



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA Y CIENCIAS DE LA
SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE
TECNOLOGÍA MÉDICA
ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA
PATOLÓGICA**

**“PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE
BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO EN MUESTRAS
DE UROCULTIVO EN EL POLICLINICO SOLIDARIDAD -
CAMANÀ DURANTE EL PERIODO DE OCTUBRE A
DICIEMBRE 2015”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIADO
TECNÓLOGO MÉDICO EN EL ÁREA DE LABORATORIO
CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

GUSTAVO ALONSO DE LA TORRE BOCANEGRA

ASESOR:

Dr. WILFREDO ENRIQUE LOZA COCA

Lima, Perú

2016

HOJA DE APROBACIÓN

GUSTAVO ALONSO DE LA TORRE BOCANEGRA

**“PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE
BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO EN MUESTRAS
DE UROCULTIVO EN EL POLICLINICO SOLIDARIDAD -
CAMANÀ DURANTE EL PERIODO DE OCTUBRE A
DICIEMBRE 2015”**

Esta tesis fue evaluada y aprobada para la obtención del título de
Licenciado en Tecnología Médica en el área de Laboratorio Clínico
y Anatomía Patológica por la Universidad Alas Peruanas.

LIMA – PERÚ

2016

Dedico este trabajo a:

Dios, por darme la vida y la oportunidad de culminar con unas de mis metas.

A mis padres Luis y Cesibel a quienes siempre estaré agradecido por darme todo su apoyo incondicional desde mis inicios de estudio hasta ahora.

A mis hermanos Luis, Gianella y Alessandra quienes me acompañaban y me hacían sonreír a pesar de mis preocupaciones.

A mi leal amiga y pareja Diana Horna Silva por estar a mi lado en todo momento y dándome los ánimos para concluir con mi investigación.

Se agradece por su contribución para el desarrollo de la tesis a:

Patólogos Consultores SAC por brindarme no solo la información requerida sino también, el ambiente para poder desarrollar mi trabajo de investigación.

A mi asesor el Doctor Wilfredo Loza Coca por brindarme sus Conocimientos y apoyo en la elaboración del proyecto de investigación

A la Universidad Alas Peruanas, Facultad de Medicina Humana y Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Tecnología Médica por otorgarme en estos cinco años de estudio los conocimientos requeridos.

EPIGRÁFE: Solo aquellos que se atreven a tener grandes fracasos terminan consiguiendo grandes éxitos. **Robert F. Kennedy**

RESÚMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido aisladas en muestras de urocultivo.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, no experimental, descriptivo de tipo transversal. Se trabajó con todos los registros de los resultados de los urocultivos de la población (n = 247) que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, cuyo ingreso fue entre los meses de Octubre a Diciembre del 2015.

Resultados: La *Escherichia coli* mostró mayor prevalencia (86.5%), en segundo lugar a *Klebsiella pneumoniae* (9.6%) y tercer lugar a *Proteus mirabilis* (3.8%). En el caso de los varones (n=38) el 24.4% mostró una prevalencia para BLEE, caso contrario, en las mujeres (n=118) con 75.6%. La edad predominante en donde hay mayor prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE está entre 40 - 66 años con 79 casos, siendo 18 de estos, pertenecientes a varones (22.8%) y 61 pertenecientes a mujeres (77.2%).

Conclusiones: La elevada prevalencia de la *Escherichia coli* es preocupante, ya que además de ser causante de infecciones de vías urinarias, es a su vez la bacteria que posee más prevalencia a la enzima betalactamasa de espectro extendido (BLEE), esto implicaría una reducción del empleo de antibióticos, conllevando a una posible falla terapéutica si no es debidamente tratada.

Palabras clave: *Escherichia coli*; enterobacteria; betalactamasa; antibiograma; resistencia a antibióticos.

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of Enterobacteriaceae producing extended spectrum beta-lactamase isolated in samples of urine culture.

Materials and Methods: Retrospective, non-experimental, descriptive transversal. We worked with all records of the results of urine cultures of the population (247) who met the criteria for inclusion and exclusion, whose income was between the months of October to December 2015.

Results: *Escherichia coli* showed higher prevalence (86.5%), second to *Klebsiella pneumoniae* (9.6%) and third place to *Proteus mirabilis* (3.8%). In the case of males (n = 38) showed a 24.4% prevalence ESBL, otherwise women (n = 118) with 75.6%. The predominant age where there is a higher prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae is between 40 - 66 years old with 79 cases, with 18 of these, belonging to men (22.8%) and 61 women-owned (77.2%).

Conclusions: The high prevalence of *Escherichia coli* is worrying as well as being the cause of urinary tract infections, is in turn the bacteria that has more prevalence lactamase enzyme spread spectrum (ESBL), this would imply a reduction use of antibiotics, leading to a possible treatment failure if not properly treated.

Keywords: *Escherichia coli*; Enterobacteriaceae; lactamase; antibiograma; antibiotic resistance.

ÍNDICE

CARÁTULA.....	01
HOJA DE APROBACIÓN.....	02
DEDICATORIA.....	03
AGRADECIMIENTO.....	04
RESÚMEN.....	06
ABSTRACT.....	07
LISTA DE CONTENIDO.....	08
INTRODUCCIÓN.....	15

CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Planteamiento del Problema.....	16
1.2. Formulación del Problema.....	17
1.2.1. Problema General.....	17
1.2.2. Problemas Específicos.....	17
1.3. Objetivos.....	18
1.3.1. Objetivo General.....	18
1.3.2. Objetivos Específicos.....	18
1.4. Justificación.....	19

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Bases Teóricas.....	20
2.1.1. Enterobacterias.....	20
2.1.2. Aparato urinario.....	25
2.1.3. Patogenia.....	27
2.1.4. Vías de infección.....	31
2.1.5. Signos y Síntomas de Infección del aparato urinario.....	32
2.1.6. Antecedentes generales de los betalactámicos.....	33
2.1.7. Resistencia bacteriana.....	35
2.1.8. Mecanismos de resistencia en enterobacterias.....	39
2.1.9. Mecanismos de resistencia de tipo bioquímico en enterobacterias.....	40
2.1.10. Mecanismos de resistencia de tipo genético en enterobacterias.....	47
2.1.11. Mecanismo de resistencia de tipo no genético.....	49
2.1.12. Enzimas betalactamasas.....	50
2.1.13. Producción de betalactamasas.....	56
2.1.14. Betalactamasas de espectro extendido (BLEE).....	57
2.1.15. Antibióticos betalactámicos.....	60
2.1.16. Clasificación y estructura química de los antibióticos.....	60
2.1.17. Mecanismos de acción de los betalactámicos.....	64
2.2. Antecedentes.....	66
2.2.1. Antecedentes Internacionales.....	66
2.2.2. Antecedentes Nacionales.....	68

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA.....

3.1. Diseño del Estudio.....	70
3.2. Población.....	70
3.2.1. Criterios de Inclusión.....	70
3.2.2. Criterios de Exclusión.....	70

3.3. Muestra.....	71
3.4. Operacionalización de Variables.....	71
3.5. Procedimientos y Técnicas.....	72
3.6. Materiales.....	75
3.7. Análisis de Datos.....	75
CAPITULO IV: RESULTADOS ESTADÍSTICOS	
4.1. Resultados.....	76
4.2. Discusiones de resultados.....	93
4.3. Conclusiones.....	95
4.4. Recomendaciones.....	97
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	98
ANEXOS.....	106
Anexo N° 1.....	106
Anexo N° 2.....	107
Anexo N° 3.....	108
Anexo N° 4.....	109
Anexo N° 5.....	110
Anexo N° 6.....	110
MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	116

LISTA DE TABLAS

Título	Página
Tabla N°1 Prevalencia de BLEE en muestras de urocultivos.....	76
Tabla N°2 Prevalencia de Enterobacterias en muestras de urocultivos.....	77
Tabla N°3 Prevalencia de ingresos de urocultivos según grupo etario.....	78
Tabla N°4 Prevalencia de ingresos de urocultivos según el género.....	79
Tabla N°5 Prevalencia de Enterobacterias productoras de BLEE.....	80
Tabla N°6 Prevalencia de Enterobacterias productoras de BLEE según el género.....	81
Tabla N°7 Prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE según el género femenino.....	82
Tabla N°8 Prevalencia de Enterobacterias productoras de BLEE según el género masculino.....	83
Tabla N°9 Prevalencia de Enterobacterias productoras de BLEE según el grupo etario.....	84
Tabla N°10 Prevalencia de <i>Escherichia coli</i> productora de BLEE según el grupo etario.....	86

Tabla N°11 Prevalencia de *klebsiella pneumoniae* productora de BLEE según grupo etario.....87

Tabla N°12 Prevalencia de *Proteus mirabilis* productora de BLEE según el grupo etario.....88

Tabla N°13 Prevalencia de Enterobacterias productoras de BLEE según grupo etario y género.....89

LISTA DE GRÁFICOS

Título	Página
Gráfico N°1 Prevalencia de BLEE en muestras de urocultivos.....	76
Gráfico N°2 Prevalencia de Enterobacterias en muestras de urocultivos.....	77
Gráfico N°3 Prevalencia de ingresos de urocultivos según grupo etario.....	78
Gráfico N°4 Prevalencia de ingresos de urocultivos según el género.....	79
Gráfico N°5 Prevalencia de Enterobacterias productoras de BLEE.....	80
Gráfico N°6 Prevalencia de Enterobacterias productoras de BLEE según el género.....	81
Gráfico N°7 Prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE según el género femenino.....	82
Gráfico N°8 Prevalencia de Enterobacterias productoras de BLEE según el género masculino.....	83
Gráfico N°9 Prevalencia de Enterobacterias productoras de BLEE según el grupo etario.....	85
Gráfico N°10 Prevalencia de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE según el grupo etario.....	86
Gráfico N°11 Prevalencia de <i>klebsiella pneumoniae</i> productora de BLEE según grupo etario.....	87

Gráfico N°12 Prevalencia de <i>Proteus mirabilis</i> productora de BLEE según el grupo etario.....	88
Gráfico N°13 Prevalencia de <i>Escherichia coli</i> productoras de BLEE según grupo etario y género.....	90
Gráfico N° 14 Prevalencia de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de BLEE según grupo etario y género.....	91
Gráfico N° 15 Prevalencia de <i>Proteus mirabilis</i> productora de BLEE según grupo etario y género.....	92

LISTA DE FIGURAS

Título	Página
Figura N°1 Localización de infección por las enterobacterias más comunes.....	111
Figura N°2 Tipos de betalactamasas de espectro extendido.....	111
Figura N°3 Resistencia intrínseca de algunas bacterias en la presencia de ciertos antibióticos.....	112
Figura N°4 Las ocho principales mecanismos de resistencia por clase antimicrobiana.....	113
Figura N°5 Clasificación de las betalactamasas.....	114
Figura N°6 Clasificación de los betalactámicos.....	115

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteria es un problema a nivel mundial, desde el inicio de la era de los antibióticos, se pensó que se podía combatir y erradicar totalmente a las bacterias que ocasionaban daños, sin embargo lo que se fue descubriendo al transcurrir de los años fue que dicha resistencia es un fenómeno biológico natural.

Las infecciones urinarias, las cuales son la segunda enfermedad infecciosa más frecuente después de la infección de las vías respiratorias, se presentan con mayor frecuencia en los centros de atención primaria de salud .Los microorganismo que más prevalece en las muestras de urocultivos son enterobacterias, siendo la *Escherichia coli* la bacteria predominante, por ende se emplea la antibioticoterapia de forma empírica, hasta esperar el resultado del cultivo que tarda aproximadamente 72 horas.

Por lo antes mencionado, hay que tomar mejores medidas, ya que en las enterobacterias se produce un mecanismo de resistencia que es fundamental para su protección frente a los antibióticos, las betalactamasas, estas enzimas son capaces de hidrolizar el anillo betalactámico inactivando su efecto.

Los genes que codifican estas enzimas pueden expresarse en el cromosoma bacteriano o en los plásmidos, y se producen de manera inducible o constitutiva.

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde hace décadas era un problema el no poder controlar enfermedades que se volvían epidemias, a pesar de que se investigaba mucho sobre estas, no se solucionaban de manera completa hasta que a partir de los años cuarenta gracias al gran aporte de Fleming quien descubrió la penicilina gracias a que se dio cuenta que en un medio de cultivo alrededor del hongo *penicilium* no crecía la bacteria *Staphylococcus*, a partir de ahí se utilizó y empleo el uso de la penicilina y otros antibióticos comenzando la era antibiótica, pensando que en algún momento se erradicaría por completo a las bacterias.

No obstante, no se tomó en cuenta que las bacterias desarrollaban mecanismo de resistencia, dando a conocer a partir de los años cincuenta cepas de *Staphylococcus aureus* se volvieron resistentes a la penicilina

Entonces la resistencia bacteriana es un fenómeno progresivo que se caracteriza por la refractariedad de ser eliminado parcial o totalmente de los microorganismos ante el empleo y su efecto de los antibióticos por el uso abusivo de los mismos, la prescripción no adecuada, la falta de adherencia al tratamiento, la aplicación de dosis no optimas, y, la irregularidad en la toma de los fármacos, aumentado así la tasa de resistencia.

En el caso de las enterobacterias, son el grupo más amplio y heterogéneo de bacilos gram negativos de interés clínico, estos microorganismos son ubicuos que yacen en el agua, suelo, y a vegetación; a su vez conforman el mayor parte de la flora intestinal normal, pero son infrecuentes en otros sitios del organismo, un claro ejemplo es la invasión de estas bacterias hacia el tracto urinario, causando así una infección urinaria (ITU).

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

1.2.1 PROBLEMA GENERAL:

¿Cuánto es la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido aisladas en muestras de urocultivo en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015?

1.2.2 PROBLEMAS ESPECÍFICOS:

¿Cuáles son las enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido aisladas en muestras de urocultivo en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015?

¿Qué enterobacteria productoras de betalactamasa de espectro extendido es el más prevalente según el grupo etario aisladas en muestras de urocultivo en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015?

¿Qué enterobacteria productoras de betalactamasa de espectro extendido es el más prevalente según el género aisladas en muestras de urocultivo en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015?

1.3. OBJETIVOS:

1.3.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido aisladas en muestras de urocultivo en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015?

.

1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Determinar cuáles son las enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido aisladas en muestras de urocultivo en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015?

.

Determinar qué enterobacteria productora de betalactamasa de espectro extendido es el más prevalente según el grupo etario aisladas en muestras de urocultivo en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015?

.

Determinar qué enterobacteria productora de betalactamasa de espectro extendido es el más prevalente según el género aisladas en muestras de urocultivo en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015?

1.4 JUSTIFICACIÓN

La aparición de mecanismos de resistencias en las infecciones del tracto urinario, causadas por Enterobacterias, constituye un grave problema terapéutico, con lo cual es imprescindible estudiar su evolución en el tiempo para instaurar un tratamiento apropiado.

Desde hace 10 años, empezó a observarse que en algunos individuos las infecciones del tracto urinario son recurrentes, y que durante un año, pueden tener de tres a seis episodios infecciosos. Sabiendo que de todas las infecciones urinarias, la mayoría son de origen bacteriano y en una mínima cantidad, puede ser micótica o vírica.

Esta investigación tiene como propósito tener conocimiento de la prevalencia de las enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido, ya que en los últimos años se ha visto una creciente resistencia de los mismos hacia los fármacos los cuales son empleados con asiduo en la práctica clínica.

Por ende, no basta conocer a los microorganismos asociados a las infecciones del tracto urinario, sino también debemos conocer el patrón de resistencia y sensibilidad a fin de poder establecer una antibioticoterapia adecuada.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. BASES TEÓRICAS

2.1.1. ENTEROBACTERIAS

2.1.1.1. GENERALIDADES

La familia Enterobacteriaceae constituye un grupo grande y heterogéneo de bacterias gram negativas. Reciben su nombre por la localización habitual como saprofitos en el tubo digestivo, aunque se trata de gérmenes ubicuos, encontrándose de forma universal en el suelo, el agua y la vegetación, así como formando parte de la flora intestinal normal de muchos animales además del hombre. (1) Figura N°1

Producen una gran variedad de enfermedades en el ser humano, que incluyen un tercio de todas las bacteriemias, más del 70% de las infecciones del tracto urinario (ITU) y muchas infecciones intestinales. Algunos microorganismos (p. ej., *Salmonella* serotipo *typhi*, *Shigella*, *Yersinia pestis*) se asocian siempre a enfermedad en el ser humano, mientras que otros (p. ej., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) forman parte de la microflora comensal normal y pueden producir infecciones oportunistas. Existe un tercer grupo de enterobacterias: normalmente son microorganismos comensales, pero se pueden convertir en patógenas cuando adquieren genes de virulencia presentes en plásmidos, bacteriófagos o islas de patogenicidad. (2)

2.1.1.2. FISIOLOGÍA

Los miembros de la familia Enterobacteriaceae son bacilos gram negativos de tamaño intermedio (0.3 a 1 x 1 a 6 μm). Comparten un antígeno común (antígeno común enterobacteriano), pueden ser inmóviles o móviles con flagelos peritricos, y no forman esporas. Todos los miembros pueden crecer rápidamente de forma aerobia o anaerobia (anaerobio facultativo) en varios medios no selectivos y selectivos. Esta familia tiene requerimientos nutricionales sencillos: fermentan la glucosa, reducen los nitratos y son catalasa positiva y oxidasa negativo.

La ausencia de actividad de citocromo oxidasa es una característica importante, debido a que se puede determinar rápidamente mediante una sencilla prueba y se utiliza para diferenciar a las enterobacterias de otros bacilos gram negativos fermentadores y no fermentadores. (3)

2.1.1.3. CARÁCTERÍSTICAS ESTRUCTURALES

Dentro de la conformación estructural de las enterobacterias tenemos las siguientes:

2.1.1.3.1. Membrana Interna o Citoplasmática: Regula el paso de nutrientes, metabolitos, macromoléculas e información que entra y sale del citoplasma, y mantiene la fuerza motriz protónica requerida para el almacenamiento de energía. Entre estas proteínas de membrana interna se encuentran las implicadas en la transferencia de electrones y la fosforilación oxidativa, la adenosina trifosfatasa, que asocia el transporte de protones a la síntesis de adenosina trifosfato, las bombas de expulsión que eliminan toxinas y antimicrobianos. (4)

2.1.1.3.2. Espacio Periplásmico: Entre las membranas interna y externa se encuentra el periplasma, un entorno acuoso que contiene una elevada concentración de proteínas. Se encuentra una variedad de categorías funcionales de proteínas, entre ellas las oxidoreductasas de disulfuro, peptidil-prolil isomerasas, chaperonas y proteasas implicadas en el plegamiento y la degradación de las proteínas. (4)

2.1.1.3.3. Pared Celular de Peptidoglucano: La pared celular gram negativa se compone de una capa delgada de peptidoglucano (también conocido como mureína), Esta envoltura delgada es responsable de la forma y la estabilidad osmóticas del microorganismo, pero se modifica constantemente cada vez que la bacteria se alarga y divide. (4)

2.1.1.3.4. Membrana Externa: La membrana externa de las bacterias gram negativas es una bicapa lipídica asimétrica. Los fosfolípidos se localizan casi de modo exclusivo en la hoja interna, mientras que el lípido externo se compone mayoritariamente de lipopolisacáridos. (4)

2.1.1.3.5. Lipopolisacárido: Es un factor de virulencia muy potente, el cual presenta tres dominios principales: el esqueleto de lípido A, el oligosacárido fosforilado central (core) y las cadenas laterales de oligosacárido de repetición. (4)

2.1.1.3.6. Flagelos: son apéndices superficiales flexibles que rotan e impulsan las bacterias a través de entornos líquidos. En la mayoría de las enterobacterias salen de todas las caras de los microorganismos. (4)

2.1.1.3.7. Fimbrias: La mayoría de las especies enterobacterias producen apéndices superficiales adicionales denominados fimbrias funciones, entre ellas los papeles en la adhesión a las células del huésped, la autoagregación y el intercambio genético mediante conjugación. (4)

2.1.1.4. CARÁCTERÍSTICAS ANTIGÉNICAS

Las Enterobacteriaceae tienen una estructura antigénica compleja. Se clasifican en más de 150 diferentes antígenos somáticos termolábiles O diferentes (lipopolisacáridos), más de 100 antígenos K (capsulares) termolábiles y más de 50 antígenos H (flagelares). En *Salmonella typhi*, los antígenos capsulares se denominan antígenos Vi.

Los antígenos O son la parte más externa del lipopolisacárido de la pared celular y constan de unidades repetidas de polisacáridos.

Algunos polisacáridos O específicos contienen azúcares únicos. Los antígenos O son resistentes al calor y al alcohol y por lo general se detectan mediante la aglutinación bacteriana. Los anticuerpos a los antígenos O son predominantemente IgM.

