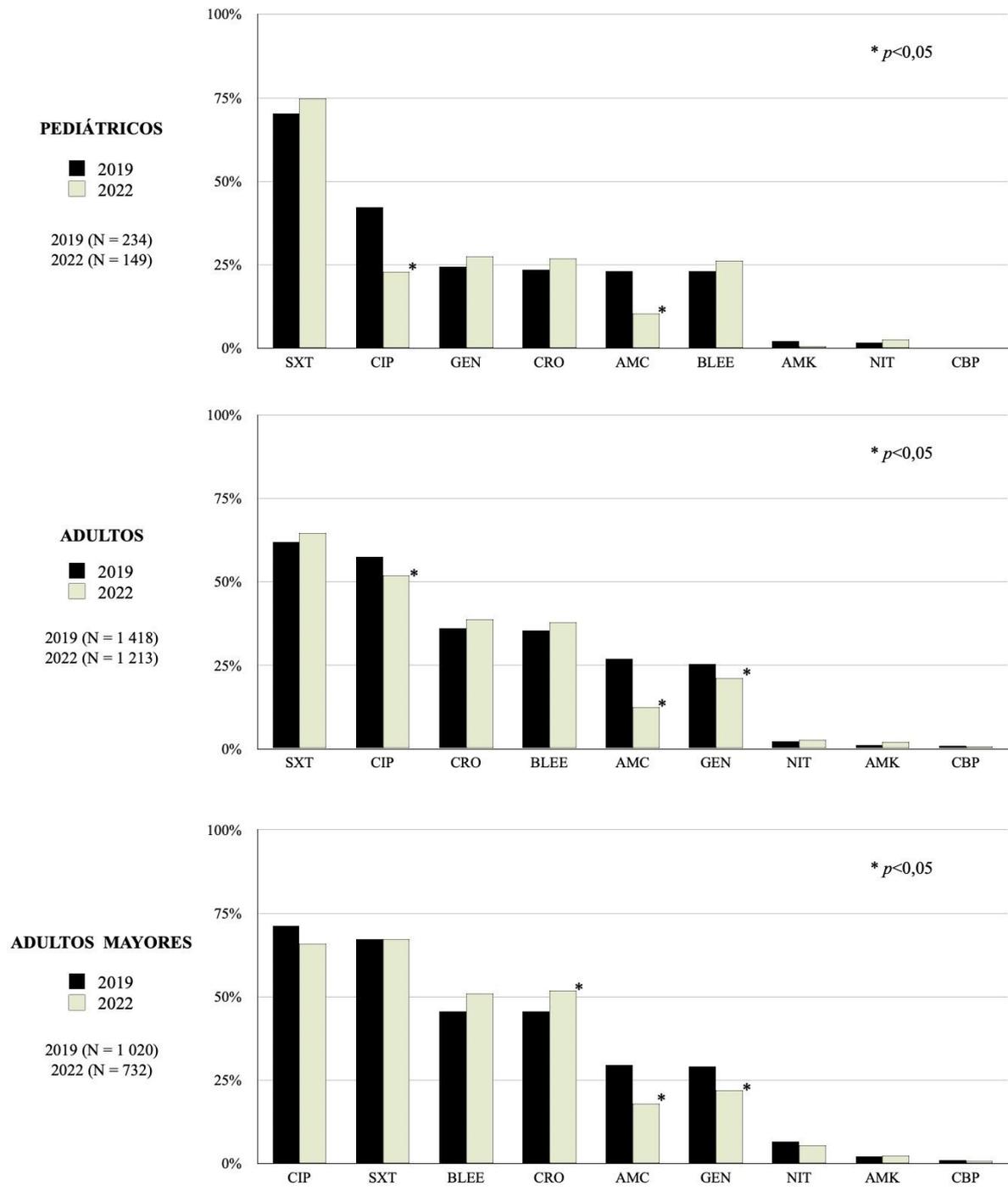
Abreviaciones: AMC, amoxicilina-ácido clavulánico; AMK, amikacina; CBP, carbapenems; CIP, ciprofloxacino; CRO, ceftriaxona; GEN, gentamicina; NIT, nitrofurantoína; SXT, trimetoprim-sulfametoxazol; BLEE, betalactamasa de espectro extendido.

CBP: ertapenem, imipenem, meropenem.

† No se presentan datos de cefazolina por denominadores no comparables.

* Valor *p* corregido por ajuste de tasas de descubrimiento falso de Benjamini & Hochberg.

Gráfico 2. Comparación de la resistencia antibiótica de *E. coli* aislada de urocultivos según grupo etario entre 2019 y 2022 †



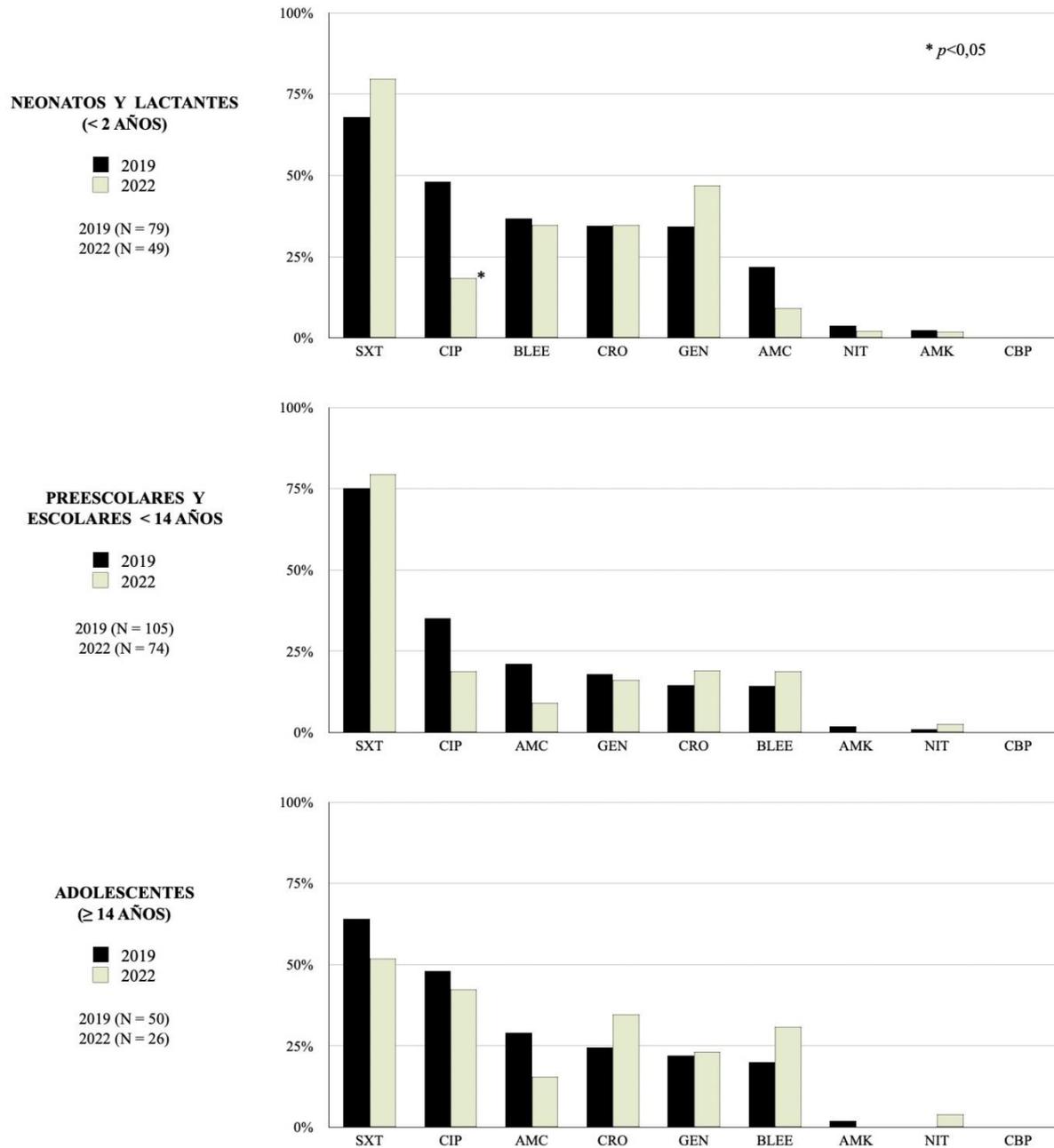
Abreviaciones: AMC, amoxicilina-ácido clavulánico; AMK, amikacina; CBP, carbapenems; CIP, ciprofloxacino; CRO, ceftriaxona; GEN, gentamicina; NIT, nitrofurantoína; SXT, trimetoprim-sulfametoxazol; BLEE, betalactamasa de espectro extendido.