Si bien cada género de las Enterobacteriaceae se relaciona con grupos O específicos, un solo microorganismo puede portar varios antígenos O. Por consiguiente, la mayor parte de *Shigellas* comparten uno o más antígenos O con *Escherichia coli*. Esta última puede producir reacción cruzada con algunas especies de los géneros *Providencia*, *Klebsiella* y *Salmonella*. En ocasiones, los antígenos O se relacionan con enfermedades humanas específicas, por ejemplo, tipos O específicos de *Escherichia coli* se detectan en la diarrea y en las infecciones del sistema urinario. (5)

Los antígenos K son externos a los antígenos O en algunas Enterobacteriaceae pero no en todas. Algunos son polisacáridos, y comprenden los antígenos K de *Escherichia coli*; otros son proteínas. Los antígenos K pueden interferir en la aglutinación por antisuero O y relacionarse con virulencia (p. ej., las cepas de *Escherichia coli* productoras de antígeno K1 sobresalen en la meningitis neonatal y los antígenos K de *Escherichia coli* producen la adherencia de las bacterias a las células epiteliales antes de la invasión del tubo digestivo o del sistema urinario). El género *Klebsiella* forman grandes cápsulas que constan de polisacáridos (antígenos K) que recubren los antígenos somáticos (O u H) y se pueden identificar mediante las pruebas de hinchazón capsular con antisueros específicos. Las infecciones del sistema respiratorio en seres humanos son causadas sobre todo por los tipos capsulares 1 y 2; las del sistema urinario por los tipos 8, 9, 10 y 24. Los antígenos H están situados en los flagelos y son desnaturalizados o eliminados mediante calor o alcohol. Se conservan mediante el tratamiento de las variantes bacterianas móviles con formalina. Estos antígenos H se aglutinan con anticuerpos anti-H, principalmente IgG. Los determinantes en los antígenos H dependen de la secuencia de aminoácido en la proteína flagelar (flagelina). Dentro de un solo serotipo, puede haber antígenos flagelares en una o en las dos formas, denominadas fase 1 (tradicionalmente designadas por letras minúsculas) y fase 2 (tradicionalmente designadas por numerales arábigos). El microorganismo tiende a cambiar de una fase a otra; esto se denomina variación de fase. Los antígenos H en la superficie bacteriana pueden interferir con la aglutinación por anticuerpos contra antígeno O. (5)

2.1.2. APARATO URINARIO

2.1.2.1. ANATOMÍA Y FUNCIÓN DEL APARATO URINARIO

El aparato urinario normal está compuesto por dos riñones, dos uréteres, la vejiga y la uretra. El tracto urinario es, en esencia, igual en el hombre y en la mujer, excepto por lo que se refiere a la uretra y a la presencia de la próstata. (6)

Los riñones son un órgano par, de color pardo-rojizo que se hallan en la parte posterior del peritoneo a ambos lados de la columna vertebral. Tienen forma de alubia con una superficie lisa que presenta una profunda depresión en su borde interno que se denomina el hilio renal, a través del cual pasan los vasos sanguíneos, los nervios y los uréteres. El tamaño medio de un riñón adulto es de 10-12 cm de longitud, 5-7 cm de ancho y 3 cm de espesor, con un peso aproximado de 115-155 g en mujeres y de 125-170 g en hombres. El extremo renal superior se encuentra a nivel de la última vertebra dorsal, y el inferior se extiende hasta la tercera vértebra lumbar (L3), encontrándose el riñón derecho ligeramente más bajo que el izquierdo ya que el hígado ocupa un gran espacio en el lado derecho. Están rodeados por una capa de grasa que se denomina grasa perirrenal y por una capsula fibrosa que engloba también a las glándulas suprarrenales, de las cuales están separados por una lámina fibrosa. (7)

A su vez los riñones contienen a su unidad funcional llamado nefronas, Cada riñón contiene cerca de un millón de nefronas. Cada nefrona consta de un componente filtrador esférico, denominado corpúsculo renal, y un túbulo que se extiende desde este último. Se empezará por el corpúsculo renal, que es el encargado de la etapa inicial de la formación de orina: la separación, a partir del plasma, de un líquido filtrado libre de proteínas. (8)

Dentro de las funciones de los riñones tenemos que regulan la presión osmótica (osmolalidad) de los líquidos corporales mediante la excreción de orina osmóticamente diluida o concentrada, regulan la concentración de numerosos iones en el plasma sanguíneo, incluidos Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , bicarbonato (HCO_3^-), fosfato y sulfato.

Desempeñan un papel esencial en el equilibrio ácido - básico mediante la excreción de H^+ cuando hay un exceso de ácido o de HCO_3^- , cuando hay un exceso de base. Ayudan a regular la presión sanguínea arterial mediante el ajuste de la excreción de Na^+ y la producción de diferentes sustancias (p. ej., renina) que pueden afectar a la presión sanguínea.

Eliminan los productos de desecho del metabolismo, incluidos la urea (el principal producto final nitrogenado del metabolismo proteico en los humanos), el ácido úrico (uno de los productos finales del metabolismo de la purina) y la creatinina (uno de los productos finales del metabolismo muscular). Elimina numerosos fármacos (p. ej., penicilina) y componentes extraños o tóxicos. (9)

2.1.2.2. MECANISMOS DE DEFENSA DEL APARATO URINARIO

Como sistema orgánico, el tracto urinario tiene varios mecanismos de defensa que permite evitar en gran medida la colonización y la infección causada por bacterias. Algunos de los se presentan a continuación.

2.1.2.2.1. Mecanismos mecánicos: En estos mecanismos previenen mecánicamente el ascenso y la colonización de las vías urinarias por bacterias de origen intestinal e incluyen: la peristalsis uretérica, el vaciado normal de la vejiga y la descamación de células uroteliales. (10)

2.1.2.2.2. Mecanismos químicos: Un gran número de sustancias están presentes o son secretadas a diferentes niveles en el tracto urinario y tienen algún efecto bacteriostático o bactericida, de manera que ayudan a prevenir inespecíficamente la multiplicación y la colonización bacteriana. En estos mecanismos químicos se incluyen: sustancias antibacterianas presentes en las secreciones prostáticas como Zn^{2+} , condiciones hiperosmolares en la orina y la médula renal, acidez urinaria, secreción de antígenos sanguíneos como eventuales receptores para adhesinas bacterianas, ausencia del antígeno del grupo sanguíneo P que actúa como receptor para adhesinas tipo P presentes en *Escherichia coli* y otras especies de la familia Enterobacteriaceae potencialmente uropatógenas. (10)

2.1.2.2.3. Mecanismos inmunológicos: Diversos mecanismos inmunológicos, específicos e inespecíficos, son importantes en el control de la colonización bacteriana y las infecciones en el tracto urinario, incluyendo: presencia de anticuerpos tipo IgA en las secreciones vaginales, prostáticas, uretrales y vesicales, producción de anticuerpos IgG y consecuente opsonización bacteriana y factores de complemento como mediadores de opsonización y lisis bacteriana. (10)

2.1.3. PATOGENIA

Primero debemos de tener en cuenta que existe una flora bacteriana, la cual coloniza el tracto urinario, específicamente en la uretra en su porción más distal, sin embargo cuando algún microorganismo supera los mecanismos antes mencionados, da inicio a la patogénesis. (11)

La patogénesis de las infecciones urinarias comprende la adhesión de la bacteria al epitelio, seguida de la colonización, daño tisular y en algunos casos invasión y diseminación. (12)

Aunque la colonización más frecuente de las enterobacterias es el tracto gastrointestinal, el aparato genitourinario es el lugar donde con más frecuencia producen infección. Suelen ser cepas que colonizan el intestino y que de forma mecánica, fundamentalmente por arrastre, alcanzan la vejiga. (13)

Las cepas de *Escherichia coli* uropatogénica exhiben factores de virulencia, entre los que se incluyen las adhesinas, los sistemas de captación de hierro, la síntesis de citotoxinas y los serotipos específicos O; K; H. Algunos investigadores se han enfocado en la susceptibilidad del huésped que tiene infecciones recurrentes de las vías urinarias, indicando que dichos pacientes poseen genes para el desarrollo mucho más fácil de la enfermedad, como son los grupos ABH, el receptor para interleucina 8, el locus del antígeno leucocitario humano (HLA) y el factor de necrosis tumoral (FNT), entre otros. (14)

Es importante resaltar que las adhesinas son las encargadas de mediar la adherencia bacteriana al urotelio en el inicio de la enfermedad dentro de las cuales las tipo 1 y tipo P son las mejor estudiadas y caracterizadas en las infecciones de las vías urinarias y en la pielonefritis. En cuanto a las toxinas, la alfa hemolisina y el factor citotóxico necrosante son dos toxinas muy bien conocidas que han probado ser causa directa de citotoxicidad en los tejidos del huésped, ya sea por su capacidad de matar células uroteliales mediante mecanismos de apoptosis o bien por mediar una regulación hacia abajo en el proceso de fagocitosis.

Por su parte, existe un mecanismo de captación de hierro que se ha visto que contribuye en la resistencia antisuero, así como en la supervivencia y crecimiento bacteriano dentro del huésped. (14)

Los siguientes factores podrían explicar la mayor incidencia de ITU en la mujer en relación al hombre: Menor longitud de la uretra, menor distancia entre el ano y el meato urinario, el ambiente periuretral más seco en el hombre y la actividad antibacteriana del fluido prostático. En la mujer, el masaje uretral que se produce durante la cópula favorece el ingreso de bacterias. (15)

Por otra parte existe otros factores como enfermedades congénitas, tumores, hipertrofia prostática, cuerpos extraños (cálculos, sondas), reflujo vesicouretral; desencadenando una estasis, orina residual en la vejiga y pérdida en las defensas de depuración normal por el chorro de orina. (16)

En el recién nacido, a diferencia de otras edades pediátricas, las infecciones urinarias suelen adquirirse por diseminación hematógena. La infección urinaria es más frecuente en las sepsis neonatales tardías, en las que se debe buscar sistemáticamente. (17)

El riesgo de recurrencia del sexo femenino se duplica en relación al masculino debido a condiciones como la sinequia de labios menores, el aseo incorrecto de los genitales en la niña y la postura durante el baño que favorecen la aparición en este sexo. Hay otras etapas de la vida en la que en esta infección es frecuentemente en el sexo femenino, como el inicio de la escuela debido a un cambio brusco del régimen de evacuación de la vejiga, la pubertad por la aparición y los malos hábitos higiénicos. (18)

Varios tipos de disfunción miccional han sido asociados a la infección del tracto urinario recurrente y reflujo vesicouretral. Esta predisposición está relacionada a la presencia de un volumen de orina residual debido al vaciamiento inadecuado de la vejiga, incremento de la presión intravesical creado por contracciones vesicales no inhibidas y sobredistensión vesical por hábitos de micción infrecuente. (19)

Se estima que al finalizar la edad pediátrica el 8-10 % de las niñas y el 2-3 % de los niños ha padecido una infección del tracto urinario verificada con cultivo bacteriológico. (20)

En los ancianos, se pueden encontrar varios factores que no son usuales en los niños y en los jóvenes que contribuyen a la patogenia de la bacteriuria. Se señala, por ejemplo, que los cambios hormonales aumentan el riesgo. En la mujer, la deficiencia de estrógenos conduce a cambios atróficos vaginales, desaparición de la colonización por lactobacilos, un incremento en el pH vaginal y subsecuente colonización por bacterias uropatógenas. Ciertas enfermedades, las condiciones de vida y los medicamentos utilizados en los ancianos pueden predisponer a retención urinaria y por consiguiente a la bacteriuria. De manera tal que enfermedades neurológicas (accidentes cerebro vasculares), impactación fecal, los cístocelos en las mujeres y el uso de drogas anticolinérgicas, predisponen a la infección urinaria. En el hombre la hiperplasia prostática benigna predispone a la retención urinaria, así como un pobre aseo perianal también es un factor de riesgo para la bacteriuria del anciano. (21)

Otro factor asociado a estas infecciones es la gestación, dado que durante el embarazo se presentan cambios fisiológicos como variación del pH y el influjo de la progesterona, que disminuyen el tono del músculo liso uretral y la estasis del tracto genitourinario, aumentando la probabilidad de ITU. (22) (23)

2.1.4. VÍAS DE INFECCIÓN

Las vías posibles de invasión y diseminación al riñón y la vía urinaria son las siguientes:

2.1.4.1. VÍA ASCENDENTE O CANALICULAR O RETRÓGRADA

Las bacterias llegan a la vejiga en la gran mayoría de los casos por vía uretral, en el sexo masculino, dos factores dificultan la llegada de bacterias a la vejiga los cuales son la longitud de la uretra y la presencia de la uretra posterior, normalmente estéril, de secreciones prostáticas con acción bactericida. Sin embargo en la mujer la uretra es más corta y la ausencia de sustancias antibacterianas favorecería con mayor frecuencia a las infecciones del tracto urinario en este sexo. Estas características anatómicas permiten a la colonización vesical transitoria y aun así la bacteriuria asintomática en la mujer, ya que en el acto sexual o cualquier otra circunstancia como la tos o el estornudo, que ejerza presión puede forzar, parcialmente, la orina hacia la uretra permitiendo la colonizada por bacterias. Las bacterias que logran alcanzar en la mujer el meato uretral y consiguen colonizar la uretra, provienen por lo general de la región vulva – vaginal, heces y zona balano prepucial.

Además, la infección por vía ascendente puede ser producida por una causa iatrogénica, por lo general, por instrumentos quirúrgicos, exploraciones urológicas, siendo un claro ejemplo de lo mencionado el empleo de catéteres en la uretra vesical. (24)

2.1.4.2. VÍA HEMATÓGENA

En pacientes con bacteriemia por estafilococo pueden producirse con relativa frecuencia abscesos renales. Es posible inducir pielonefritis experimental por la inyección intravenosa de bacterias o incluso de cándida. (25)

Sin embargo, la producción de infección del tracto urinario tras la inyección intravenosa de los principales patógenos urinarios (bacilos gram negativos) es excepcional. (25)

En el lactante la vía hematógena adquiere al parecer, mayor importancia. En este caso, los gérmenes se multiplican en el árbol urinario en función de dos factores: por un lado la alteración funcional o anatómica del riñón y de las vías urinarias, y por otro, la cuantía de la bacteriemia. (26)

2.1.4.3. POR VÍA LINFÁTICA

Se ha sugerido que los microorganismos podrían alcanzar el riñón por vía linfática, procedentes de vejiga y colon. Sin embargo, no se ha demostrado con seguridad la existencia de estas conexiones linfáticas entre vías urinarias inferiores y riñón en el ser humano, aunque si han sido observadas en animales. (27)

2.1.5. SIGNOS Y SINTOMAS DE INFECCION DEL APARATO URINARIO

Los síntomas más frecuentemente encontrados son la disuria (ardor o molestia con la micción), polaquiuria (aumento en la frecuencia de micción diurna), tenesmo vesical (deseo urgente de orinar que obliga a ir al baño sin conseguirlo) y dolor abdominal bajo. Las mujeres sanas que consultan con sintomatología urinaria tienen una probabilidad a priori de tener bacteriuria del 50 – 80 %.

Si dentro de la sintomatología que refieren se encuentran ambos, disuria y polaquiuria, la probabilidad de infección de vías urinaria es de más del 90% (28)

En el caso de pielonefritis (tipo de infección urinaria), viene acompañado de síntomas sistémicos como: fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos y dolor en los flancos. (29)

La sintomatología urinaria no desaparece por factores de riesgo o más aún por un fenómeno creciente y que preocupa a la comunidad médica nacional e internacional, denominado resistencia bacteriana. (30)

2.1.6. ANTECEDENTES GENERALES DE LAS BETALACTAMASAS

Es importante recordar que antes de que la penicilina se usara en la práctica clínica, ya había pruebas de la producción de una betalactamasa por bacterias. El reporte clásico de Abraham describe la enzima (betalactamasa) bacteriana producida por una *Escherichia coli* y su capacidad para inactivar la penicilina. En 1963, en una *Escherichia coli* aislada de la orina de una niña griega en Atenas fue identificado un nuevo tipo de betalactamasa denominada TEM-1, por las tres primeras letras del nombre de la niña (Temoniera); esta betalactamasa fue diseminándose mundialmente a través de plásmidos denominados transposones que afectaron a muchas especies bacteriana. (31)

Posteriormente, se descubrió una enzima relacionada, la TEM-2. Ambas enzimas son de codificación plasmídica y transferibles a otras bacterias por conjugación, lo que explicó su rápida dispersión. En aislados de *Klebsiella pneumoniae* se encontró otro tipo de betalactamasa denominado SHV-1, que si bien inicialmente fue cromosómica, hoy en día es codificada generalmente en plásmidos transferibles. (32)

A partir de 1978, con la introducción de nuevas cefalosporinas, como cefoxitina, cefotaxima (1981), ceftriaxona (1984), ceftazidima (1985), y combinaciones de amoxicilina-clavulanato (1984), ticarcilinaclavulanato (1985), ampicilina-sulbactam (1986) e imipenem-cilastatina (1985), aparecieron nuevas betalactamasas producidas por bacterias nosocomiales. El primer problema se inició con la sobreproducción de betalactamasas cromosómicas específicas para una especie, clase A, por *Klebsiella oxytoca*. En 1979 se inician los problemas clínicos causados por betalactamasas cromosómicas clase C producidas por *Enterococcus cloacae*. (31)

A principios de los ochenta, Shah y Brun-Buisson fueron los primeros en describir en Europa la existencia de betalactamasas de transmisión plasmídica con capacidad para hidrolizar cefalosporinas de tercera generación, cuando sólo habían transcurrido 2 años desde la introducción de los oximino-betalactámicos en el mercado. Estas enzimas, aisladas inicialmente en cepas bacterianas de la familia Enterobacteriaceae, se bautizaron como betalactamasas de espectro extendido y rápidamente se describieron en EEUU y el resto del mundo. (33) (Figura N° 2)

A parte de las TEM y SHV en 1989 se describió otro tipo de BLEE las cefotaximasas o CTX-M, derivan de betalactamasas cromosómicas de especies del genero *Kluyvera*. (34)

En diferentes estudios realizados en Europa demuestran altos porcentajes de resistencia bacteriana, en la provincia de Alicante se demostró que el 3 y 2,25% de las cepas de *Escherichia coli* aisladas en cada hospital son productoras de BLEE (3,83 y 2,85% de las cepas procedentes de ingresados y 2,74 y 2,1% de las de pacientes ambulatorios). El 30,73 y 24,58% de las cepas productoras de BLEE se aislaron en pacientes hospitalizados. En ambos hospitales se encontraron porcentajes de coresistencia a ciprofloxacino, gentamicina y cotrimoxazol muy superiores en cepas productoras de BLEE. (35)

Los primeros informes de BLEE en la Argentina datan del año 1990 en aislados de *Salmonella typhimurium*. Desde entonces, se ha observado su dispersión entre las diferentes enterobacterias y otros bacilos gram negativos. (36)

En Perú, en una investigación, se estudió la presencia de betalactamasas de espectro extendido producidas por cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en dos hospitales de Lima, en dicho estudio se recolectó consecutivamente entre julio y septiembre de 2000, 137 cepas de *Escherichia coli* y 18 cepas de *Klebsiella pneumoniae*. 2.9% del total de *Escherichia coli* y 44.4% del total de *Klebsiella pneumoniae* aisladas fueron confirmadas como productoras de BLEE. (37)

Como en otros microorganismos, el porcentaje de resistencia a los diferentes antimicrobianos varía de forma apreciable según el área geográfica y el periodo de tiempo analizado, por lo que la realización de estudios de vigilancia epidemiológica que combinen datos globales o nacionales, juntos con otros más específicos o locales ofrece una visión del problema más ajustada a la realidad de cada ámbito analizado. (38)

2.1.7. RESISTENCIA BACTERIANA

La resistencia bacteriana es un fenómeno biológico natural, de modo que cada vez que se pone en uso un nuevo agente antimicrobiano en la práctica clínica, el laboratorio de microbiología detecta cepas resistentes. (39)

Además, puede ser un fenómeno biológico adquirido por parte de una cepa bacteriana permaneciendo refractariamente a la acción de agentes bacteriostáticos o bactericidas de un antibiótico. (40)

Las causas del incremento de la misma son variadas, entre ellas destacan ciertos factores relacionados con el médico tratante, con el paciente, con los microorganismos y con otros usos de los antibióticos. Con relación a la primera variable influyen el uso indiscriminado de antibióticos y/o antimicrobianos, las prescripciones por simpatizar al paciente o el familiar y el uso de antimicrobianos de última generación innecesarios para tratar ciertas infecciones. (40)

Respecto a la segunda variable, el tiempo de estancia del paciente se ha asociado al incremento de las infecciones intrahospitalarias, conllevando a una resistencia de estos microorganismos. (41)

En las infecciones nosocomiales son más probable que sean causadas por microorganismos resistentes a antibióticos que las infecciones comunes. Los microorganismos resistentes a antibióticos son comunes en los hospitales, ya que el uso generalizado de los antibióticos selecciona estos microorganismos. (42)

Si bien algunos estudios han dado indicación de que es posible reemplazar los clones resistentes con otros susceptibles, por lo general la resistencia toma mucho tiempo en revertir; también puede ser irreversible. (43)

2.1.7.1. TIPO DE RESISTENCIA

2.1.7.1.1. Natural o Intrínseca: Su aparición es anterior al uso de los antibióticos, como lo demuestra el aislamiento de bacterias resistentes a los antimicrobianos, de una edad estimada de 2000 años encontradas en las profundidades de los glaciares de las regiones árticas de Canadá. (44)

La resistencia bacteriana a ciertos antibióticos es debido a tres posibles razones; que son la ausencia de un proceso metabólico influenciado por el antibiótico; la existencia de enzimas que tienen la capacidad de inactivar antibióticos y la presencia de particularidades inherentes en la morfología bacteriana. (45) (Figura N° 3)

Por tal motivo; es de carácter constante de cepas de una misma especie bacteriana y es un mecanismo permanente, determinado genéticamente y sin correlación con la dosis de antibiótico. Algunos ejemplos de esto podemos mencionar a la resistencia que presenta *Proteus mirabilis* a las tetraciclinas por un proceso natural de expulsión del antibiótico y a la colistina, debido a la presencia de un lipopolisacárido que disminuye la afinidad de los antibióticos polipeptídicos a su sitio blanco; *Klebsiella pneumoniae* que por su producción natural de betalactamasas es resistente a las penicilinas (ampicilina y amoxicilina) y también podemos mencionar a los bacilos gram negativos aeróbios resistentes a la clindamicina debido a que no cuentan con un sitio blanco para este antibiótico. (46)

2.1.7.1.2. Adquirida: La resistencia adquirida es una característica propia de una especie bacteriana, que por naturaleza es sensible a un antibiótico pero que ha sido modificada genéticamente ya sea por mutación o por adquisición de genes de resistencia (plásmidos, transposones e integrones). Son evolutivas y su frecuencia depende de la utilización de los antibióticos. En referencia a la mutación de un gen implicado en el mecanismo de acción de un antibiótico, podemos mencionar el ejemplo de la resistencia a las quinolonas por modificación de la DNA girasa en las enterobacterias, o las mutaciones generadas en los genes que codifican a las porinas que trae como consecuencia el bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo. (46)

Por otro lado, la adquisición de genes de resistencia a partir de una cepa perteneciente a una especie idéntica o diferente, esto está dado por plásmidos, transposones e integrones. Los plásmidos y transposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse e independientemente de la maquinaria genética que dispone la célula. Los transposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser traslocados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, esto gracias a un sistema de recombinación propio que, sumado a la capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra durante la conjugación, permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas, facilitando la expansión de la resistencia.