CBP: ertapenem, imipenem, meropenem.

† No se presentan datos de cefazolina por denominadores no comparables.

* Valor *p* corregido por ajuste de tasas de descubrimiento falso de Benjamini & Hochberg.

Gráfico 3. Comparación de la resistencia antibiótica de *E. coli* aislada de urocultivos según subgrupos de la población pediátrica entre 2019 y 2022 †



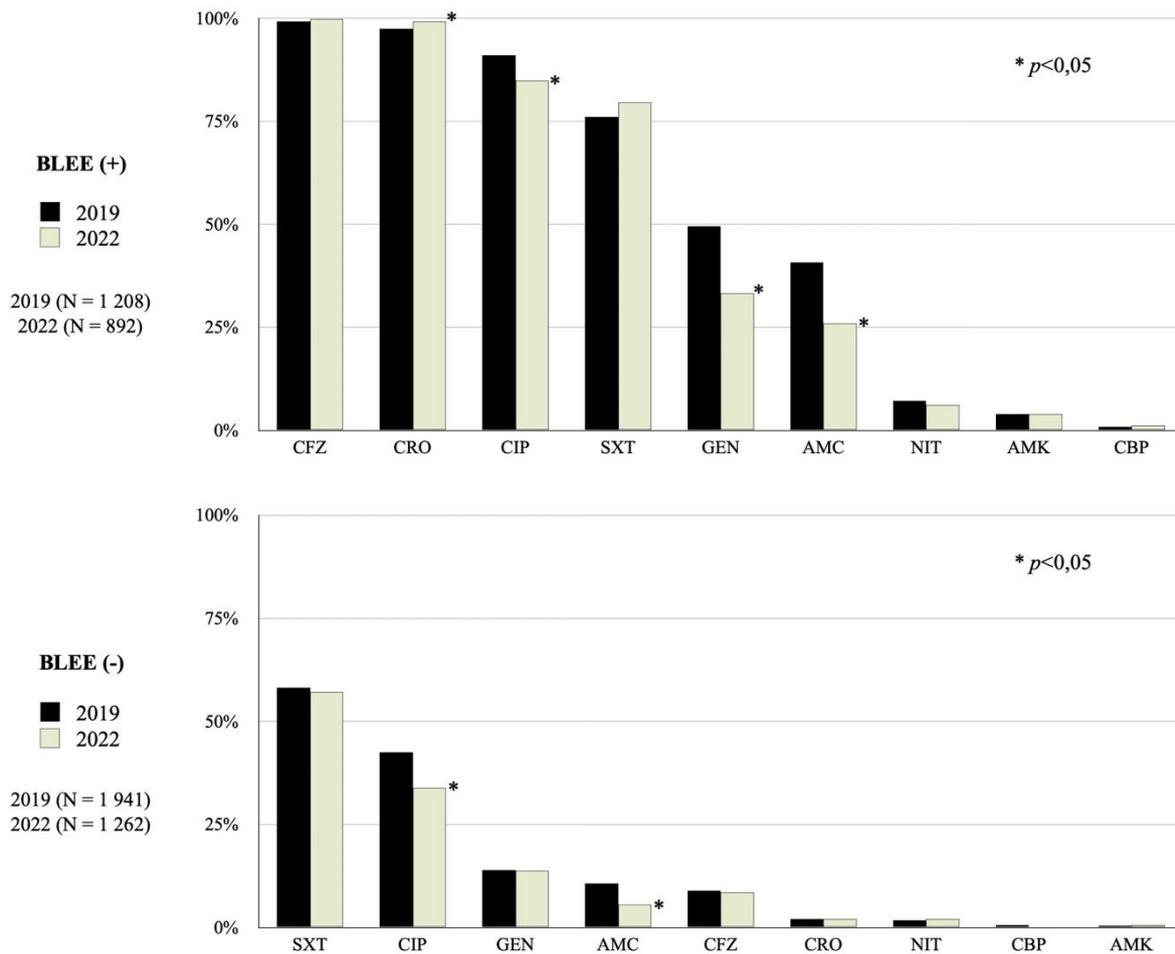
Abreviaciones: AMC, amoxicilina-ácido clavulánico; AMK, amikacina; CBP, carbapenems; CIP, ciprofloxacino; CRO, ceftriaxona; GEN, gentamicina; NIT, nitrofurantoína; SXT, trimetoprim-sulfametoxazol; BLEE, betalactamasa de espectro extendido.

CBP: ertapenem, imipenem, meropenem.

† No se presentan datos de cefazolina por denominadores no comparables.

* Valor p corregido por ajuste de tasas de descubrimiento falso de Benjamini & Hochberg.

Gráfico 4. Comparación de la coresistencia antibiótica de *E. coli* BLEE aislada de urocultivos entre 2019 y 2022



Abreviaciones: AMC, amoxicilina-ácido clavulánico; AMK, amikacina; CBP, carbapenems; CFZ, cefazolina; CIP, ciprofloxacino; CRO, ceftriaxona; GEN, gentamicina; NIT, nitrofurantoína; SXT, trimetoprim-sulfametoxazol; BLEE, betalactamasa de espectro extendido.

CBP: ertapenem, imipenem, meropenem.

* Valor *p* corregido por ajuste de tasas de descubrimiento falso de Benjamini & Hochberg.

ANEXOS

Anexo 1. Definición operacional de las variables

Variable	Definición	Tipo	Escala	Valores
Edad	Tiempo de vida medido cronológicamente desde el nacimiento en años, meses y/o días.	Numérica	Discreta	Años cumplidos
	Se clasificó en tres grupos etarios: pediátricos, adultos y adultos mayores.	Categórica	Ordinal Politómica	1. Pediátrico (0 - < 18 años) 2. Adulto (18 - < 60 años) 3. Adulto mayor (\geq 60 años)
Sexo	Característica poblacional que se define por masculino o femenino.	Categórica	Nominal Dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
Año de atención	Periodo de tiempo en el que el paciente recibió atención médica y en el que se le realizó el urocultivo.	Categórica	Nominal Dicotómica	1. 2019 2. 2022
Resistencia antibiótica	Capacidad de los microorganismos desencadenada por cambios moleculares que vuelven ineficaces a los antibióticos utilizados. Se registró a <i>E. coli</i> como sensible (S), intermedio (I) o resistente (R) según el diámetro del halo de inhibición y la concentración mínima inhibitoria (CMI) para cada antibiótico. Se dividió esta información en dos categorías: resistente y no resistente.	Categórica	Nominal Dicotómica	1. Resistente 2. No resistente
<i>E. coli</i> BLEE	Bacteria gramnegativa capaz de inactivar penicilinas y cefalosporinas, a excepción de cefamicinas, carbapenems e inhibidores.	Categórica	Nominal Dicotómica	1. Sí 2. No
Servicio de procedencia	Servicio que indica la realización del urocultivo.	Categórica	Nominal Politómica	1. Emergencia 2. Consulta externa 3. Hospitalización