Algunos plásmidos y transposones poseen elementos génicos denominados integrones que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una cepa multirresistente. Los antibióticos afectados particularmente por este mecanismo son los betalactámicos, aminoglicósidos, tetraciclinas, cloranfenicol y sulfamidas; un ejemplo es la resistencia que presenta *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* a la ampicilina. (46)

2.1.7.2. MULTIRRESISTENCIA

Fenómeno por el que una bacteria se hace resistente, simultáneamente, a muchos antibióticos. Este fenómeno puede producirse de tres formas:

2.1.7.2.1. Resistencia Cruzada: Expresión de un mecanismo de resistencia que afecta a antibióticos de la misma familia. (47)

Por ejemplo, la mutación en el gen *mecA* de *Staphylococcus aureus* ocasiona una alteración en la proteína PBP2a o PBP2' que conlleva el desarrollo de resistencia a todos los betalactámicos. (47)

2.1.7.2.2. Corresistencia: La información genética que codifica varios mecanismos de resistencia no relacionados se transmite en un solo proceso y se expresa en los nuevos huéspedes bacterianos. Esta transferencia de genes codificantes de resistencia entre dos bacterias está generalmente mediada por plásmidos, es decir, moléculas de ADN extracromosómico que se replican y transcriben independientemente del ADN cromosómico. Por ejemplo, las enterobacterias productoras de las denominadas betalactamasa de espectro extendido (BLEE) se caracterizan por presentar resistencia a la mayoría de los betalactámicos, pero también a otros grupos antibióticos como las quinolonas, los aminoglucósidos o el cotrimoxazol. (47)

2.1.7.2.3 Resistencia Pleótrona: Se genera cuando un mecanismo de resistencia afecta a antibióticos de diferentes familias. Por ejemplo, las cepas de *Pseudomona aeruginosa* que expresan bombas de expulsión activa afectan a grupos antibióticos con distinta estructura química y distinto mecanismo de acción, como betalactámicos, fluoroquinolonas, tetraciclinas, macrólidos, trimetoprim, cloranfenicol, novobiocina y sulfonamidas. (47)

2.1.8. MECANISMOS DE RESISTENCIA EN ENTEROBACTERIAS

La respuesta de la bacteria ante la agresión de los agentes antimicrobianos es la ruta evolutiva, genética o bioquímica que le permite desarrollar resistencia a su agresor: "el antimicrobiano". (48)

Hay dos conceptos que son importantes: resistencia antimicrobiana y resistencia terapéutica. La primera se refiere a la que se desarrolla por el contacto residual con el antibiótico por largos períodos y la segunda, es la producida por la confluencia de varios factores ajenos y propios a la bacteria, como el estado inmunológico del paciente, enfermedades subyacentes, farmacocinética y farmacodinamia del antibiótico, desarrollo de biofilm o biopelícula en cuerpos extraños o en tejido lesionado del paciente y la patogenicidad del microorganismo. (48)

2.1.9. MECANISMO DE RESISTENCIA DE TIPO BIOQUÍMICO EN ENTEROBACTERIAS

2.1.9.1. ALTERACIÓN ENZIMÁTICA

La resistencia a los antibióticos betalactámicos tiene lugar principalmente a través de la producción de betalactamasas, las enzimas que inactivan estos antibióticos rompiendo el enlace amida del anillo betalactámico. Muy probablemente, las betalactamasas coevolucionaron con las bacterias como mecanismos de resistencia frente a los antibióticos naturales con el tiempo, y la presión selectiva ejercida por el uso difundido de antimicrobianos en medicina moderna podría haber acelerado su desarrollo y propagación. (49)

2.1.9.2. DISMINUCIÓN DE LA PERMEABILIDAD

2.1.9.2.1. Permeabilidad de la membrana externa: En la historia del desarrollo de los antibióticos, se reconoció de manera precoz que la penicilina es eficaz frente a las bacterias gram positivas pero no frente a las gram negativas. (49)

Esta diferencia en la sensibilidad al antimicrobiano se debe en gran parte a la membrana externa, una bicapa lipídica que actúa como barrera frente a la penetración de muchos antibióticos en la célula. Situada fuera de la pared celular de peptidoglicano de las bacterias gram negativas, esta membrana externa no está presente en las bacterias gram positivas. La porción externa de esta bicapa lipídica está formada principalmente por lipopolisacáridos constituidos por moléculas de hidrocarbóno unidas densamente que impiden la entrada de los antibióticos hidrófobos, como la nafcilina o la eritromicina. Los agentes que desintegran la capa lipopolisacárida (p, ej., la polimixina) o las mutaciones que dan lugar a la producción de lipopolisacáridos defectuosos originan un aumento de la permeabilidad a los antibióticos hidrófobos. La presencia de porinas, proteínas dispuestas de forma que constituyen canales de difusión llenos de agua, a través de los que los antibióticos pueden atravesar la membrana, facilita el paso de los antibióticos hidrófilos a través de esta membrana externa. En general, las bacterias producen muchas porinas; en una sola célula de *Escherichia coli* están presentes alrededor de moléculas de porinas. Las bacterias son capaces de regular el número relativo de las diversas porinas como respuesta a la osmolaridad del medio circundante. En los medios hiperosmolares, *Escherichia coli* puede reprimir la producción de las porinas de mayor tamaño (OmpF) mientras continúan expresándose las más pequeñas (OmpC). La velocidad de difusión de los antibióticos a través de su membrana externa no sólo está en función del número y las propiedades de los canales de porinas, sino también de las características fisicoquímicas del antibiótico.

En general, cuanto mayor es la molécula del antibiótico, más negativas son las cargas, y cuanto mayor es el grado de hidrofobicidad, menos probable es que penetren a través de la membrana externa. Las moléculas pequeñas hidrófilas con una carga zwitteriónica, como el imipenem, son muy permeables. (49)

Las moléculas de mayor tamaño, de carga elevada, como la carbenicilina, son mucho menos permeables. Las mutaciones que dan lugar a la pérdida de porinas específicas pueden acontecer en los aislamientos clínicos y determinan la mayor resistencia a los antibióticos betalactámicos. La resistencia a los aminoglucósidos y a los carbapenemes, que aparecen durante el tratamiento se ha asociado con la falta de producción de proteínas de la membrana externa. Por ejemplo, la aparición de resistencia a imipenem durante el tratamiento, observada en hasta el 25% de infecciones por *Pseudomona aeruginosa*, se ha atribuido a la pérdida mutacional de su proteína OprD (también conocida como porina D2). (49)

2.1.9.2.2. Permeabilidad de la membrana interna: La velocidad de entrada de las moléculas de aminoglucósido en células bacterianas está en función de su unión a un transportador aniónico en general no saturable, donde conservan su carga positiva y, más tarde, son «propulsadas» a través de la membrana citoplasmática por la carga negativa interna de la célula. Este proceso requiere energía, y, antes de que tenga lugar un transporte significativo, debe estar presente un nivel mínimo de carga negativa interna en la célula; esto se denomina fuerza motriz protónica. El nivel de carga interna necesario puede depender de la concentración real de aminoglucósidos en un momento determinado. La generación de energía o la fuerza motriz protónica necesaria para el transporte de sustratos en la célula pueden alterarse en mutantes resistentes a aminoglucósidos.

Los aislamientos resistentes a aminoglucósidos con una fuerza motriz protónica alterada son poco frecuentes, pero aparecen en el curso de un tratamiento crónico con estos antimicrobianos. Estos aislamientos suelen tener un fenotipo de «colonias pequeñas» debido a su reducida velocidad de crecimiento. (49)

Pueden ser inestables e invertirse hasta un fenotipo sensible en ausencia de una presión selectiva de los aminoglucósidos. (49)

2.1.9.3. BOMBAS DE EXPULSIÓN

La expulsión activa de antimicrobianos se reconoce cada vez más como un mecanismo habitual de resistencia en muchos patógenos relevantes desde un punto de vista clínico. Algunas cepas de *Escherichia coli*, especies de *Shigella* y otros microorganismos entéricos expresan un sistema transportador de membrana que da lugar a multirresistencia por la expulsión del antimicrobiano. Muchos de ellos son sistemas transportadores dependientes de la energía, regulados, multicomponentes que favorecen la expulsión activa de múltiples clases de antibióticos. También existen bombas específicas de expulsión que favorecen la salida de las clases únicas de antimicrobianos.

Los mecanismos de expulsión activa también pueden contribuir a la expresión completa de resistencia a betalactámicos en *P. aeruginosa*. Las bombas de expulsión multifármacos en la membrana interna y externa de la bacteria actúan junto con las betalactamasas periplásmicas y los componentes de permeabilidad de la membrana protegiendo al patógeno frente a los agentes betalactámico.

La expulsión activa de fluoroquinolonas se ha detectado en bacterias entéricas y en estafilococos. Esta expulsión activa puede relacionarse con un transportador de multirresistencia antimicrobiana (es decir, NorA) o una bomba de expulsión específica de quinolonas (es decir, EmrAB, AcrAB). Este mecanismo de acceso limitado de altos niveles de fluoroquinolonas actúa junto con otros mecanismos (mutaciones puntuales de las ADN girasas, barreras de permeabilidad y acetilación) para la expresión completa de resistencia a quinolonas. (49)

2.1.9.4. ALTERACIÓN DEL LUGAR DIANA

La resistencia a aminoglucósidos también está mediada a nivel ribosómico. En las enterobacterias y bacterias gram negativas no fermentativas, la metilación de ARNr 16S (el lugar en el que los aminoglucósidos se unen e inhiben la síntesis proteica) por enzimas habitualmente vehiculizadas por plásmidos está mediada por el gen *rmtA* y genes relacionados (*rmtB*, *rmtC*, *armA*). En la actualidad se reconoce como el mecanismo más importante de resistencia a todos los aminoglucósidos parenterales que parece propagarse a nivel mundial.

Se ha demostrado que las mutaciones de la proteína S12 de la subunidad 30S interfieren con la unión de estreptomina al ribosoma. La resistencia ribosómica a los aminoglucósidos 2-desoxiestreptamina (gentamicina, tobramicina y amikacina) parece poco frecuente y puede requerir múltiples mutaciones, ya que estos aminoglucósidos parecen unirse a diversos sitios de las subunidades 30S y 50S del ribosoma procariótico. La resistencia ribosómica suele asociarse con una disminución de la acumulación intracelular del antimicrobiano.

Los antibióticos betalactámicos inhiben las bacterias mediante la unión covalente a las PBP de la membrana citoplasmática.

Estas proteínas diana catalizan la síntesis del peptidoglucano que forma la pared celular de las bacterias. Sus alteraciones pueden dar lugar a resistencia antimicrobiana a betalactámicos.

En diversas enterobacterias se ha encontrado resistencia a quinolonas mediada por plásmidos conferida por las proteínas codificadas por *qnr* que se unen a la ADN A girasa que es la diana del antibiótico y la protegen de la acción de las quinolonas. Aunque la resistencia a fluoroquinolonas asociada a los genes *qnr* originados por los plásmidos es de bajo nivel, estos genes suelen estar relacionados con otros determinantes de resistencia antibiótica, portados en el mismo elemento móvil, y se han asociado con fenotipos de multirresistencia. (49)

La otra resistencia a quinolonas derivada de plásmidos, codificada por el gen *aac* (60) –*lb cr* y derivada por mutación de una enzima modificadora de aminoglucósidos contenida en el plásmido, parece ampliamente diseminada entre aislamientos de *Escherichia coli* en Estados Unidos y provoca una resistencia de bajo nivel a ciprofloxacino.

Hay dos genes habituales que median la resistencia a sulfamidas en las bacterias patogénicas: *sul1* y *sul2*. Estos genes dan lugar a formas alteradas de la enzima diana de las sulfamidas, la dihidropteroato sintasa (DHPS). Esta enzima es esencial para la síntesis de ácido fólico en las bacterias sensibles. Las enzimas alteradas de DHPS mediadas por los genes de resistencia a sulfamidas dejan de unirse a estos antimicrobianos, aunque continúan sintetizando dihidropteroato a partir del sustrato ácido paraaminobenzoico. El gen ubicuo *sul1* forma parte de la familia de los integrones de clase I, dando lugar a una resistencia generalizada a las sulfamidas. La trimetoprima es un potente inhibidor de la dihidrofolatorreductasa (DHFR) bacteriana. Se han descrito muchas enzimas DHFR alteradas con la pérdida de inhibición por trimetoprima a partir de genes, detectados principalmente en plásmidos de resistencia. Estos genes DHFR alterados están muy difundidos en bacterias gram negativas y se detectan en estafilococos (gen *dfrA*). (49)

2.1.9.5. PROTECCIÓN DEL LUGAR DIANA

El gen de resistencia antimicrobiana mediada por plásmidos, reconocido recientemente, que media la resistencia a quinolonas parece actuar como un sistema de protección de la diana. El mecanismo de resistencia parece proteger la ADN girasa frente a la unión a las quinolonas, lo que permite que la bacteria resista sus efectos inhibidores.

Cuando este determinante de resistencia de bajo nivel se expresa junto con otro gen de resistencia a quinolonas, como las mutaciones de la ADN girasa, pueden observarse fracasos clínicos de la administración de esta clase de antimicrobiano. (49)

2.1.9.6. SOBREPDUCCIÓN DE DIANA

Las sulfamidas compiten con el ácido paraminobenzoico para unirse a la enzima DHPS y detener la generación de pteridinas y ácidos nucleicos.

En algunas bacterias, la resistencia a sulfamidas puede estar mediada por la producción excesiva de la enzima sintética de DHPS. El gen responsable de esta enzima es *folP*, y las cepas de bacterias que producen un exceso de la enzima pueden superar la inhibición de las sulfamidas. La resistencia a trimetoprima puede acontecer de una forma similar a través de la producción de cantidades excesivas de la enzima a partir del gen cromosómico bacteriano *folA*. (49)

2.1.9.7. EVITACIÓN DEL PROCESO DE INHIBICIÓN

Otro mecanismo de adquisición de resistencia a antimicrobianos específicos es a través del desarrollo de auxótrofos, que tienen requisitos de factores de crecimiento diferentes de los de la cepa salvaje.

Estas mutantes requieren sustratos normalmente sintetizados por las enzimas diana. Si los sustratos están presentes en el entorno, el microorganismo es capaz de crecer a pesar de la inhibición de la enzima sintética. Los *Enterococcus* pueden ser auxótrofos del folato, lo que requiere la adquisición ambiental de ácido fólico para su crecimiento. En el proceso pueden llegar a ser intrínsecamente resistentes a los inhibidores del ácido fólico (sulfamidas o trimetoprima). Las bacterias con mutaciones en la enzima timidilato sintetasa pueden conservar su viabilidad pero llegan a ser timidina dependientes. Requieren un aporte exógeno de timidina para sintetizar el timidilato a través de vías de rescate y son muy resistentes a las sulfamidas y a trimetoprima. (49)

2.1.9.8. UNIÓN AL ANTIBIÓTICO

Staphylococcus aureus de resistencia intermedia a vancomicina (SAIV) manifiesta excepcionalmente paredes celulares de peptidoglucanos gruesas con un menor número de enlaces cruzados. La pared celular de algunas cepas contiene precursores no amidados de glutamina que proporcionan un número mayor de sitios falsos de unión al antimicrobiano. Las moléculas del antimicrobiano son absorbidas en estos sitios de unión, lo que impide que el antibiótico alcance su diana y permite que continúe la síntesis de peptidoglucanos en la membrana citoplasmática. La posibilidad de aumento de brotes de *Staphylococcus* resistentes a vancomicina ha propiciado que los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos establezcan guías provisionales para mitigar la propagación de este grave problema nosocomial. (49) (Figura N° 4)

2.1.10 MECANISMOS DE RESISTENCIA DE TIPO GENÉTICOS EN ENTEROBACTERIAS

Existen cuatro principales mecanismos a través de los cuales las bacterias adquieren material extra-cromosómico, el cual les permite integrarlo y replicarlo a través de la síntesis del ADN para poder sobrevivir en un medio poco amigable. (48)

2.1.10.1. CONJUGACIÓN

Es la transferencia de material genético extracromosómico entre dos bacterias de la misma especie o especies diferentes por contacto estrecho a través de elementos móviles (plásmidos, transposones e integrones). (48) (50) (51) (52)

Donde una de ellas, poseedora de un pili sexual, a través del cual se transfieren plásmidos que codifican para resistir el efecto de uno o varios antibióticos. En las bacterias gram negativas el plásmido contiene genes que codifican la síntesis de los pili sexuales, proyecciones de la superficie de la célula donante que entran en contacto con la receptora y ayudan a mantener a ambas en contacto directo.

Es probablemente el mecanismo más frecuente para intercambiar material genético; con el cual se adquieren una gran variedad de genes que una vez en el interior de la bacteria puede transferirse a otro plásmido o integrarse al cromosoma. (48) (50) (51) (52)

2.1.10.2. TRANSDUCCIÓN

Se transfiere un fragmento de ADN de una bacteria a otra; por intermedio de un bacteriófago, lítico o atemperado, cuyo ácido nucleico es ADN bicatenario. (53)

2.1.10.2.1. Transducción Generalizada: Un virus lítico infecta una bacteria, se reproduce e induce la lisis de la bacteria. Cuando el virus se ensambla puede adquirir fragmentos del cromosoma de la bacteria infectada, y transferir estos cuando infecte a otra bacteria. El fragmento de ADN se incorpora al de la célula huésped. Puede darse una transducción abortiva si el fragmento transferido no se integra en el cromosoma y no se replica en él, de modo que sólo pase a una de sus células hijas. (53)

2.1.10.2.2. Transducción restringida: Provocada por un fago atemperado, cuando se induce la bacteria lisogénica y el profago se transfiere en un fago atemperado, puede arrastrar un fragmento del ADN bacteriana vecino y transmitirlo a una nueva bacteria. (53)

2.1.10.3. TRANSFORMACIÓN

Es la adquisición de material genético extracromosómico desnudo que se incorpora por recombinación al material genómico de la bacteria receptora, en aquellas regiones donde hay suficiente homología y puede dar lugar a genes funcionales. (48) (50)

2.1.10.4. TRANSPOSICIÓN

Este fenómeno de recombinación genética bacteriano está caracterizado por la movilización de genes tanto cromosómicos como plasmídicos de una región a otra, mediante movimientos al azar. Coloquialmente, estos genes son conocidos como “genes saltarines” y pueden brincar del cromosoma bacteriano a un plásmido, del plásmido al cromosoma, de plásmido a plásmido y de una región específica a otra dentro del mismo cromosoma. Los transposones contienen información genética que codifica para resistencia antibiótica a uno o más medicamentos. (51)

2.1.11. MECANISMOS DE RESISTENCIA DE TIPO NO GENÉTICO

Existen varias razones no genéticas que explican el fallo de los fármacos a la hora de inhibir el crecimiento de las bacterias.

Las cuales pueden ser que éstas, están protegidas dentro de la cavidad de un absceso, pueden encontrarse en un periodo de latencia; por lo tanto son insensibles a los inhibidores de la pared celular, presencia de cuerpos extraños como implantes quirúrgicos y catéteres y por último ciertas circunstancias que hacen parecer que las bacterias sean resistentes, por ejemplo la incorrecta administración de un fármaco o una dosis inadecuada o que el paciente no se tome el fármaco. (42)

2.1.12. ENZIMAS BETALACTAMASAS

Las betalactamasas o penicilin amido-beta-lactamhidrolasas han sido definidas por el Nomenclature Committee of the Internacional Union of Biochemistry como “enzimas que hidrolizan amidas, amiditas y otras uniones C-N”. (34)

Son enzimas, producidas por bacterias con peptidoglucano y por algunos hongos, utilizadas para defenderse de antibióticos betalactámicos, o bien son utilizadas por la bacteria para sintetizar su pared bacteriana. (54)

En la actualidad hay descritas más de 700. Estructuralmente, son proteínas compuestas de hojas beta plegadas y alfa hélices. Estas enzimas se encuentran en el espacio periplásmico de las bacterias gram negativas. (55)

Son la principal causa de resistencia a estos antibióticos. Estas hidrolizan el enlace amida del anillo betalactámico, de manera que pueden inactivar penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, carbapenemas o distintas combinaciones de estos antibióticos. (56)

De acuerdo con su posición genómica dentro de los microorganismos, las betalactamasas pueden ser cromosómicas o plasmídicas. (57)

2.1.12.1. CLASIFICACIÓN DE LAS ENZIMAS BETALACTAMASAS

El desarrollo de las betalactamasas ha provocado la creación de distintas clasificaciones, desde la de Sawai y otros, en 1968, pasando por la conocida de Richmond y Sykes, en 1973, hasta la más moderna: la creada por Ambler, en 1980. La clasificación más utilizada en la actualidad es la desarrollada por Bush, Medeiros y Jacoby, en 1995. (58)

2.1.12.1.1. Clasificación funcional: Propuestas por Bush - Jacoby – Medeiros, la cual tiene en cuenta los perfiles del inhibidor y del sustrato, propiedades bioquímicas (peso molecular, secuenciación de nucleótidos), las propiedades físicas (punto isoelectrico), el espectro de hidrolisis, la codificación plasmídica y cromosómica. (59) (60) (61).