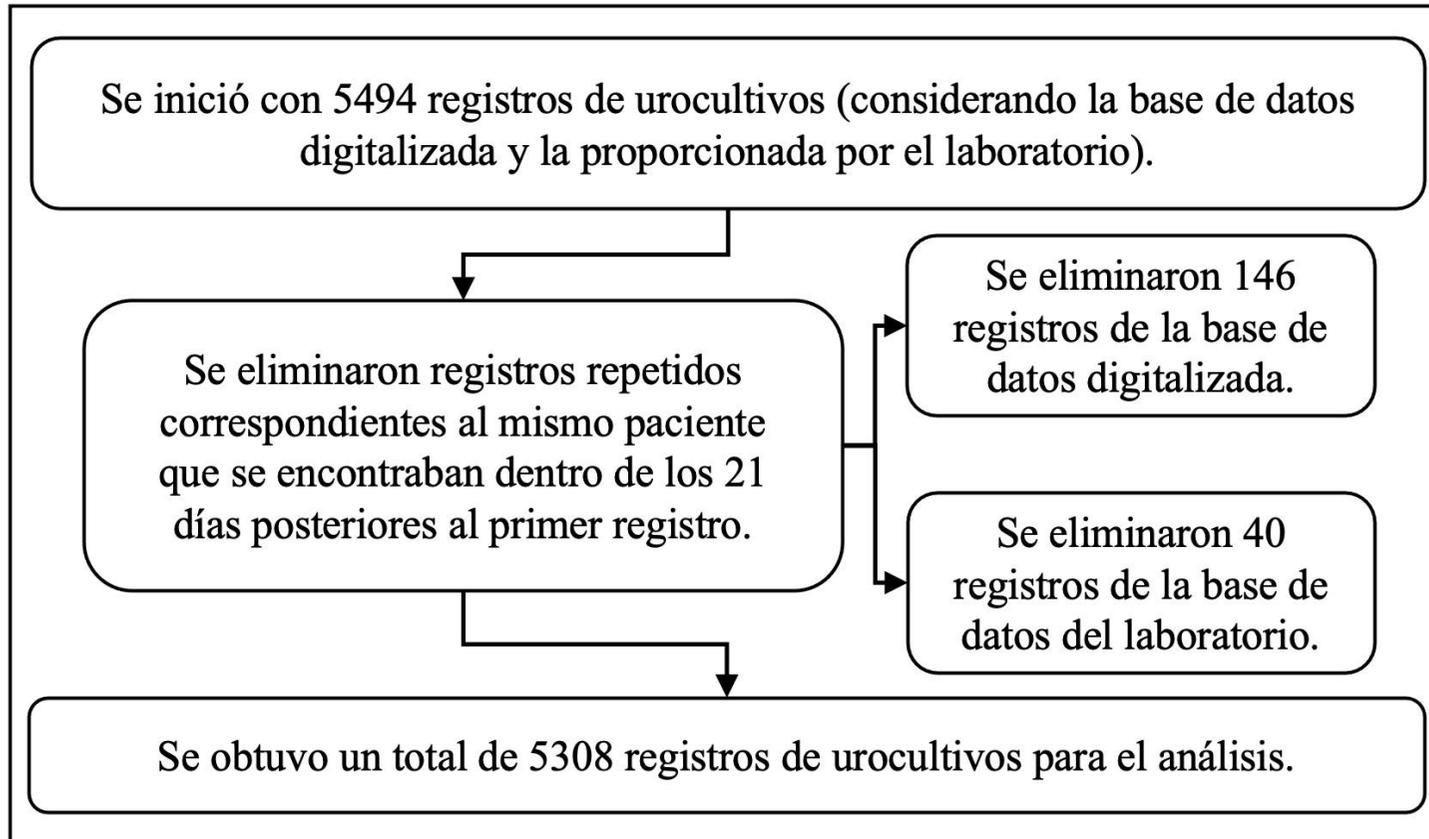
Anexo 2. Modelo de ficha de recolección de datos