2.1.12.1.1.1. Grupo 1: (correspondiente a la clase C de Ambler). Incluye enzimas con actividad cefalosporinasa no inhibidas por inhibidores de betalactamasas. (62)

2.1.12.1.1.2. Grupo 2: Incluye las clases moleculares A y D, representan la mayor grupo de betalactamasas, debido principalmente a la creciente identificación de BLEE durante los últimos 20 años. (62)

2.1.12.1.1.2.1. Subgrupo 2a: Presenta actividad penicilinas, inhibida por ácido clavulánico, de acuerdo al peso molecular: "clase molecular A". La mayoría de estas enzimas son cromosómicas, aunque algunas penicilinas estafilocócicas son codificadas por plásmidos. (54) (62)

2.1.12.1.1.2.2. Subgrupo 2b: Hidrolizan fácilmente penicilinas y cefalosporinas de primera generación, tales como cefaloridina y cefalotina y están fuertemente inhibida por el ácido clavulánico y tazobactam. Con una clase molecular A, generalmente plasmídica y constitutivas. (62) (54)

2.1.12.1.1.2.3. Subgrupo 2be: comprende a las Betalactamasas de espectro extendido. (62) (54)

Estas enzimas de amplio espectro retienen la actividad frente a las penicilinas y cefalosporinas de subgrupo 2b de las betalactamasas y además hidrolizar uno o más oximino betalactamasas, tales como cefotaxima, ceftazidima, aztreonam. Derivadas estructuralmente del grupo 2b, inhibidas por ácido clavulánico. Varían en el nivel de resistencia conferida. Clase molecular A. (62) (54)

2.1.12.1.1.2.4. Subgrupo 2br: Derivadas estructuralmente del grupo 2b, con actividad sobre penicilinas, son de tipo plasmídica, con una reducida afinidad por el ácido clavulánico y otros inhibidores. Clase molecular A. (54)

2.1.12.1.1.2.5. Subgrupo 2ber: Incluye enzimas TEM que combinan un espectro extendido con relativa resistencia a la inhibición del ácido clavulánico, para algunas enzimas del subgrupo 2ber el aumento de la resistencia del ácido clavulánico es modesta. También han sido denominado CMT (complejo TEM mutante) betalactamasas e incluyen TEM -50 (CMT - 1) (62)

2.1.12.1.1.2.6. Subgrupo 2c: Se incluyen todas las enzimas que hidrolizaron un 60% más la carbenicilina que las bencilpenicilinas; y un 50% menos cloxacilina que bencilpenicilina. Estas enzimas tienen actividad sobre las penicilinasas, y en especial a carbenicilinasas, de codificación generalmente plasmídica y solo ocasionalmente cromosómica. Clase molecular A. Estos penicilinasas son generalmente fácilmente inhibidos por ácido o tazobactam clavulánico, (54) (62)

2.1.12.1.1.2.7. Subgrupo 2ce: Incluye carbencilinasa recientemente descrita RTG-4 (CARB-10) con actividad ampliada a cefepime y cefpirome. (60)

2.1.12.1.1.2.8. Subgrupo 2d: Se incluyen todas las enzimas que hidrolizaron un 50% más la cloxacilina que las bencilpenicilinas; y que también hidrolizan la carbenicilina. Estas enzimas tienen actividad sobre las penicilinasas, y en especial a las oxacilinasas. Inhibidas por ácido clavulánico en menor grado. Clase molecular D. (54)

2.1.12.1.1.2.9. Subgrupo 2de: Se encuentran las enzimas que hidrolizan la cloxacilina u oxacilina, además tienen un espectro extendido que incluye los oximino betalactámicos pero no los carbapenémicos; y también su resistencia a la ceftazidima es usualmente más pronunciada que la resistencia a cefotaxima o aztreonam. (60)

2.1.12.1.1.2.10. Subgrupo 2df: Incluyen enzimas tipo oxa con actividad frente carbapenems que aparecen de manera frecuente *Acinetobacter baumannii*. (60)

2.1.12.1.1.2.11. Subgrupo 2e: Son cefalosporinas que hidrolizaron cefotaxime (cefuroximasas) pero que pierden la actividad hidrolítica sobre las penicilinasas. Inhibidas por ácido clavulánico pero con baja afinidad por el monobactam. Inhibidas por ácido clavulánico. Clase molecular A. (54)

2.1.12.1.1.2.12. Subgrupo 2f: Se encuentra las carbapenemasas plasmídicas de clase A de Ambler. Inhibidas débilmente por ácido clavulánico, presentan codificación cromosómica e inducible. (54) (60)

2.1.12.1.1.3. Grupo 3: (correspondiente a la clase B de Ambler). Incluye enzimas que requieren zinc para su actividad (metalo-betalactamasas) y cuyos inhibidores son agentes quelantes como EDTA. A diferencia de las carbapenemasas de otros grupos, éstas no son inhibidas por el ácido clavulánico y no hidrolizan monobactámicos. (63)

2.1.12.1.1.4. Grupo 4: Se compone de penicilinasas que son resistentes al ácido clavulánico, y no comparable con ningún grupo de clasificación de Ambler. (64)

2.1.12.1.2. Clasificación molecular:

2.1.12.1.2.1. Clase A: Pertenecientes al grupo 2 de la clasificación de Bush, son penicilinasas susceptibles a los inhibidores de las betalactamasas. (65)

2.1.12.1.2.2. Clase B: Pertenecientes al grupo 3 de la clasificación de Bush, son enzimas con metalobetalactamasas (MBL) que utilizan uno de dos átomos de Zn, inactivando las penicilinas y cefalosporinas. En las bacterias, las MBL confieren resistencia frente a las penicilinas, cefalosporinas y carbapenems. Las bacterias que presentan MBL se encuentran entre los fenotipos más resistentes. Son inhibidas por agentes quelantes como el EDTA, pero no por el ácido clavulánico o sulfas. (65)

2.1.12.1.2.3. Clase C: Pertenecientes al grupo 1 de la clasificación de Bush, llamadas AmpC, cuyos genes (normalmente en copia única) se localizan en el cromosoma bacteriano. Estas enzimas se encuentran presentes en muchos miembros de la familia Enterobacteriaceae y en algunos bacilos

gram negativos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa*. (66)

Hidrolizan cefalotina, cefaloridina (cefalosporinas de primera generación) y cefamicinas mucho más eficientemente que penicilinas y, en general, no son inhibidas por el ácido clavulánico y otros inhibidores de betalactamasas. Estas enzimas pueden ser producidas en distintos niveles. En *Escherichia coli*, su expresión es constitutiva, de muy bajo nivel y no alcanza para conferir resistencia a los betalactámicos. Sin embargo en otras enterobacterias como *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* y en *Pseudomonas aeruginosa*, las betalactamasas AmpC son inducibles y sólo ínfimas cantidades son producidas en ausencia de antibióticos inductores en el medio. Resultan buenos inductores las aminopenicilinas, las cefalosporinas de espectro reducido, cefoxitina, imipenem y ácido clavulánico. En las especies productoras de enzimas tipo AmpC, existe una pequeña sub-población (que en el caso de *Escherichia coli* se estima en un 2%) que produce niveles constitutivamente elevados de la betalactamasa cromosómica, independientemente de la presencia en el medio de inductores. Estas cepas, llamadas mutantes derreprimidas, resultan resistentes incluso a cefalosporinas de tercera generación y cefamicinas. Estas mutaciones se generan con frecuencias de 10^{-5} a 10^{-8} , y las cepas hiperproductoras de AmpC pueden ser seleccionadas intratratamiento por el uso de cefalosporinas de tercera generación, que resultan activas frente a los microorganismos con enzimas inducibles pero no afectan a las mutantes derreprimidas.

Klebsiella pneumoniae produce una betalactamasa cromosómica de clase A, llamada SHV-1, encontrada también en otras enterobacterias como betalactamasa plasmídica. Estas

betalactamasas son constitutivas y se expresan en bajos niveles. (66)

Generalmente, los altos niveles de resistencia en esta especie son atribuidos a la presencia de otras enzimas secundarias. (66)

2.1.12.1.2.4. Clase D: Pertenecientes al grupo 2f de la clasificación de Bush, son serin betalactamasas capaces de hidrolizar la oxacilina (oxacilinasas u oxa betalactamasas). Dependiendo de la enzima oxa, confieren resistencia penicilinas, cefalosporinas, cefalosporina de espectro extendido (BLEE de tipo oxa), o carbapenems (carbapenemasas de tipo oxa). Las enzimas tipo oxa son relativamente resistentes a la inactivación del ácido clavulánico, pero son inhibidas por el cloruro de sodio. (65) (Figura N° 5)

2.1.13. PRODUCCION DE BETALACTAMASAS

2.1.13.1. BETALACTAMASAS CROMOSÓMICAS

Casi todas las bacterias gram negativas sintetizan una betalactamasa cromosómica, generalmente en muy poca cantidad, no confiriendo resistencia. (67)

Muchas bacterias gram negativas llevan genes bla en su cromosoma. Sin embargo, en estas bacterias la expresión del fenotipo BLEE es baja debido a la presencia de una sola copia del gen bla juntada con un promotor débil. Estas bacterias son naturalmente resistentes a amino penicilinas, variable resistentes a carboxi-penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación pero susceptibles a las cefalosporinas de tercera generación. (64)

2.1.13.2. BETALACTAMASAS PLASMÍDICAS

Aparecieron a principios de los 80, sintetizadas por microorganismos gram negativos con actividad frente a las cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima). (60)

En general las betalactamasas plasmídicas son diferentes a las betalactamasas cromosómicas, pero en algunos casos existe un solapamiento, como por ejemplo en el caso de SHV-1 que normalmente es una betalactamasa plasmídica pero en *Klebsiella pneumoniae* es cromosómica. Ahora las betalactamasas plasmídicas incluyen las betalactamasas de amplio espectro, las betalactamasas de espectro extendido, las betalactamasas resistentes a los inhibidores, las cefamicinas AmpC y las Carbapenemasas. (34)

2.1.14. BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)

Las betalactamasas de espectro extendido, son enzimas producidas por los bacilos gram negativos, fundamentalmente enterobacterias frecuentes en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, aunque también por microorganismos no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y otros. Son capaces de inactivar, además de las penicilinas y las cefalosporinas de primera y segunda generación, a las oximino-cefalosporinas y al aztreonam. (68)

No pueden hidrolizar cefamicinas (cefexitina) ni carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem), no obstante son inhibidas por el ácido clavulánico (69) (37).

2.1.14.1. BETALACTAMASA TIPO TEM

Las siglas TEM se derivan de las iniciales del primer paciente en quien fue aislada una *Escherichia coli* productora de betalactamasa en 1963. La betalactamasa TEM-1 ha sido diseminada por todo el mundo, y es en la actualidad, el mecanismo de resistencia más común de las bacterias gram negativas al grupo de los betalactámicos, así es responsable de más del 90% de la resistencia de la *Escherichia coli* a la ampicilina. Es aislada con mayor frecuencia en esta bacteria y en *Klebsiella pneumoniae*. (70)

TEM-1 es capaz de hidrolizar las penicilinas y las cefalosporinas de primera generación pero es incapaz de atacar el oximinocefalosporinas. (71)

2.1.14.2. BETALACTAMASA TIPO SHV

La SHV es considerada un pariente lejano de la TEM, las siglas se derivan de la clasificación inicial como una “variedad sulfidriilo”. La mayoría de estas enzimas SHV se encuentran en cepas de *K. pneumoniae*; sin embargo, también se han identificado en *Citrobacter diversus*, *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa*. La enzima progenitora SHV- 1, solo tiene actividad contra penicilina de amplio espectro, como ampicilina, ticarcilina y piperacilina; pero, como resultado de mutaciones puntuales, su espectro ha sido ampliado a cefalosporinas de tercera generación, denominándose SHV-2. (71)

2.1.14.3. BETALACTAMASA TIPO CTX-M O CEFOTAXIMASAS

Estas BLEE, que derivan originalmente de las betalactamasas cromosómicas de distintas especies del género *Kluyvera*, pertenecientes a la clase molecular A, se caracterizan por conferir resistencia de alto nivel a cefuroxima, cefotaxima y cefepima, incrementando en mucha menor medida las CMI de la ceftazidima. Son mejor inhibidas por tazobactam que por sulbactam o ácido clavulánico. Se encuentran fundamentalmente en cepas de *Salmonella* entérica serovar *thyphimurium* y *Escherichia coli*, en otras enterobacterias como *K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, y en otros gram negativos como *A. baumannii*, *A. hydrophila* y *Vibrio cholerae*. Su diseminación creciente es un hecho preocupante.

El origen de las enzimas CTX -M es diferente de la de TEM y SHV BLEE. Mientras SHV- BLEE y TEM - BLEE fueron generados por sustituciones de aminoácidos de las enzimas de sus parientes, BLEE CTX - M fueron adquiridos de forma horizontal mediante la transferencia de genes de otras bacterias que utilizan aparatos genéticos como la conjugación plásmido o transposón. (71)

2.1.14.4. BETALACTAMASA TIPO OXA

Llamadas también oxa betalactamasas pertenecen al grupo 2d de la clasificación de Bush, clase D de Ambler, presenta capacidad hidrolizante frente a la oxacilina, además inactivan la bencilpenicilina, cloxacilina y cefalotina. Son pobremente inhibidas por el ácido clavulánico. Mientras que muchas BLEES han sido descritas en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras Enterobacteriaceae, las BLEES tipo OXA han sido descritas principalmente en *P. aeruginosa*. (72) (67)

2.1.15. ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

Los antibióticos betalactámicos son medicamentos de gran utilidad que se prescriben y que a menudo comparten una estructura común y el mismo mecanismo de acción. (73)

Además, se las considera drogas con bajo grado de efectos adversos graves. (74)

Actúan inhibiendo a las enzimas bacterianas esenciales para la síntesis del peptidoglucano, componente principal de la pared bacteriana. A estas enzimas se les ha denominado proteínas fijadoras de penicilinas (PBP, por la sigla en inglés penicillin binding proteins).

Estos antimicrobianos actúan en la fase de crecimiento bacteriano y debido a su mecanismo de acción, facilitan el acceso de otros antibióticos (como los aminoglucósidos) al interior de la célula actuando sinérgicamente. (75)

Estas enzimas son las llamadas transpeptidasas y carboxipeptidasas encargadas de alargar, dividir y dar forma a la bacteria, inhibiendo su acción, así también, actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglucano. (76)

2.1.16. CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS ANTIBIÓTICOS

Para que el betalactámico sea activo, es preciso que esté unido a otros radicales (habitualmente otros anillos). La asociación de diferentes tipos de cadenas lineales, junto con las características propias de este esqueleto básico formado por los 2 anillos (llamado núcleo), modifica las propiedades del compuesto resultante y da lugar a los diferentes grupos de antibióticos betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas. (77) (Figura N° 6)

Los antibióticos betalactámicos se pueden clasificar en cuatro grandes grupos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes y monobactámicos. (78)

2.1.16.1. PENICILINAS

Las penicilinas se pueden dividir en cinco subgrupos, según su espectro de acción, aunque existe cierta superposición entre los mismos. Las penicilinas de primera generación tienen actividad preferentemente frente a bacterias gram positivas no productoras de betalactamasas, bacterias anaerobias y algunos cocos gram negativos (principalmente *meningococo*). Las penicilinas semisintéticas resistentes a penicilinasas son el tratamiento de elección frente a *Staphylococcus aureus* sensible a penicilinas y *Staphylococcus coagulasa negativos* también sensibles. Este grupo presenta actividad frente a *Streptococcus* (no así frente a *Enterococcus*), pero no es su tratamiento de elección. Las aminopenicilinas presentan un espectro de acción similar al de las penicilinas de primera generación y además amplían el espectro frente a otros cocos gram negativos y frente a enterobacterias que no producen betalactamasas. Éste es además el grupo de antibióticos betalactámicos que presenta una mayor actividad frente a *Enterococcus* sensibles a penicilinas. El cuarto grupo es el de las denominadas carboxipenicilinas y el quinto el de las ureidopenicilinas. Estos dos grupos presentan la característica de ampliar el espectro frente a bacilos gram negativos aerobios, de los cuales el más importante a tener en cuenta es *Pseudomonas aeruginosa*. La mayoría de las bacterias anaerobias gram positivas son sensibles a las penicilinas, al igual que la mayoría de las bacterias anaerobias gram negativas (salvo algunas excepciones importantes, como *Bacteroides fragilis*, que produce una betalactamasa).

Actualmente existe la posibilidad de combinar una penicilina con un inhibidor de betalactamasas, de modo que el antibiótico sea activo frente a la bacteria productora de esta enzima. (78)

Las combinaciones más importantes desde el punto de vista clínico de un betalactámico con un inhibidor de betalactamasas son: amoxicilina con ácido clavulánico, ampicilina con sulbactam y piperacilina con tazobactam. Estas combinaciones son necesarias, principalmente, para el tratamiento de: enterobacterias productoras de betalactamasa, estafilococos productores de penicilinasas y *Bacteroides fragilis* productor de betalactamasa. (78)

2.1.16.2. CEFALOSPORINAS

Las cefalosporinas presentan en general actividad tanto frente a bacterias gram positivas como frente a bacterias gram negativas, aunque con notables diferencias entre ellas. Las cefalosporinas de primera generación son las que presentan una mayor actividad frente a estafilococos no productores de betalactamasas, incluido *Staphylococcus aureus*. Las cefalosporinas de segunda generación aumentan su actividad frente a bacterias gram negativas de la comunidad y las de tercera generación frente a bacterias gram negativas de adquisición nosocomial. También las cefalosporinas de tercera generación presentan mayor actividad frente a bacterias productoras de infección respiratoria, como *neumococo*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*.

Hay sólo dos cefalosporinas con actividad aceptable frente a *Pseudomonas aeruginosa*, que son ceftazidima (dentro de las de tercera generación) y cefepime (de cuarta generación). Esta última cefalosporina presenta un espectro de actividad que aúna las ventajas de las diferentes cefalosporinas de tercera generación: presenta buena actividad frente a bacterias gram positivas y gram negativas (por ejemplo *neumococo* y enterobacterias) como cefotaxima y ceftriaxona, y por otra parte presenta actividad frente a *Pseudomonas* comparable a la de la ceftazidima. (78)

Además esta cefalosporina de última generación presenta una actividad frente a *Staphylococcus aureus* mucho mayor que las de segunda y tercera generación. Respecto de las bacterias anaerobias, las cefalosporinas mantienen una actividad aceptable frente a anaerobios gram positivos como los *Peptoestreptococos* pero escasa frente a *Bacterioides fragilis*, salvo un subgrupo de cefalosporinas de segunda generación, denominadas cefamicinas, que incluyen a cefoxitina y cefminox. (78)

2.1.16.3. CARBAPENEMES

Este grupo de antibióticos deriva de la tienamicina, un compuesto producido por una bacteria denominada *Streptomyces cattleya*. Son el grupo de betalactámicos con un espectro de actividad más amplio, porque son muy estables frente a betalactamasas. Son tres los antibióticos incluidos en este grupo: imipenem, meropenem y el más recientemente comercialmente ertapenem. Estos antibióticos son activos frente a bacterias gram positivas (aunque no, en general, frente a *Enterococcus*), gram negativas y anaerobias. El espectro de actividad de estos tres compuestos es parecido, aunque con pequeños matices: imipenem es ligeramente más activo frente a bacterias gram positivas (incluido *Staphylococcus aureus* sensible a penicilinas) que meropenem y que ertapenem.

Estos dos últimos presentan una actividad algo mayor frente a especies aerobias gram negativas. Ertapenem presenta una diferencia importante frente a imipenem y meropenem, que no tiene actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*. (78)

2.1.16.4. MONOBACTÁMICOS

Dentro de este grupo especial de antibióticos betalactámicos se encuentra comercializado solamente un antibiótico: aztreonam. Presenta la peculiaridad de ser activo exclusivamente frente a bacterias gram negativas aerobias (incluido *Pseudomona aeruginosa*) pero no frente a bacterias gram positivas ni frente a anaerobios. (78)

2.1.17. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BETALACTÁMICOS

Los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana e inducen además un efecto autolítico. La destrucción de la pared celular bacteriana se produce como consecuencia de la inhibición de la última etapa de la síntesis del peptidoglucano. En las bacterias gram positivas, la pared celular es gruesa y su componente principal es dicha proteína. Las bacterias gram negativas tienen una pared más fina y compleja que consta de una membrana externa formada por lípidos y proteínas y de una delgada capa interna de peptidoglucano. Las bacterias ácido-alcohol resistentes tienen una pared similar a la de los microorganismos gram positivos, pero con una capa de peptidoglucano fina y, por fuera, una capa muy rica en lípidos.

El peptidoglucano está constituido por largas cadenas de glúcidos (-glucano), formadas por la repetición de moléculas de ácido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. El ácido murámico fija cadenas de tetrapéptidos (péptido-) que se unen entre sí para formar una malla, bien directamente (gram negativos) o mediante un pentapéptido de glicina (gram positivos). Los betalactámicos inhiben precisamente esta unión o transpeptidación, última etapa de la síntesis de la pared celular. De este modo, la pared queda debilitada y puede romperse por la presión osmótica intracelular. (79)

Para que actúen los betalactámicos es necesario que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que es cuando se sintetiza la pared celular.

Los componentes del peptidoglucano se sintetizan en el citoplasma y son transportados a través de la membrana citoplasmática al espacio que existe entre ésta y la pared celular. A este nivel existen unas proteínas con actividad enzimática (transpeptidasas y carboxipeptidasas), que son las encargadas de formar los tetrapéptidos unidos. Estas enzimas fijan a las penicilinas y otros betalactámicos, por lo que se llaman PBP. La función de las PBP es alargar, dar forma y dividir la bacteria. Los anillos de los betalactámicos poseen una estructura similar a los dos últimos aminoácidos del pentapéptido (D-alanina-D-alanina) y eso permite una unión covalente en el lugar activo de la transpeptidasa.

También pueden inhibir a las carboxipeptidasas y algunas endopeptidasas.

Los betalactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglucano. La lisis se produce con concentraciones que superan entre 4 y 10 veces la CIM de un determinado microorganismo. Las bacterias que carecen de autolisina son inhibidas pero no destruidas, por lo que se dice que son tolerantes. Se define el fenómeno de tolerancia como la necesidad de una concentración al menos 32 veces mayor a la CIM para que un antimicrobiano destruya una cepa bacteriana. (79)

2.2 ANTECEDENTES:

2.2.1. Antecedentes Internacionales:

Gutiérrez Triana, Diego, (2011), (Bogotá, Colombia), en su tesis de investigación “Caracterización de uropatógenos en el hospital de Cundinamarca” llega a la conclusión de que la frecuencia de *Escherichia coli* se ve disminuida debido al aumento en el número de aislamientos de otros uropatógenos. Los porcentajes de resistencia a los distintos antimicrobianos son importantes hallazgo que debe generar la aplicación de estrategias para el control de la resistencia. Debido a la variabilidad entre regiones las estrategias deben implementarse de forma particular. (28)

Michay Curipoma, Andrea, (2012), (Loja, Ecuador), en su trabajo de investigación “Determinación de la susceptibilidad antibiótica de *Escherichia coli* en urocultivos realizados en el hospital regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja”, concluyó que el bacilo gram negativo *Escherichia coli* es el germen aislado con mayor frecuencia en los urocultivos que afecta tanto a pacientes ambulatorios como hospitalizados entre el 75 y 90% de los casos; lo preocupante es el desarrollo de resistencia a los antibióticos que se emplean en el antibiograma, pues se encontró patrones de resistencia al Ácido Nalidíxico (30 mcg) 47,9%, Ceftriaxona (30 mcg) 18,3%, Gentamicina (10 mcg) 8,5%, Imipenem (10 mcg) y Amikacina (30 mcg) 5,6%, y Nitrofurantoína (300 mcg) 4,3% en los pacientes ambulatorios; mientras que en los pacientes hospitalizados, se observó resistencia de *E. coli* al Ácido Nalidíxico (30 mcg) 44,8%, Ceftriaxona (30 mcg) 17,2%, y a Gentamicina (10 mcg) 6,9%. (39)

Maroto Llerena, Gabriel, (2013), (Ambato, Ecuador), en su tesis “Etiología y resistencia bacteriana en infección de vías urinarias en pacientes embarazadas atendidas en el servicio de hospitalización de ginecología y obstetricia del hospital provincial general Puyo” concluyó que el mayor porcentaje de infección de vías urinarias en mujeres gestantes, es causada por *Escherichia Coli*, en un 88,2% de los casos, seguida de *Proteus mirabilis* en un 8,8% y finalmente y *Staphylococcus aureus* en un 2,9%, donde mostraron una alta resistencia a Ampicilina (79.4 %), lo que hace inapropiado para su uso en el manejo de la infecciones de vías urinarias en gestantes, sin embargo mostraron una gran sensibilidad con la cefalexina en un 94.1 % siendo esta un antibiótico de primera línea para el tratamiento. (23)

Duran Medina, Evelyn, (2005), (La Paz, Bolivia), en su tesis “Determinar el porcentaje incidente de Betalactamasas de Espectro Ampliado (BLEA) y Betalactamasa de Espectro Extendido (BLEE) en muestras laboratoriales ensayadas por el Método de Kirby - Bauer”, concluye que el porcentaje de incidencia en la producción de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) fue la más alta registrada con un 81.2 % frente a las Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con un 6 %. (38)

Hernández Álvarez, Elena, (2010), (Madrid, España), en su tesis “*Escherichia coli* productores de BLEE aislados de urocultivos: implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria” en uno de sus conclusiones indico que el confirmatorio de producción de BLEE, según el CLSI, fue positivo en el 100% de los casos para cefotaxima/clavulánico, mientras que paraceftazidima/clavulánico lo fue en el 62,4%. Por tanto, aconsejamos incluir cefotaxima-clavulánico en los paneles de determinación de sensibilidad. Otra alternativa seria incluir aztreonam-clavulánico. (34)

2.2.2. Antecedentes Nacionales:

Paredes Gago, Rolando, (2013), (Lima, Perú), en su tesis “Prevalencia de enterobacterias productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en la clínica Good Hope”, concluyó que las enterobacterias BLEE (+) aisladas con mayor frecuencia fue: *Escherichia coli* (80.5%), *Klebsiella pneumoniae* (11.3%) y *Proteus mirabilis* (3.4%).

La corresponsencia a otros antibióticos por parte de las enterobacterias BLEE (+) aisladas de los pacientes ambulatorios atendidos en la Clínica Good Hope fueron: *Escherichia coli* que presentó a amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacino y sumetropin. *Klebsiella pneumoniae* a amoxicilina/ácido clavulánico, sumetropin y ciprofloxacino. *Proteus mirabilis* a amoxicilina/ácido clavulánico, sumetropin y nitrofurantoína. (37)

Llenque Díaz, Luis A. y Acevedo Hurtado, Yesenia, (2013), (Trujillo, Perú), en el artículo de la revista SCIENDO “Betalactamasas en cultivos de *Escherichia coli* aislados de urocultivos, coprocultivos y de alimentos de la ciudad de Trujillo” encontraron que un 70% de cultivos que presentaban betalactamasas clásicas provenientes de urocultivos, y un 50% en coprocultivos. La producción de betalactamasas de espectro extendido por *Escherichia coli* de urocultivos fue de 50%, seguida de un 30% de coprocultivos. La evaluación de betalactamasas de espectro extendido por antibiótico arrojó 12 cultivos positivos para ceftazidima, 6 para cefotaxima y aztreonam y 3 para cefuroxima provenientes de urocultivos; así mismo, 9 cultivos fueron positivos para ceftazidima, 6 para cefuroxima y 3 para cefotaxima y aztreonam de coprocultivos. Un diagnóstico oportuno de estas enzimas en los cultivos microbianos aislados de muestras biológicas permitirá monitorear la incidencia de estas poblaciones resistentes a los antibióticos betalactámicos. (76)

León Rodríguez, Lizbeth, (2014), (Puno, Perú), en su tesis “Multirresistencia antimicrobiana de cepas *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aislados en urocultivo del hospital regional “Manuel Núñez Butrón” puno – 2012, concluyó que del total de muestras (n=63) en el Consultorio externo se identificó 16 muestras (38,10%) que correspondieron a BLEEs positivos, mientras que para el ambiente de Hospitalización se identificó 10 muestras (23,81%) a BLEEs positivos. En total se determinaron 26 muestras (61,90%) BLEEs positivos, el resto de muestras 16 (38,10%) resultaron BLEEs negativas y 21 muestras restantes resultaron ser urocultivos negativos. La confirmación fenotípica de la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) a partir de las cepas aisladas de *Escherichia coli* fue de 26 cepas (61,9%). Los resultados del presente estudio demuestran que *E. coli* es productor de BLEEs en más del 50% de toda la población muestral. (61)

CAPITULO III: METODOLOGÍA

3.1. Diseño de Estudio:

Estudio retrospectivo, no experimental, descriptivo de tipo transversal.

3.2. Población:

La población estuvo conformada por 247 registros de los resultados de urocultivo de pacientes que acudieron al Policlínico de la Solidaridad, durante el periodo de octubre a diciembre del 2015.

3.2.1. Criterios de Inclusión:

- Registro de los resultados de urocultivos realizados en el mes de octubre a diciembre del 2015.
- Registro de los resultados de urocultivos donde se aíslan solo enterobacterias.
- Registros de los resultados de urocultivos que tuvieron más de 100.000 unidades formadoras de colonias presentes en el medio de cultivo.

3.2.2. Criterios de Exclusión

- Registros de los resultados de urocultivos que se realizaron fuera del periodo de octubre a diciembre del 2015.
- Registros de los resultados de urocultivos donde no se aislaron enterobacterias.
- Registro de los resultados de urocultivos que estuvieron contaminados.

3.3. Muestra:

Por ser una población pequeña, se trabajó con todos los registros de los resultados de los urocultivos de la población que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

3.4. Operacionalización de Variables

variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Forma de Registro
Principal: Enterobacteria productora de BLEE	Medio para el crecimiento de uropatógenos	Observación de los registros de los resultados de los medios de cultivo	Discreta	Positivo Negativo
Secundarias Enterobacteria	Bacterias gram negativas que están presentes en el tubo digestivo	Observación de los registros de los resultados de los medios de cultivo	Discreta	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Enterococcus spp.</i>
Edad	Tiempo de vida de una persona representada en años	-	Continua	Números naturales , enteros
Sexo	Variable biológica y genética	Observación de los registros de los pacientes atendidos	Nominal	Masculino Femenino

3.5. Procedimientos y Técnicas

Para la realización del trabajo de investigación se solicitó el permiso del jefe de laboratorio donde se realizará el estudio.

3.5.1. Recolección de la muestra de orina

Primero se rotula en frasco estéril de urocultivo, a continuación se le indica al paciente que se debe de recolectar el segundo chorro medio. Preferiblemente de la primera hora de la mañana, previo lavado escrupuloso de los genitales externos y sin antisépticos. (80) (81)

3.5.2. Aislamiento e Identificación de Enterobacterias

Antes de transcurrir las 2 horas se realiza la siembra utilizando un asa calibrada, se deposita 0.001 ml de muestra en placas petri en los medios de Agar Mac Konckey y Agar Cled, en donde se realiza las estrías por agotamiento. Posteriormente se incuban las muestras a 35.5 °C durante 18 – 20 horas. (82) (81)

Se consideran las colonias que presentaron mayor de 10^5 UFC/ml. En caso de ser una colonia cuya procedencia es dudosa, se realiza una coloración gram para diferenciar los bacilos gram negativos de otros microorganismos. Con una asa de colle con punta, se toma la colonia sospechosa y se realiza su diferenciación en los medios de: TSI, LIA, SIM, CITRATO y UREA. En los dos primeros medios se hace una punción en el fondo y se estría sobre el pico de flauta. En el SIM, se realiza una única punción, y en el CITRATO y UREA solo se realiza el inóculo en el pico de flauta y se estría. Se incuban a 35.5 °C por 18 a 24 h. (82)

3.5.3. Preparación del Inoculo

Se utilizó los microorganismos del medio TSI, obteniendo solamente 3 a 5 colonias de la parte superior (pico de flauta) del mismo, luego se transfiere a un frasco que contiene suero fisiológico a una escala de turbidez de 0.5% (escala de Mc Farland). (83)

3.5.4. Sensibilidad Antimicrobiana por Método de Kirby – Bauer

Antes de que transcurran 15 minutos de haber ajustado el inóculo, introducir un escobillón dentro de la suspensión y al retirarlo rotar varias veces contra la pared del tubo por encima del nivel del líquido con la finalidad de eliminar el exceso de inóculo. Inocular en las placas de Mueller-Hinton completamente, sin dejar ninguna zona libre. Esto se consigue deslizando el escobillón por la superficie del agar tres veces, rotando la placa unos 60° cada vez y pasándola por último por la periferia del agar para conseguir una siembra uniforme. Dejar secar de 3 a 5 minutos antes de depositar los discos. Colocar los discos con los dispensadores o manualmente con pinzas estériles. Debe asegurarse que contacten perfectamente con la superficie del agar, por lo que deben presionarse ligeramente sobre la superficie del agar. No deben situarse a menos de 15 mm del borde de la placa, y han de estar distribuidos de forma que no se produzca superposición de los halos de inhibición. Para placas de 150 mm no se emplearán más de 12 discos y para las de 100 mm no más de 6. Incubar las placas invertidas (agar en la parte superior), en grupos no superiores a 5 placas, a 35°C en atmósfera aeróbica antes de que transcurran 15 minutos. (83)

3.5.5. Prueba de Screening para la detección de BLEE

Para de detección de screening se emplearon Amoxicilina/Ác.Clavulánico a una distancia de 25 – 30 mm entre dos discos de cefalosporinas de tercera generación. (84)

Llevar las placas a la estufa dentro de los 15 minutos posteriores a la colocación de los discos. Estas se deben incubar invertidas a 35 °C ± 2 por 16 a 18 horas y en ambiente aeróbico. (85)

Los discos empleados fueron (marca Oxoid TM): Ceftazidima (30 µg), Amoxicilina/Ac. Clavulánico (20/10 µg), nitrofurantoína (300 µg) amikacina (30 µg) ampicilina (10 µg), ciprofloxacino (5 µg), cefuroxima (30 µg), cefotaxime (30 µg), gentamicina (10 µg), cefalotina (30 µg), trimetropim/sulfametoxazol (5 µg), Aztreonam (30 µg) (86).

3.5.6. Interpretación de los resultados de Sensibilidad Antimicrobiana (Screening)

Un agrandamiento o deformación de la zona de inhibición de las dos cefalosporinas de tercera generación en las proximidades del disco de AMC confirma la presencia de betalactamasas de espectro extendido (efecto “huevo”). (84)

Después de 18 horas de incubación a 35°C se procedió a medir los halos que se hubieran presentado para lo cual se utiliza una regla o calibre. (87)

Las muestras donde se evidenciaron un screening para BLEE positivo, se procedió a realizar la prueba confirmatoria.

3.5.7. Prueba confirmatoria para la detección de BLEE por método fenotípico

Se empleó los discos combinado (marca Oxoid TM): cefotaxime, cefotaxime/Ac Clavulánico, ceftazidima, ceftazidima/Ácido Clavulánico. (88)

3.5.8. Interpretación de la Prueba de Sensibilidad Bacteriana (Prueba Confirmatoria)

Si los discos de Ceftazidima/Acido Clavulánico y Cefotaxima/Acido Clavulánico presentan zonas de inhibición superiores 5 mm a aquellos producidos por los discos de Ceftazidima y Cefotaxima, respectivamente, se consideró el test como positivo. (88)

3.5.9 Control de Calidad Interno y Externo de antimicrobianos y Müller Hinton

Con el propósito de evitar falsos positivos y/o falso negativos se realizó los controles de calidad en el medio Müller Hinton y en los discos de sensibilidad antibiótica, utilizando como cepa a *Escherichia coli* ATCC® 25922 según indica el INS y la CLSI. (ANEXO N° 1)

Como control externo se realizó el envío los resultados de la identificación bacteriana y el antibiograma a la UPCH (ANEXO N° 2)

Posteriormente se recolectó la información haciendo uso de los registros de los resultados de los urocultivos que fueron necesarias, de acuerdo a los criterios de inclusión y de exclusión. Por último, con los datos que fueron obtenidos se realizó un análisis estadístico usando el programa SPSS; el cual permitió mediante tablas y gráficos obtener un informe final. (ANEXO N° 3)

3.6 Materiales

El trabajo de investigación está basado en recolección de datos, por ende no se ha utilizado ningún material.

3.7. Análisis de datos

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 21.0. Se determinaron las medidas de tendencia central. Se emplearon las tablas de frecuencia, de contingencia y de respuesta múltiple.

CAPITULO IV: RESULTADOS ESTADÍSTICOS

4.1 RESULTADOS

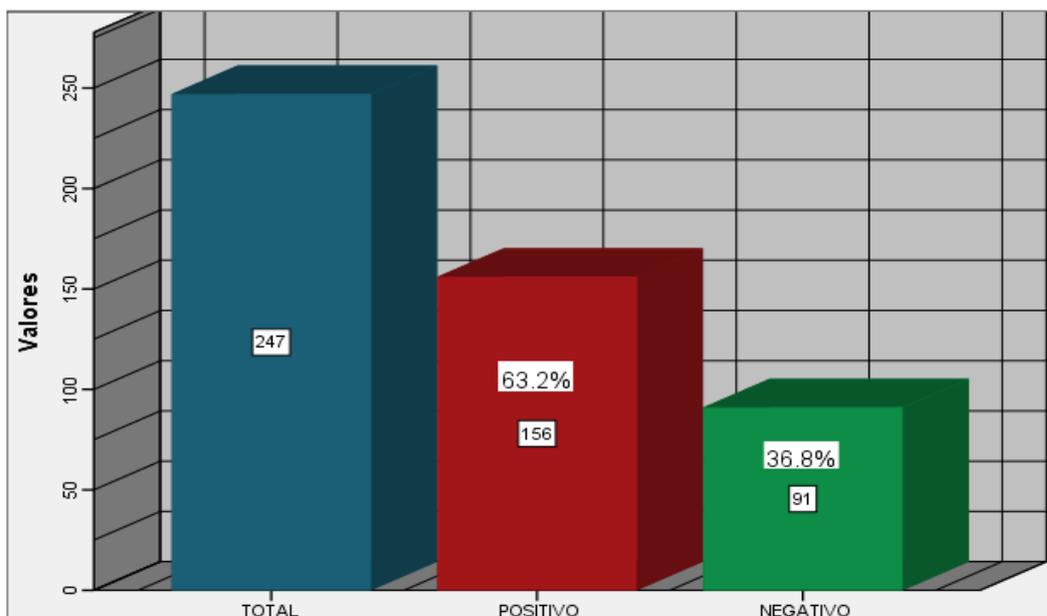
TABLA N° 1

PREVALENCIA DE BLEE EN MUESTRAS DE UROCULTIVO

BLEE	Frecuencia	Porcentaje
POSITIVO	156	63.2
NEGATIVO	91	36.8
TOTAL	247	100.0

GRÁFICO N° 1

PREVALENCIA DE LA PRESENCIA DE BLEE EN MUESTRAS DE UROCULTIVO



ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

Durante el estudio se recolectaron un total de 247 registros de los resultados de urocultivos, de las cuales 156 (63.2%) mostraron ser cultivos positivos con la presencia de BLEE, y 91 (36.8%) resultado ser cultivo negativos con ausencia de BLEE.

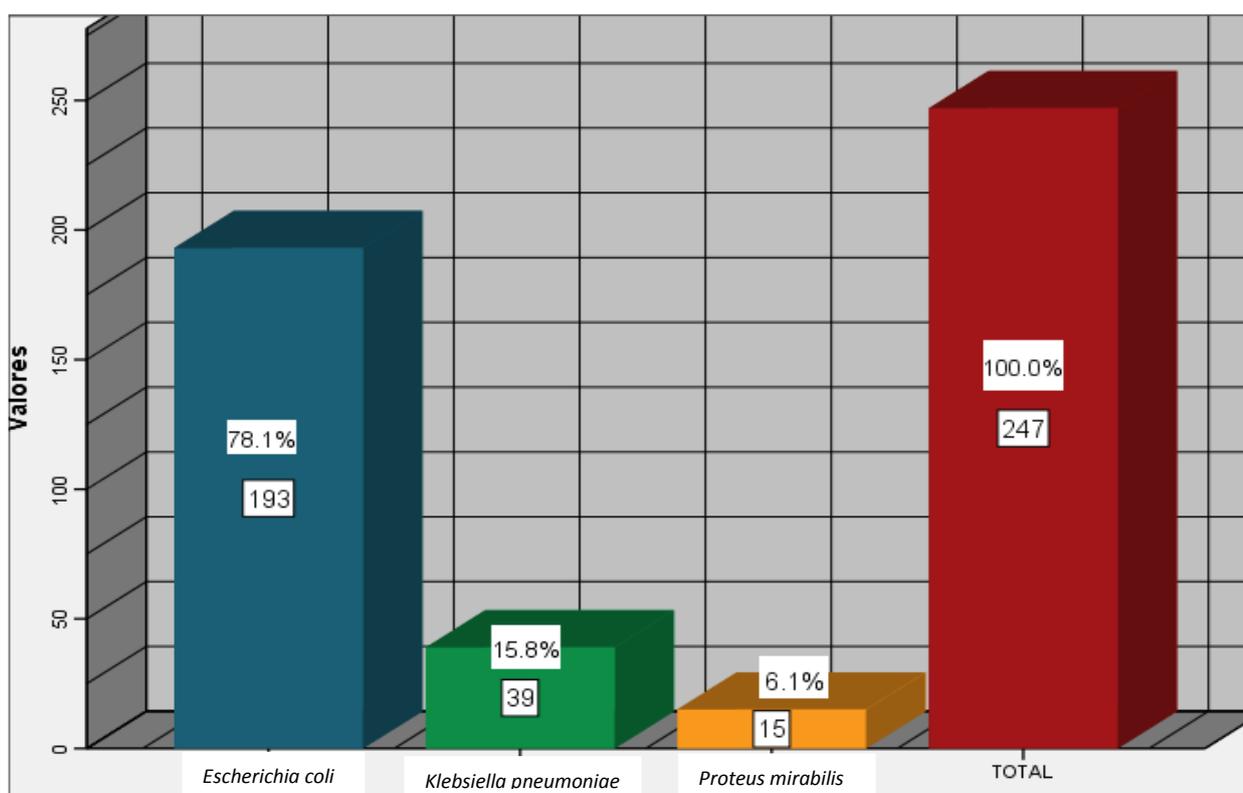
TABLA N° 2

PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS EN MUESTRAS DE UROCULTIVOS

Enterobacteria	Frecuencia	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	193	78.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	39	15.8
<i>Proteus mirabilis</i>	15	6.1
Total	247	100.0

GRÁFICO N° 2

PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS EN MUESTRAS DE UROCULTIVO



ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

En el periodo de estudio el agente etiológico más prevalente ha sido la bacteria *Escherichia coli* (78.1%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (15.8%), *Proteus mirabilis* (6.1%), respectivamente.