Código ID								
Código de muestra								
Año	<input type="checkbox"/>	2019	<input type="checkbox"/>	2022				
Mes								
Día								
Sexo	<input type="checkbox"/>	Masculino	<input type="checkbox"/>	Femenino	<input type="checkbox"/>	No registrado		
Edad								
Unidad de edad	<input type="checkbox"/>	Años	<input type="checkbox"/>	Meses	<input type="checkbox"/>	Días	<input type="checkbox"/>	No registrado
BLEE	<input type="checkbox"/>	Sí	<input type="checkbox"/>	No				
Servicio de procedencia	<input type="checkbox"/>	Emergencia	<input type="checkbox"/>	Hospitalización	<input type="checkbox"/>	Consulta externa	<input type="checkbox"/>	No registrado
Amikacina	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Ampicilina	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado

Ampicilina-sulbactam	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Amoxicilina-ácido clavulánico	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Azitromicina	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Aztreonam	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Cefazolina	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Cefuroxima	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Cefotaxima	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Ceftriaxona	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Ceftazidima	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Cefepime	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Ciprofloxacino	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Trimetoprim-sulfametoxazol	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Cefoxitina	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Nitrofurantoína	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Gentamicina	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Imipenem	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Levofloxacino	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado

Meropenem	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Piperacilina-tazobactam	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado
Ertapenem	<input type="checkbox"/>	Resistente	<input type="checkbox"/>	Intermedio	<input type="checkbox"/>	Sensible	<input type="checkbox"/>	No registrado

Anexo 3. Flujograma de selección de registros



Anexo 4. Comparación de la resistencia antibiótica de *E. coli* aislada de urocultivos entre 2019 y 2022 †

Resistencia	Año		p* &
	2019 N = 3 153 n/N (%)	2022 N = 2 155 n/N (%)	
Amikacina	55/3 147 (1,8)	44/2 154 (2,0)	0,610
Amox/Ác. Clav	504/1 938 (26,0)	273/1 951 (14,0)	<0,001
Cefepime	672/1 003 (67,0)	794/1 547 (51,3)	<0,001
Cefotaxima	1 136/1 330 (85,4)	902/1 554 (58,0)	<0,001
Cefuroxima	1 194/3 004 (39,8)	914/2 147 (42,6)	0,074
Ceftazidima	526/1 031 (51,0)	317/611 (51,9)	0,825
Ceftriaxona	1 184/3 056 (38,7)	908/2 148 (42,3)	0,025
Ciprofloxacino	1 923/3 148 (61,1)	1 181/2 150 (54,9)	<0,001
Gentamicina	869/3 146 (27,6)	471/2 152 (21,9)	<0,001
Imipenem	7/1 377 (0,5)	9/1 584 (0,6)	0,825
Meropenem	11/1 313 (0,8)	10/1 582 (0,6)	0,657
Nitrofurantoína	121/3 141 (3,9)	80/2 149 (3,7)	0,825
TMP/STX	2 043/3 142 (65,0)	1 428/2 149 (66,5)	0,440
BLEE	1 209/3 153 (38,3)	892/2 155 (41,4)	0,052

Abreviaciones: amox/ác. clav, amoxicilina-ácido clavulánico; TMP/STX, trimetoprim-sulfametoxazol; BLEE, betalactamasa de espectro extendido.

† Los antibióticos faltantes no se han incluido debido a muestra nula en 2022 o denominadores no comparables.

* Valor *p* corregido por ajuste de tasas de descubrimiento falso de Benjamini & Hochberg.

& Marcados en negrita los valores *p* significativos (<0,05).