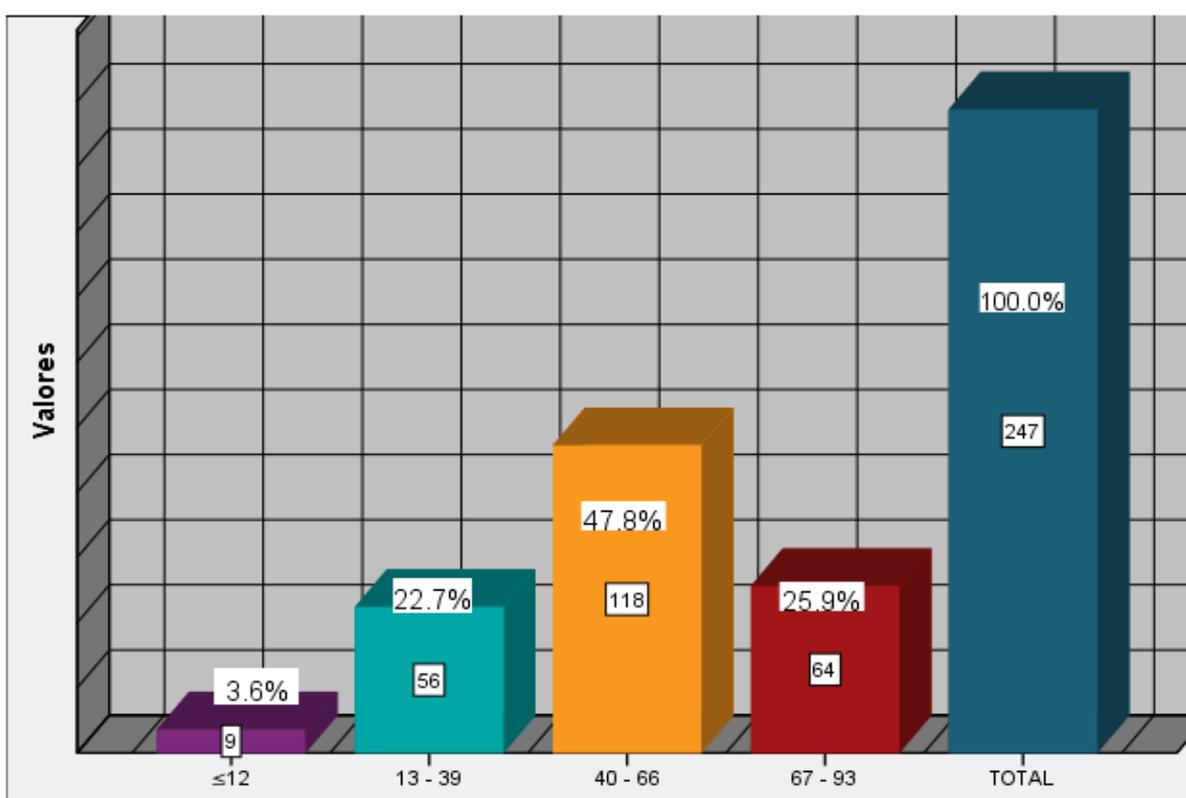
TABLA N° 3

PREVALENCIA DE INGRESOS DE UROCULTIVOS SEGÚN GRUPO ETARIO

Grupo etario	Frecuencia	Porcentaje
≤12	9	3.6
13 - 39	56	22.7
40 - 66	118	47.8
67 - 93	64	25.9
Total	247	100.0

GRÁFICO N° 3

PREVALENCIA DE INGRESOS DE UROCULTIVOS SEGÚN GRUPO ETARIO



ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

La edad promedio donde se ha encontrado una mayor prevalencia en los ingresos de muestras para urocultivo están entre 40 – 66 años (47.8%), seguido de entre las edades de 67 – 93 años (25.9%) y de 13 – 39 años (22.7%), respectivamente. Sin embargo entre las edades de 12 a menos años no encontramos muchos casos (3.6%).

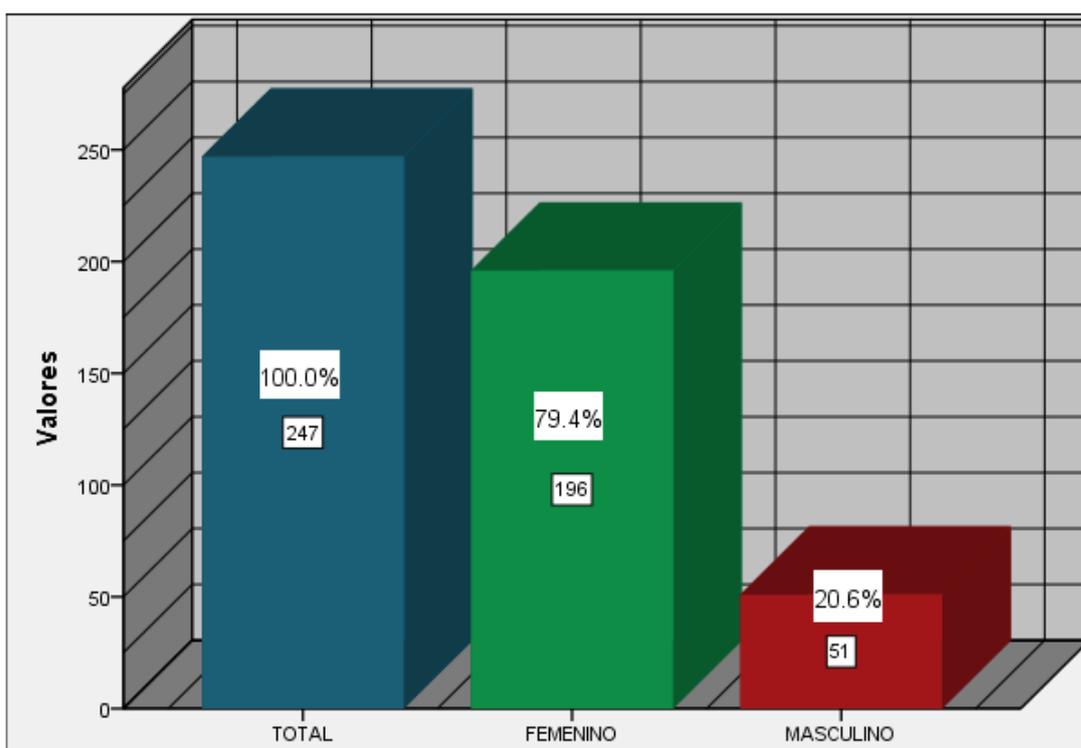
TABLA N° 4

PREVALENCIA DE INGRESOS DE UROCULTIVOS POR GÉNERO

GÉNERO	Frecuencia	Porcentaje
MASCULINO	51	20.6
FEMENINO	196	79.4
TOTAL	247	100.0

GRÁFICO N°4

PREVALENCIA DE INGRESOS DE UROCULTIVOS POR GÉNERO



ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

En los ingresos de las muestras de urocultivo, se observó que la mayoría de las muestras fueron del género femenino con un 79.4%; mientras que en los varones encontramos un porcentaje de 20.6%.

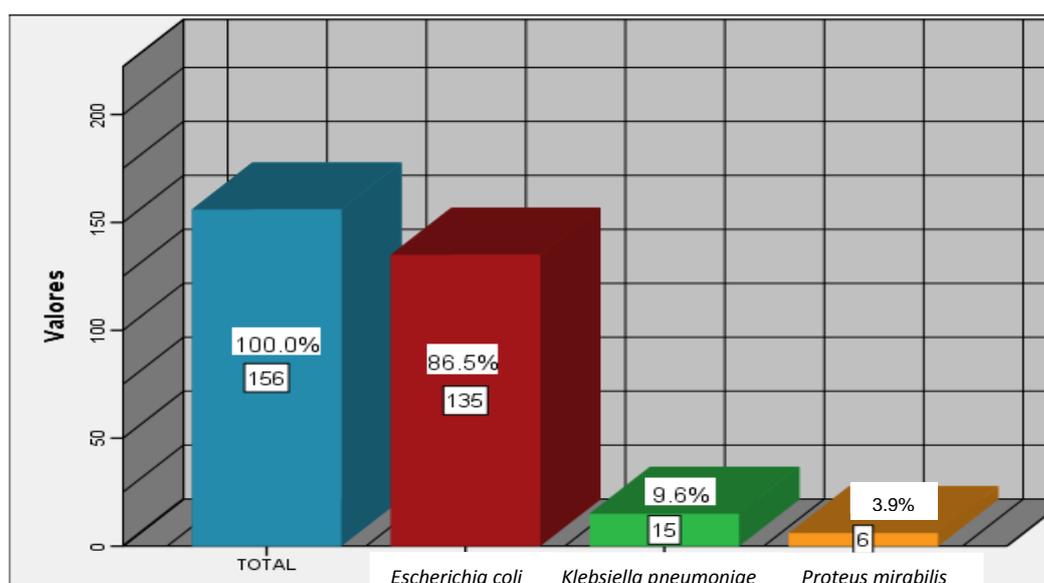
TABLA Nº 5

PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE

ENTEROBACTERIAS			BACTERIA			TOTAL	
			Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Proteus mirabilis		
BLEE	POSITIVO	Recuento	135	15	6	156	
		% dentro de BLEE	86.5%	9.6%	3.8%	100.0%	
		% dentro de BACTERIA	69.9%	38.5%	40.0%	63.2%	
	NEGATIVO	Recuento	58	24	9	91	
		% dentro de BLEE	63.7%	26.4%	9.9%	100.0%	
		% dentro de BACTERIA	30.1%	61.5%	60.0%	36.8%	
Total			Recuento	193	39	15	247
			% dentro de BLEE	78.1%	15.8%	6.1%	100.0%
			% dentro de BACTERIA	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

GRÁFICO Nº 5

PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE



ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

El microorganismo que mostró mayor prevalencia fue la *Escherichia coli*, este mismo microorganismo presenta la enzima betalactamasa de espectro extendido con un 86.5%, seguido de *Klebsiella pneumoniae* con 9.6%, *Proteus mirabilis* con un 3.9%.

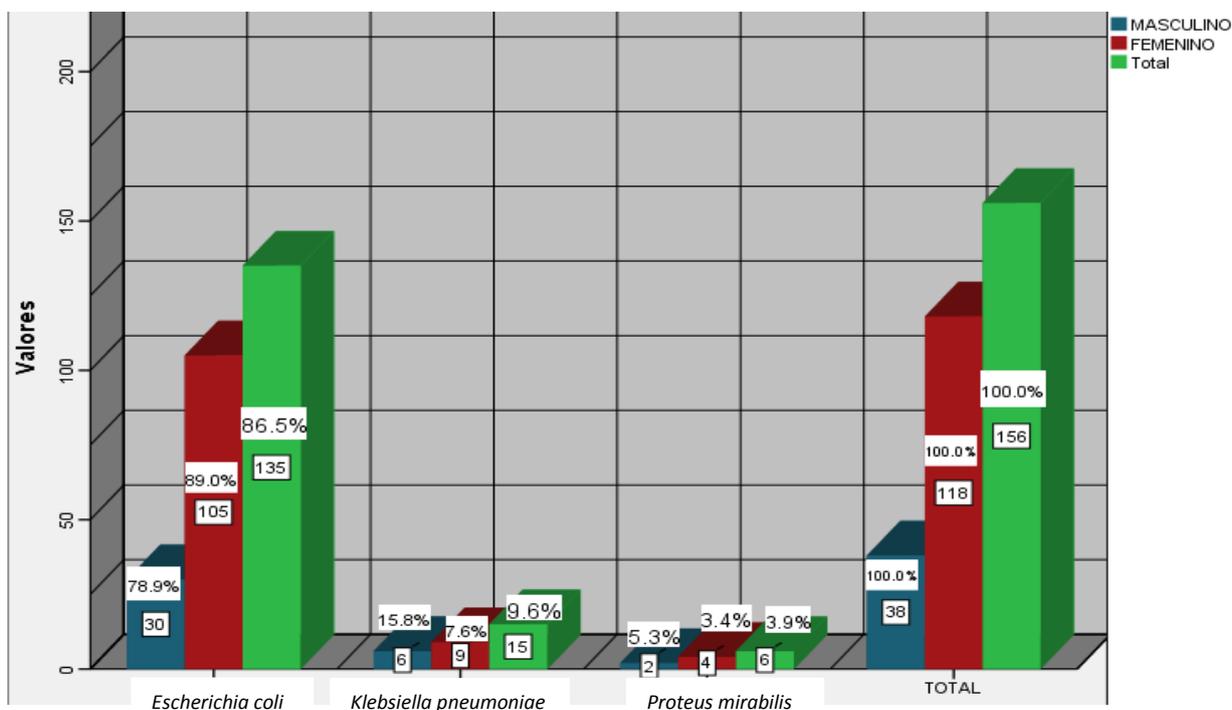
TABLA N° 6

**PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE
SEGÚN EL GÉNERO**

			BACTERIA			TOTAL
			<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	
GENERO	MASCULINO	Recuento	30	6	2	38
		% dentro de GENERO	78.9%	15.8%	5.3%	100.0%
		% dentro de BACTERIA	22.2%	40.0%	33.3%	24.4%
		% del total	19.2%	3.8%	1.3%	24.4%
	FEMENINO	Recuento	105	9	4	118
		% dentro de GENERO	89.0%	7.6%	3.4%	100.0%
		% dentro de BACTERIA	77.8%	60.0%	66.7%	75.6%
		% del total	67.3%	5.8%	2.6%	75.6%
TOTAL	Recuento	135	15	6	156	
	% dentro de GENERO	86.5%	9.6%	3.9%	100.0%	
	% dentro de BACTERIA	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	
	% del total	86.5%	9.6%	3.9%	100.0%	

GRÁFICO N° 6

PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE SEGÚN EL GÉNERO



ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

La bacteria más prevalente entre el género masculino es la *Escheria coli* (78.95 %) al igual que el género femenino (89.0%), a su vez el género masculino se ve afectado por las enterobacterias en un 24.4% mientras en el género femenino con un 75.6%. Además, existe una estrecha relación entre la prevalencia de enterobacterias con el género femenino ($p = 0.000$), sin embargo con el género masculino no hay relación alguna ($p = 0.171$).

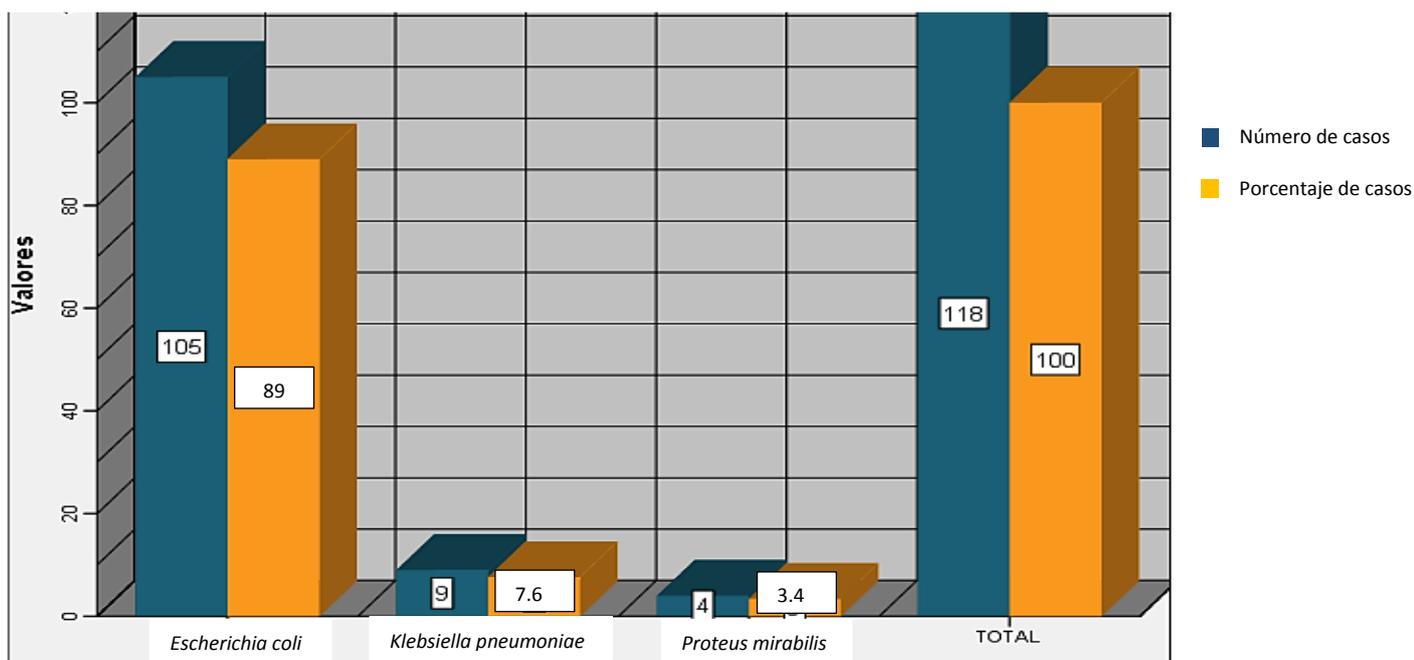
TABLA N° 7

PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE SEGÚN EL GÉNERO FEMENINO

GENERO	BACTERIA			TOTAL
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	
FEMENINO	105	9	4	118
	89.0%	7.6%	3.4%	100.0%

GRÁFICO N° 7

PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE SEGÚN EL GÉNERO FEMENINO



ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

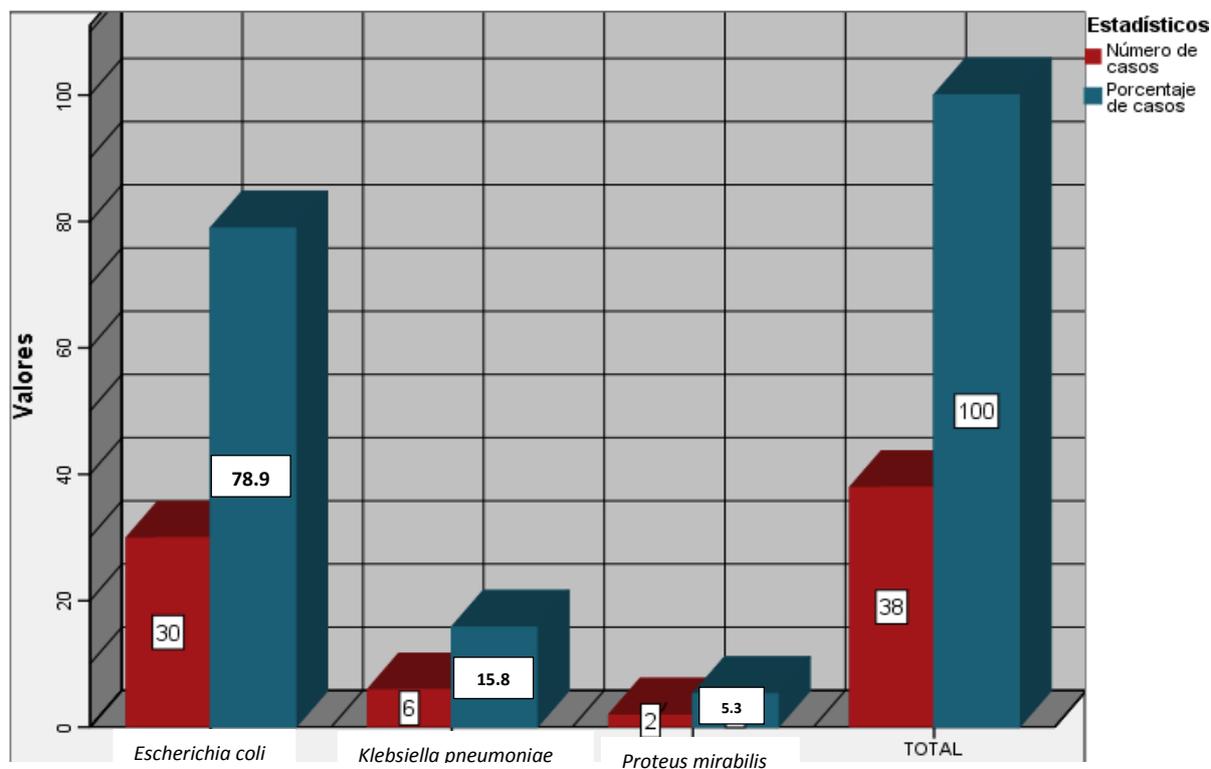
En el género femenino, la bacteria que mostró una elevada prevalencia es la *Escherichia coli* (n= 105) y un porcentaje de 89.0%, seguido de la enterobacteria *Klebsiella pneumoniae* (7.6%) y por último a *Proteus mirabilis* (3.4%).

TABLA N° 8
PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE SEGÚN EL GÉNERO MASCULINO

GENERO	BACTERIA			TOTAL
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	
MASCULINO	30	6	2	38
	78.9%	15.8%	5.3%	100.0%

GRÁFICO N° 8

PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE SEGÚN EL GÉNERO MASCULINO



ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

En el género masculino, la *Escherichia coli* muestra una prevalencia de 78.9% (n=30), la cual a pesar de tener un porcentaje elevado en cuanto al número de casos es inferior si se compara con el género femenino. La enterobacteria *Klebsiella pneumoniae* encabeza el segundo lugar con un 15.8% y por último a *Proteus mirabilis* con 5.3% de los resultados de los registros de urocultivos.

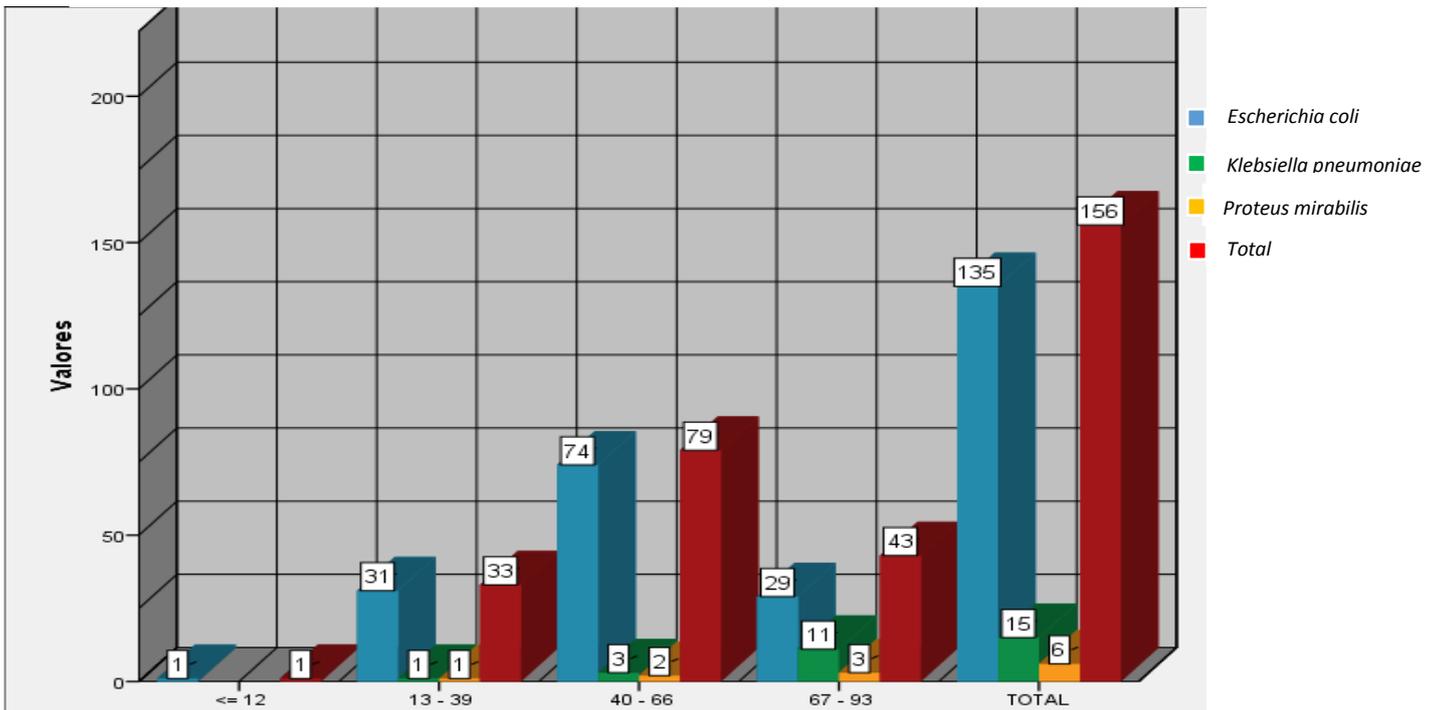
TABLA N° 9

PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE SEGÚN EL GRUPO ETARIO

BACTERIA		Grupo etario				TOTAL
		<= 12	13 - 39	40 - 66	67 - 93	
<i>Escherichia coli</i>	Recuento	1	31	74	29	135
	% dentro de BACTERIA	0.7%	23.0%	54.8%	21.5%	100.0%
	% dentro de Grupo etario	100.0%	93.9%	93.7%	67.4%	86.5%
	% del total	0.6%	19.9%	47.4%	18.6%	86.5%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Recuento	0	1	3	11	15
	% dentro de Bacteria	0.0%	6.7%	20.0%	73.3%	100.0%
	% dentro de Grupo etario	0.0%	3.0%	3.8%	25.6%	9.6%
	% del total	0.0%	0.6%	1.9%	7.1%	9.6%
<i>Proteus mirabilis</i>	Recuento	0	1	2	3	6
	% dentro de Bacteria	0.0%	16.7%	33.3%	50.0%	100.0%
	% dentro de Grupo etario	0.0%	3.0%	2.5%	7.0%	3.9%
	% del total	0.0%	0.6%	1.3%	1.9%	3.9%
Total	Recuento	1	33	79	43	156
	% dentro de Bacteria	0.6%	21.2%	50.6%	27.6%	100.0%
	% dentro de Grupo etario	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	% del total	0.6%	21.2%	50.6%	27.6%	100.0%

GRÁFICO Nº 9

PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE SEGÚN GRUPO ETARIO



ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

Según el grupo etario, las enterobacterias productoras BLEE mostraron una mayor prevalencia entre las edades de 40 a 66 años con un porcentaje del total de 50.6 %. Además se mostró hay una relacion significativa entre los microorganismos con presencia de BLEE y el grupo etario, teniendo una $p = 0.041$.

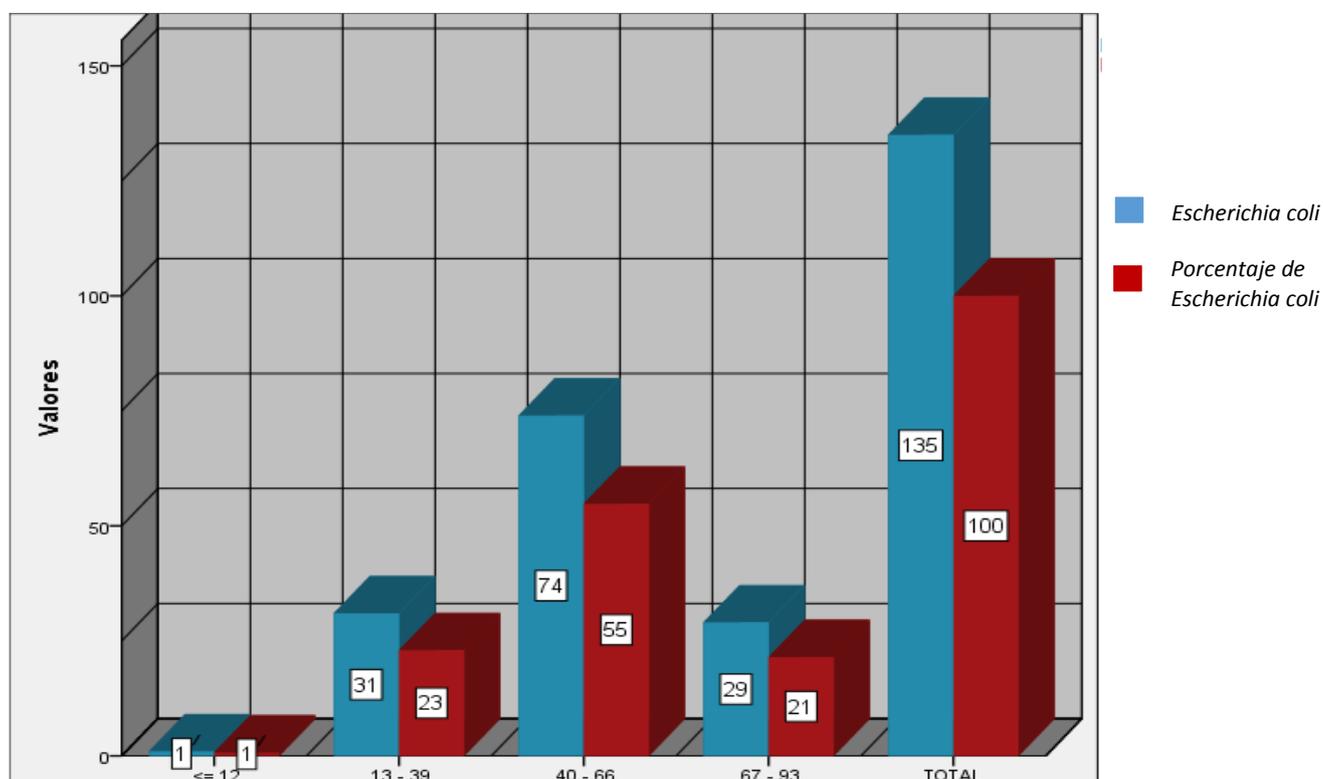
TABLA Nº 10

PREVALENCIA DE *Escherichia coli* PRODUCTORA DE BLEE SEGÚN GRUPO ETARIO

BACTERIA	Grupo etario				TOTAL
	≤ 12	13 – 39	40 – 66	67 – 93	
<i>Escherichia coli</i>	1	31	74	29	135
	0.7%	23.0%	54.8%	21.5%	100.0%

GRÁFICO Nº 10

PREVALENCIA DE *Escherichia coli* PRODUCTORA DE BLEE SEGÚN GRUPO ETARIO



ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

La *Escherichia coli* tuvo una alta prevalencia entre las edades de 40 – 66 años (n= 74), con un porcentaje de 54.8%, seguido de las edades de 13 – 39 años (23.0%), 67 – 93 años (21.5%), sin embargo, entre los 12 años solo se mostro una prevaencia del 0.7% (n=1).

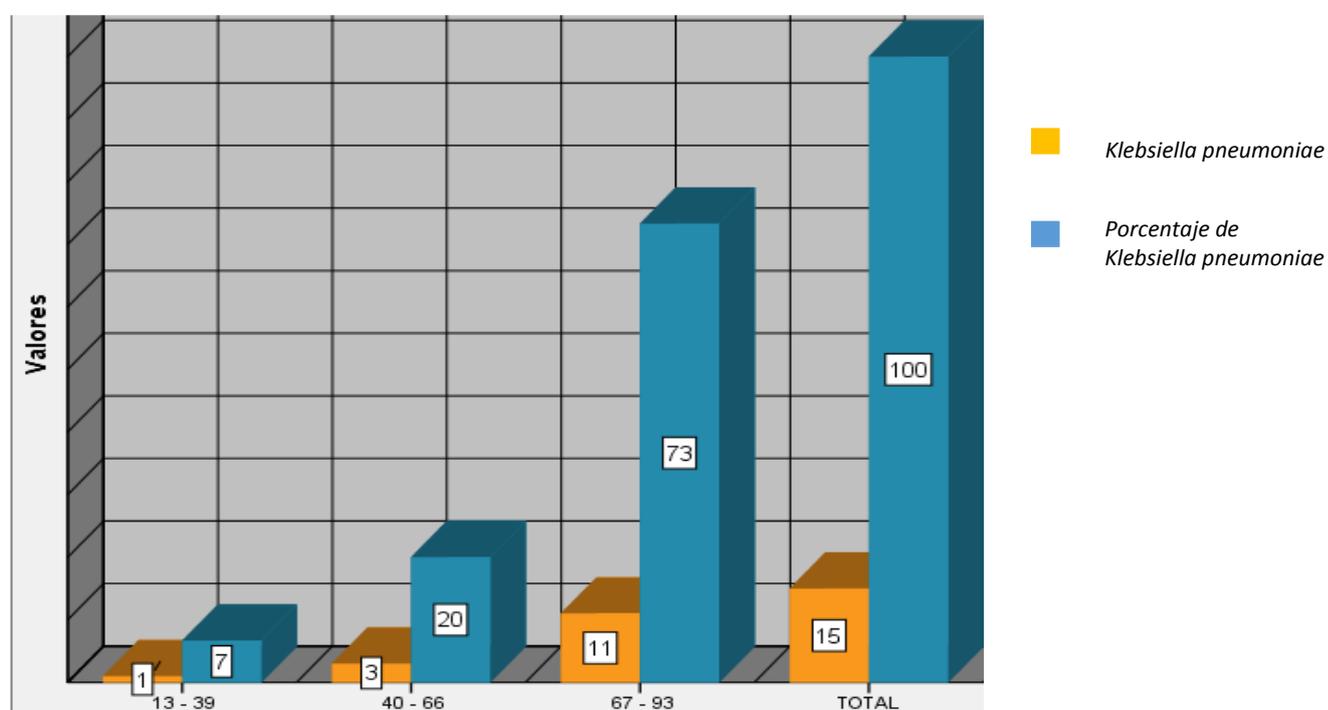
TABLA N° 11

PREVALENCIA DE *Klebsiella pneumoniae* PRODUCTORA DE BLEE SEGÚN GRUPO ETARIO

BACTERIA	Grupo etario				TOTAL
	≤ 12	13 - 39	40 - 66	67 - 93	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1	3	11	15
	0%	6.7%	20.0%	73.3%	100.0%

GRÁFICO N° 11

PREVALENCIA DE *Klebsiella pneumoniae* PRODUCTORA DE BLEE SEGÚN GRUPO ETARIO



ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

La enterobacteria *Klebsiella pneumoniae* mostró una prevalencia intermedia con respecto a la *Escherichia coli*. Entre las edades de 67 – 93 años hay una prevalencia de 73.3%, que es relativamente elevada si lo comparamos con las demás edades, 40 – 66 años (20.0%), 13 - 39 años (6.7%), y entre las edades de 12 a menos no se encontró ningún registro.

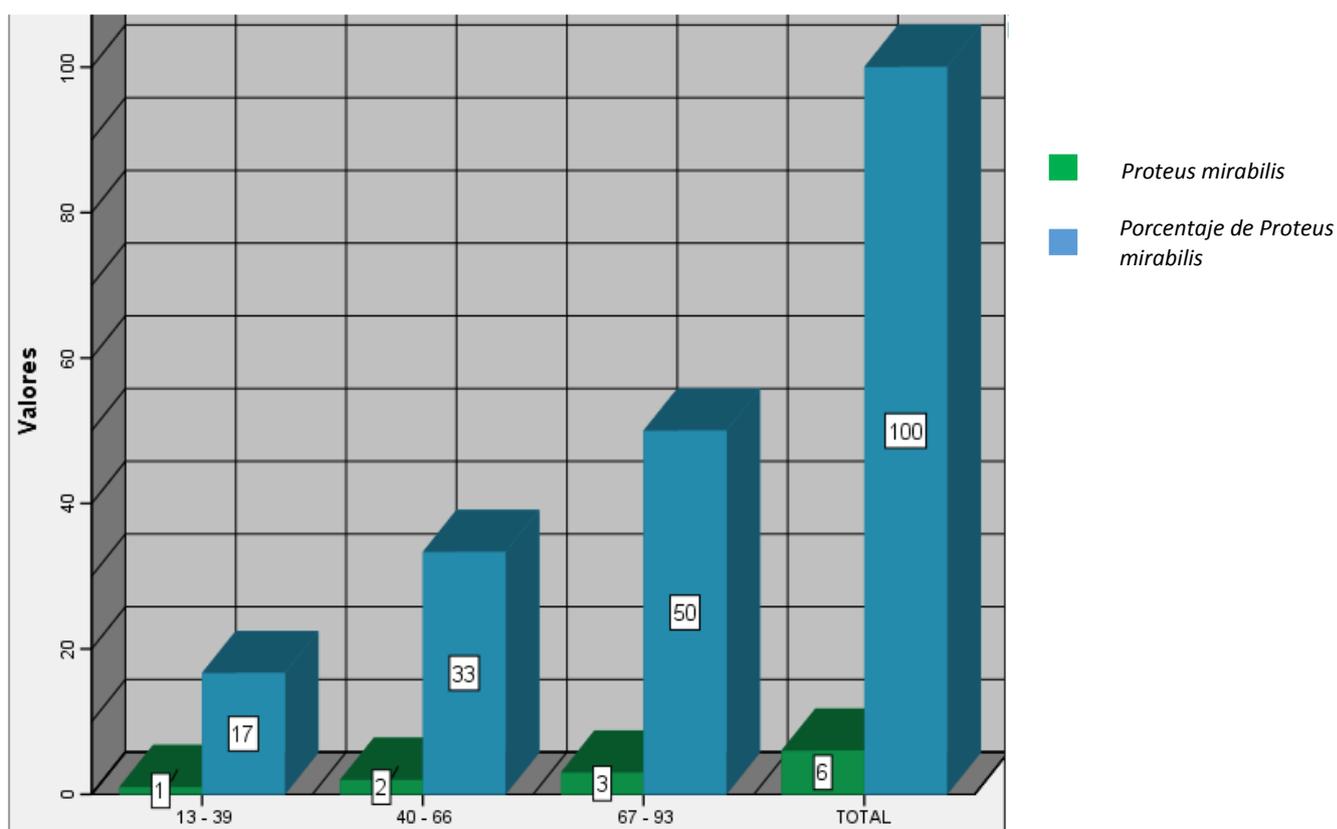
TABLA Nº 12

PREVALENCIA DE *Proteus mirabilis* PRODUCTORA DE BLEE SEGÚN GRUPO ETARIO

BACTERIA	Grupo etario				TOTAL
	≤ 12	13 - 39	40 - 66	67 - 93	
<i>Proteus mirabilis</i>	0	1	2	3	6
	0%	16.7%	33.3%	50.0%	100.0%

GRÁFICO Nº 12

PREVALENCIA DE *Proteus mirabilis* PRODUCTORA DE BLEE SEGÚN GRUPO ETARIO



ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

La bacteria *Proteus mirabilis* mostró una baja prevalencia en el grupo etario en comparación de las dos enterobacterias antes mencionadas. Tuvo una prevalencia del 50.0% entre las edades de 67 – 93 años, 33.3% entre los 40 – 66 años y un 16.7% entre los 13 - 39 años. No se encontraron registros entre las edades de 12 años a menos.

TABLA N° 13

PREVALENCIA DE ENTEROBACTERIAS PRODUCTRAS DE BLEE SEGÚN GRUPO ETARIO Y GÉNERO

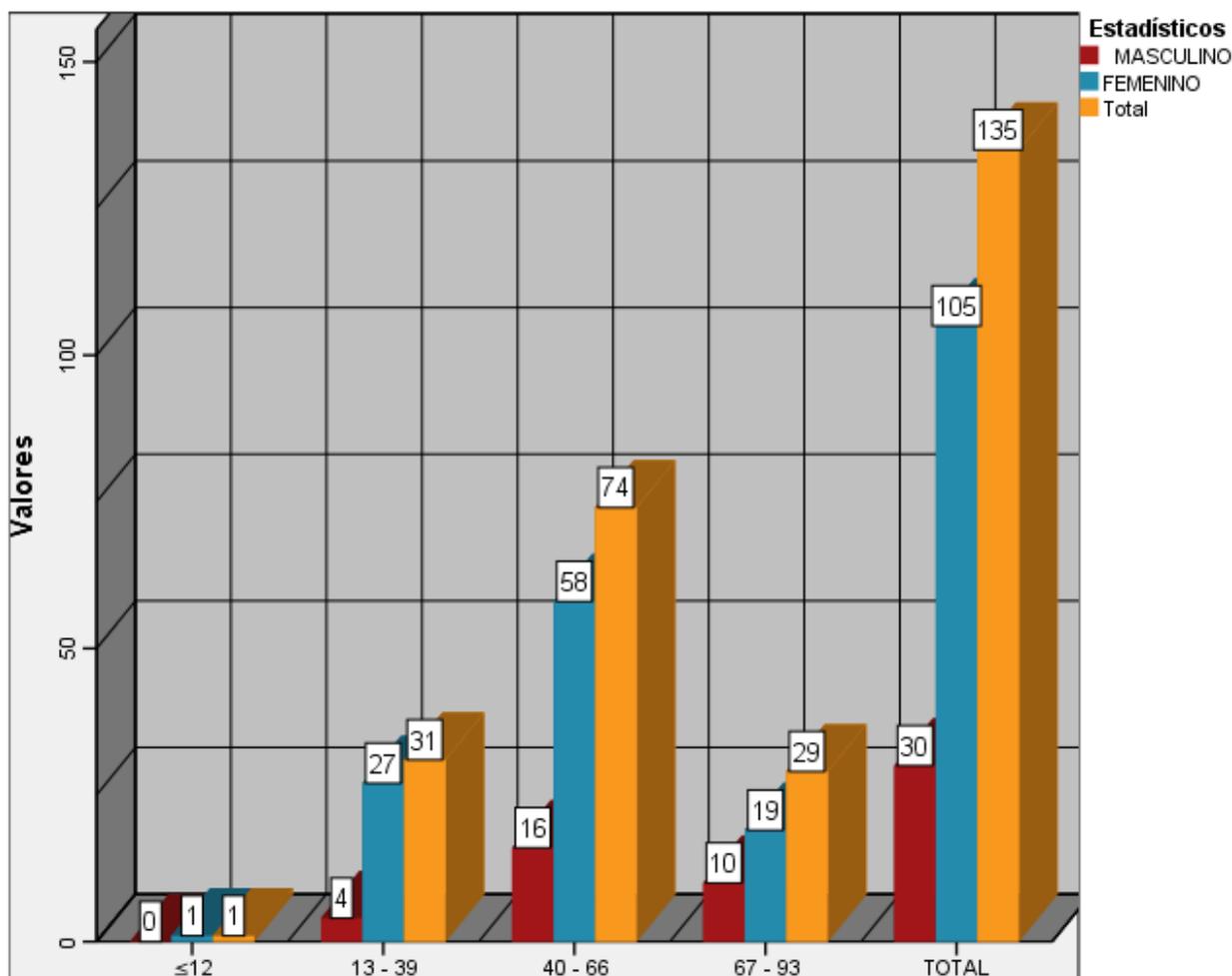
BACTERIA	GÉNERO	Grupo etario				TOTAL
		≤ 12	13 - 39	40 - 66	67 - 93	
<i>Escherichia coli</i>	MASCULINO	0	4	16	10	30
		0.0%	3.0%	11.8%	7.4%	22.2%
	FEMENINO	1	27	58	19	105
		0.7%	20.0%	43.0%	14.1%	77.8%
		TOTAL	1	31	74	29
			0.7%	23.0%	54.8%	21.5%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	MASCULINO	0	0	2	4	6
		0.0%	0.0%	13.3%	26.7%	40.0%
	FEMENINO	0	1	1	7	9
		0.0%	6.7%	6.7%	46.6%	60.0%
	Total	0	1	3	11	15
		0.0%	6.7%	20.0%	73.3%	100.0%
<i>Proteus mirabilis</i>	MASCULINO	0	0	0	2	2
		0.0%	0.0%	0.0%	33.3%	33.3%
	FEMENINO	0	1	2	1	4
		0.0%	16.7%	33.3%	16.7%	66.7%
	TOTAL	0	1	2	3	6
		0.0%	16.7%	33.3%	50.0%	100.0%
TOTAL	TOTAL	1	33	79	43	156
		0.6%	21.2%	50.6%	27.6%	100.0%

ANALISIS E INTERPRETACIÓN

Observamos que el rango de 40 – 66 años con 79 casos y un porcentaje de 50.6% muestra la prevalencia comparado con los otros rangos de edad. 18 de esos casos son del género masculino (22.8%), y del género femenino son 61 de los casos (77.2%).