Anexo 5. Comparación de las proporciones de grupos de antibióticos evaluados entre 2019 y 2022

Grupo de antibiótico	Año		<i>p</i> ^{&}
	2019	2022	
	N = 3 153 n (%)	N = 2 155 n (%)	
Aminoglucósidos	3 153 (100,0)	2 155 (100,0)	~
Carbapenems	1 382 (43,8)	1 585 (73,6)	<0,001
Cefalosporinas 1° y 2° G	3 147 (99,8)	2 148 (99,7)	0,330
Cefalosporinas 3° y 4° G	3 040 (96,4)	1 944 (90,2)	<0,001
Cefamicinas	72 (2,3)	900 (41,8)	<0,001
Fluoroquinolonas	3 148 (99,8)	2 150 (99,8)	0,545
Inhibidores vía folato	3 142 (99,7)	2 149 (99,7)	0,656
Nitrofuranos	3 141 (99,6)	2 149 (99,7)	0,529
Penicilinas/inhibidores	2 139 (67,8)	1 951 (90,5)	<0,001
Penicilinas antipseud/inhibidores	1 330 (42,2)	4 (0,2)	<0,001
BLEE	3 153 (100,0)	2 155 (100,0)	~

Abreviaciones: BLEE, betalactamasa de espectro extendido.

Grupos de antibióticos: aminoglucósidos (amikacina, gentamicina); carbapenems (ertapenem, imipenem, meropenem); cefalosporinas de 1° y 2° generación (cefazolina, cefuroxima); cefalosporinas de 3° y 4° generación (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepime); cefamicinas (cefoxitina); fluoroquinolonas (ciprofloxacino); inhibidores de la vía del folato (trimetoprim-sulfametoxazol); nitrofuranos (nitrofurantoína); penicilinas/inhibidores de β-lactamasas (amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam); penicilinas antipseudomonas/inhibidores de β-lactamasas (piperacilina-tazobactam).

~ Todos los registros tuvieron datos para el grupo de antibióticos y cepas BLEE en cada año.

& Marcados en negrita los valores *p* significativos (<0,05).

Anexo 6. Comparación de las proporciones de antibióticos evaluados entre 2019 y 2022

Antibiótico	Año		<i>p</i> ^{&}
	2019 N = 3 153 n (%)	2022 N = 2 155 n (%)	
Amikacina	3 147 (99,8)	2 154 (99,9)	0,156
Amox/Ác. Clav	1 938 (61,5)	1 951 (90,5)	<0,001
Amp/Sulb	204 (6,5)	7 (0,3)	<0,001
Cefazolina	628 (19,9)	133 (6,2)	<0,001
Cefepime	1 003 (31,8)	1 547 (71,8)	<0,001
Cefotaxima	1 330 (42,2)	1 554 (72,1)	<0,001
Cefoxitina	72 (2,3)	900 (41,8)	<0,001
Cefuroxima	3 004 (95,3)	2 147 (99,6)	<0,001
Ceftazidima	1 031 (32,7)	611 (28,4)	0,001
Ceftriaxona	3 056 (96,9)	2 148 (99,7)	<0,001
Ciprofloxacino	3 148 (99,8)	2 150 (99,8)	0,545
Ertapenem	1 226 (38,9)	131 (6,1)	<0,001
Gentamicina	3 146 (99,8)	2 152 (99,9)	0,495
Imipenem	1 377 (43,7)	1 584 (73,5)	<0,001
Meropenem	1 313 (41,6)	1 582 (73,4)	<0,001
Nitrofurantoína	3 141 (99,6)	2 149 (99,7)	0,529
Pipe/Tazo	1 330 (42,2)	4 (0,2)	<0,001
TMP/STX	3 142 (99,7)	2 149 (99,7)	0,656
BLEE	3 153 (100,0)	2 155 (100,0)	~

Abreviaciones: amox/ác. clav, amoxicilina-ácido clavulánico; amp/sulb, ampicilina-sulbactam; pipe/tazo, piperacilina-tazobactam; TMP/STX, trimetoprim-sulfametoxazol; BLEE, betalactamasa de espectro extendido.

~ Todos los registros tuvieron datos de cepas BLEE en cada año.

& Marcados en negrita los valores *p* significativos (<0,05).