GRÁFICO N° 13

PREVALENCIA DE *Escherichia coli* PRODUCTORA DE BLEE SEGÚN EL GRUPO ETARIO Y GÉNERO

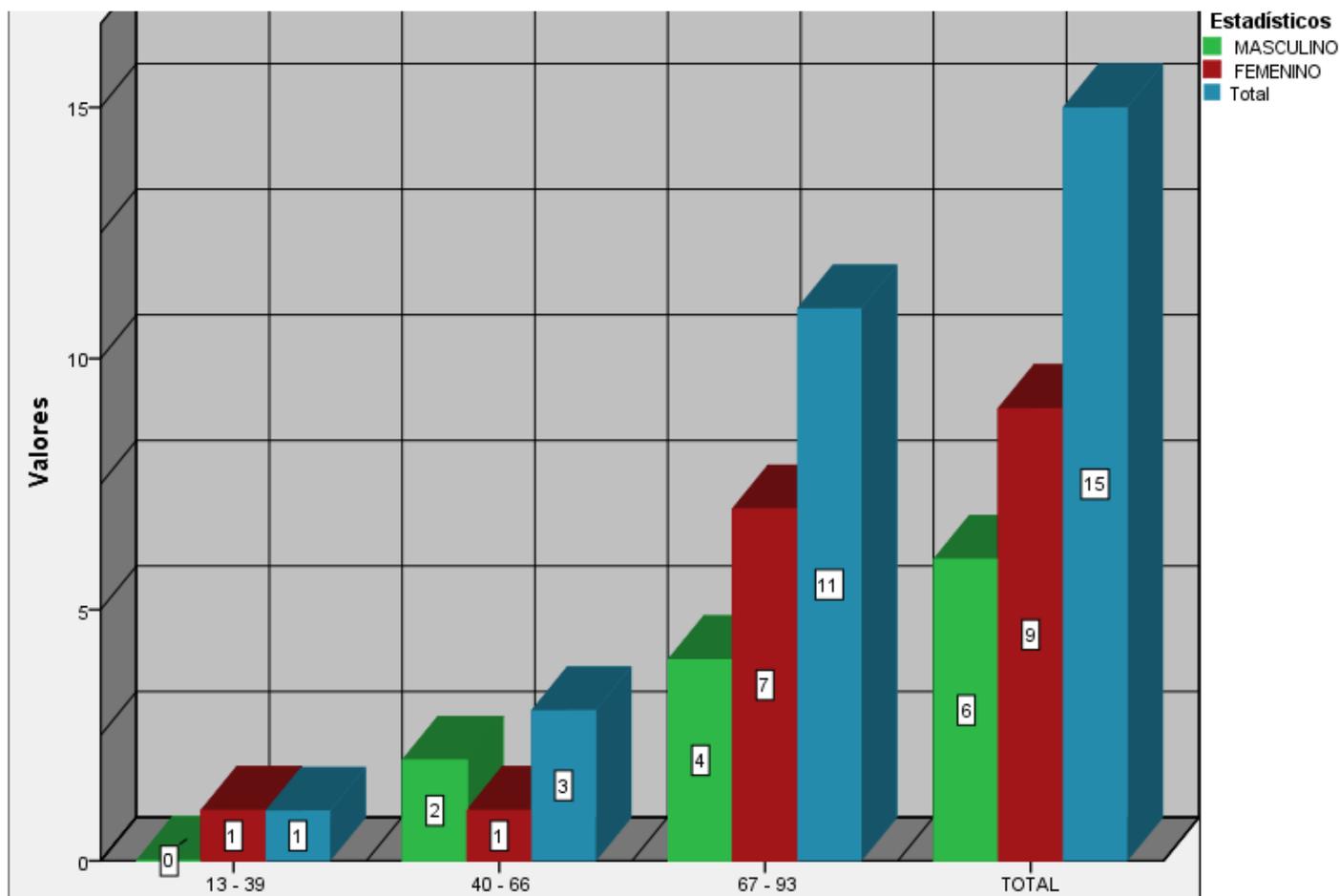


ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

La *Escherichia coli* muestra una alta prevalencia según el grupo etario entre las edades de 40 – 66 años, cuyo género que predominante es el femenino con un 43.0% (n=58) mientras que el género masculino representa un 11.8% (n=16) de dicha edad.

GRÁFICO N° 14

PREVALENCIA DE *Klebsiella pneumoniae* PRODUCTORA DE BLEE SEGÚN EL GRUPO ETARIO Y GÉNERO

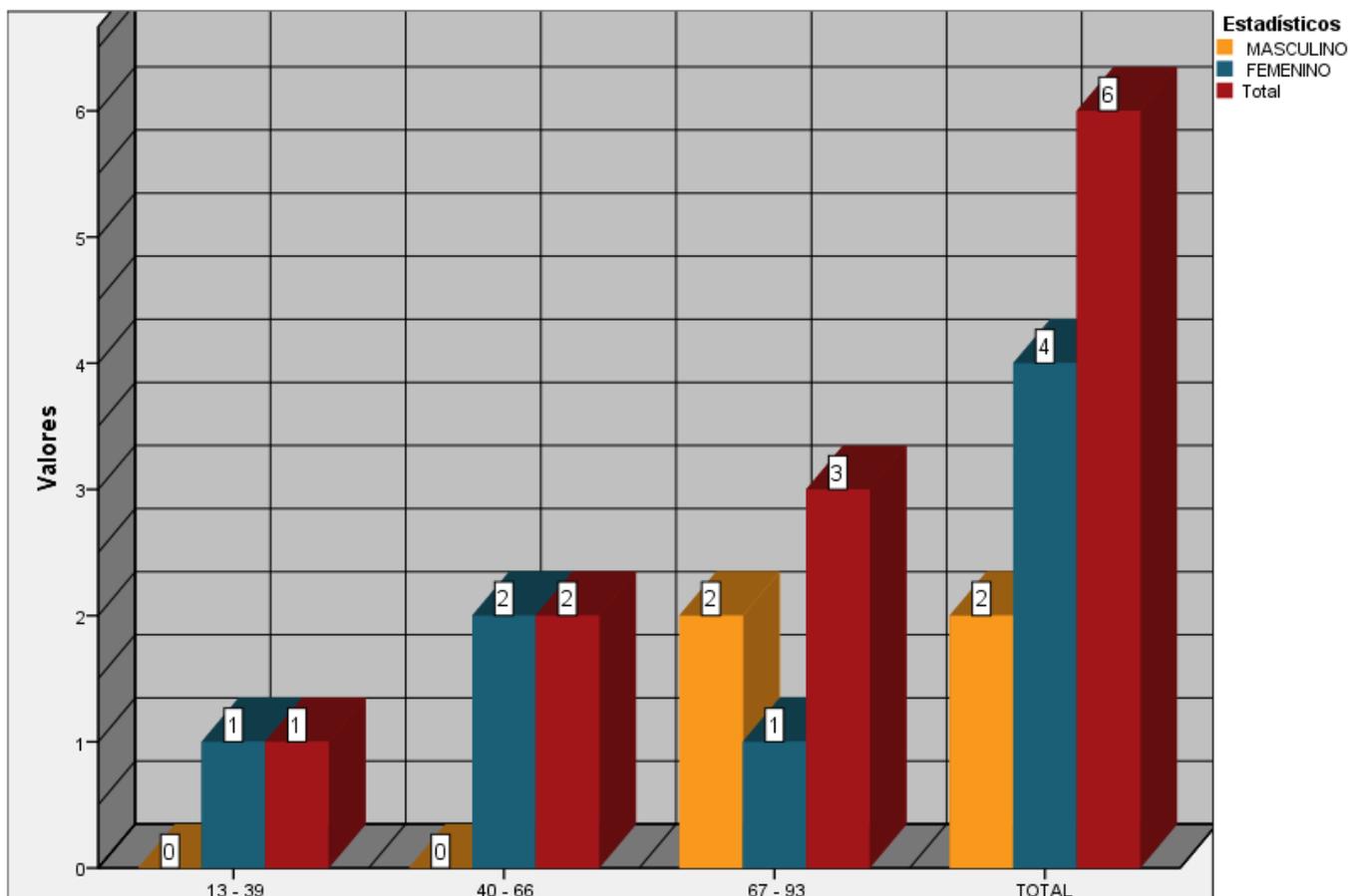


ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

En el caso de la bacteria *Klebsiella pneumoniae*, el grupo etario con mayor prevalencia se encuentra entre las edades de 67 – 93 años, que al igual que la bacteria *Escherichia coli*, el género femenino también sigue con un mayor porcentaje (46.6%) a comparación del género masculino (26.7%).

GRÁFICO N° 15

PREVAENCIA DE *Proteus mirabilis* PRODUCTORA DE BLEE SEGÚN EL GRUPO ETARIO Y GÉNERO



ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

La enterobacteria *Proteus mirabilis* muestra un porcentaje mayor en el rango de 67 – 93 años (50.0%), similitud de rango de edad que tiene con *klebsiella pneumonia*.

4.2. DISCUSIONES DE LOS RESULTADOS

En Bogotá – Colombia, según Gutiérrez en su tesis “Caracterización de Uropatógenos en un hospital de Cundinamarca periodo abril 2009 – 2010” menciona que el género femenino tiene un 85.0% de prevalencia, similar a nuestro estudio (79.4%), en cuanto al grupo etario menciona que las edades de mayor prevalencia de infección por uropatógenos es de 1 – 10 y de 71 – 80 años, sin embargo en esta investigación no se encontró prevalencia de ambos rangos de edad. Se encontró una similitud respecto a la bacteria *Escherichia coli* (78.1%) (28)

En Loja - Ecuador, Michay, demuestra que la prevalencia se encuentra elevada en la edad de 46 años en adelante con un porcentaje de 31.0% y a su vez el agente etiológico más aislado fue la *Escherichia coli*. En esta investigación hay similitud de rango de edad (40 – 66 años) con 47.8% (39)

En Ambato – Ecuador, Maroto, realizó una investigación en donde un 88.2% de infecciones hacia la gestante son causadas por la *Escherichia coli* el cual concuerda con este estudio respecto a la bacteria, *Escherichia coli* (78.1%), sin embargo en su estudio no está presente la bacteria *Klebsiella pneumoniae*, mientras que en esta investigación *Klebsiella pneumoniae* si lo está, en un 15.8%. (23)

En un estudio realizado en Madrid – España, Hernández, concluyó que la *Escherichia coli* productora de BLEE entre los aislados de urocultivos durante el año 2005 fue de 3.7%, y que además el 65.0% procedían de muestras del género femenino en un rango de edad de 80 - 90 años. Comparado con nuestro estudio la prevalencia de BLEE es mucho mayor, equivalente a un 63.2% pero en el caso del género se obtuvo un 79.4% similar a lo hallado. (34)

En Lima – Perú, Paredes, obtuvo una prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE de 21.2% (37).

Además en una investigación realizada en la ciudad de Trujillo, Llenque y Acevedo, encontraron una prevalencia para BLEE de 50% claramente la diferencia es notoria, y más aún en el presente estudio con una prevalencia de BLEE de 63.2%. (76)

Como ya se conoce, la infección urinaria es más prevalente que ocurra en mujeres que en varones, es una entidad que presenta una alta morbilidad, la cual no tiene preferencia por edad, pero que si se presenta con mayor prevalencia en la etapa de adulto mayor.

Los resultados obtenidos del presente trabajo, se relacionan con los de otros autores, en lo que respecta a la prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE y su distribución en género y grupo etario.

Sin embargo, si consideramos el hecho que las bacterias ejerzan un mecanismo de resistencia hacia ésta, se estaría reduciendo el arsenal de antibióticos, quedando como alternativas a otros betalactámicos como son el imipenem o meropenem, por ende el uso racional de los antibióticos no solo es dependiente de un tratamiento empírico, sino muchas veces en los casos extrahospitalarias, es dependiente de la persona quien está siendo medicada.

En concorde con otras literaturas, la persona posiblemente no llegue a concluir con el tratamiento una de las causas viene a ser su difícil cumplimiento terapéutico. Como otra alternativa este presente la automedicación quien sin saber ya estaría generando mecanismos de defensa contra ese antibiótico que fue tomado sin alguna prescripción médica.

4.3. CONCLUSIONES

A. De un total de 247 muestras de urocultivo, la enterobacteria *Escherichia coli* demostró ser la más prevalente con un porcentaje de 78.1% seguido de *Klebsiella pneumoniae* con 15.8% y *Proteus mirabilis* con 6.1%.

B. El género femenino demostró ser el género más prevalente con un porcentaje de 79.4% del total de los ingresos de los urocultivos que se registraron, comparado con el género masculino con un 20.6%. Sin duda este género tiene mayor predisposición a ser colonizado por enterobacterias

C. Dentro del grupo etario, el rango de edades que presentaron mayor prevalencia por enterobacterias fue el de 40 – 66 años las cuales se registraron 118 casos con un porcentaje de 47.8%.

D. La prevalencia de Betalactamasa de espectro extendido (BLEE) positivo es de un 63.2% y negativo es de 36.8%, el cual queda claro que las enterobacterias que presentan estas enzimas son más resistentes conllevando a su vez a un fallo terapéutico si es que no se llegase a tratar adecuadamente.

E. De un total de 247 registros de urocultivos, 193 casos fueron para *Escherichia coli*, 135 demostraron ser betalactamasa de espectro extendido (69.9%), sin lugar a duda esta enterobacteria es la que ocasionaría las mayores infecciones del tracto urinario, y la responsable de ocasionar resistencia a los antibióticos mediante la producción de estas enzimas.

F. El grupo etario y el género que han sido más afectados por la *Escherichia coli* productor de betalactamasa de espectro extendido fue el género femenino, cuyo rango de edad esta entre los 40 a 66 años, teniendo 58 número de casos con un porcentaje de 43.0% respecto a los otros rangos de edades.

G. Podemos concluir que de los resultados de los registros de urocultivos positivos, la *Escherichia coli* es la enterobacteria que predomina tanto en el género femenino como en el grupo etario y que adicionalmente tiene la mayor prevalencia de la enzima betalactamasa. No debemos obviar que tanto como la *Klebsiella pneumoniae* como *Proteus mirabilis*, también se han encontrado estas enzimas pero en menor número de casos.

4.4. RECOMENDACIONES

A. Elaborar un plan de vigilancia en los centros de atención primaria de salud incluyendo en clínicas particulares.

B. Mantener una vigilancia de los laboratorios clínicos hacia los pacientes los cuales presentan casos de enterobacterias con presencia de betalactamasa de espectro extendido.

C. Realizar charlas informativas a todas las personas, haciéndoles llegar los problemas que tendrían al automedicarse.

D. Es de utilidad realizar una tinción gram y a su vez un examen completo de orina antes de realizar una prescripción médica, como descarte ante una infección causada por bacterias gram positivos.

E. Crear y actualizar continuamente investigaciones sobre sensibilidad y resistencia bacteriana en la localidad, con el fin de conocer los datos reales sobre la resistencia de las enterobacterias.

F. Se debe continuar con medidas de una correcta higiene, destacando el correcto lavado de manos.

Referencias Bibliográficas

1. Puerta G A, Mateos F. Enterobacterias. *Medicine*. 2010; 10(51): p. 3426-3431.
2. Murray R P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología Médica*. 7a ed. Madrid: Elsevier España; 2014.
3. Murray R P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología Médica*. 5a ed. Madrid: Elsevier; 2005.
4. Donnenberg M. Enterobacteriaceae. En Mandell LG, Bennett J, Dolin R, editores. *Enfermedades Infecciosas*. Barcelona: Elsevier España; 2012. p. 2817-2820.
5. Jawetz , Melnick , Adelberg. *Microbiología Médica*. 25a ed. Santa Fé: Mc Graw Hill; 2011.
6. Zeno L, Piana M. Anatomía Funcional del Aparato Urinario. In Lovesio C, editores. *Infecciones Urinarias*. 1st ed. Rosario: Corpus; 2010.
7. Treguerres J, Villanúa A, Calderon A. *Anatomía y Fisiología del cuerpo humano*. 1a ed. Madrid: Mc Graw Hill; 2009.
8. Eaton D, Pooler J. *Fisiología renal de Vander*. 6a ed. Punta Santa Fé: Mc Graw Hill; 2006.
9. Rhoades R, Bell D. *Fisiología Médica*. 4a ed.: wolters kluwer.
10. Rojas N, Chávez E, García F. *Bacteriología Diagnóstica*. 2006.
11. Bristol Myers Squidd.Salazar R. Programa uso racional de los antibióticos. Ecuador:edifarm;2008.
12. Nader O. Enterobacterias II. En Basualdo J, Coto C, Torres RD. *Microbiología Biomèdica*. Buenos aires: Atlante; 2006. p. 328-329.
13. Guitierrez S D, Pérez P, Ruíz E. Formas Clínicas de infecciones por eterobacterias. *Rev Clin Esp*. 2014; 11(55): p. 3283-3289.
14. Díaz E A. De la bacteriuria asintomática a la infección de las vía urinarias: ¿tratarlas o no hacerlo? *Univ. Méd. Bogotá*. 2008; 49(2): p. 209 - 210.
15. Wurfgaft k A. Infecciones del tracto urinario. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2010; 21(4): p. 629 - 630.

16. Spicer J. Infecciones del tracto urinario. En Microbiología Clínica y enfermedades infecciosas. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 174-175.
17. Ventura F P, Samper P. Infección urinaria en el recién nacido. Asoc. esp. pediatr. 2008;(53): p. 512 - 518.
18. Pérez T H. Infección de vías urinarias recurrentes en una población urbana escolar. [Tesis]. Querétaro: Universidad Autónoma de Querétaro.Facultad de Medicina.Especialidad en Medicina Familiar; 2012.
19. Álamo S C. Infección del tracto urinario en niños. Pediatr. 2000; 3(1): p. 14-21.
20. Hernández M R, Daza A, Marín J. Infección urinaria en el niño. Asoc esp pediatr. 2008; 5: p. 53 - 55.
21. Rondón M, Orence O, Rondón A. Infección del tracto urinario. 7a ed. Mérida: Codepre; 2007.
22. Orrego C, Henao C, Jaiberth C. Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y susceptibilidad antimicrobiana. Acta Med Colomb. 2014; 39(4): p. 352 - 353.
23. Maroto LI G. Etiología y resistencia bacteriana en infección de vías urinarias en pacientes embarazadas atendidas en el servicio de hospitalización de ginecología y obstetricia del Hospital provincial General Puyo durante el periodo de marzo - agosto del 2012. [Tesis].Ambato: Universidad Técnica de Ambato.Facultad de Ciencias de la Salud;2013.
24. Calenzani F. Resistencia antibiótica de Escherichia coli en muestras aisladas de pacientes con infección del tracto urinario, durante las gestones 2006 - 2007. [Tesis]. La Paz: Universidad Mayor de San Andrés.Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica;2008.
25. Martínez D C, Cambroner A, Senovilla L. Fisiopatología de la infección urinaria. Clin Urol Complut. 1997; 5: p. 51 - 52.
26. Gonzles E, Vivaldi E. Fisiopatología de la infección urinaria. Rev Chil Pediatr. 1973; 44(6).
27. Fernandez M. Estudio sobre la recogida de muestra y urocultivo en mujeres, para diagnóstico de la infección urinaria. [Tesis Doctoral].Granada:Universidad de Granada.Departamento de microbiología;2004.

28. Gutierrez T D. Caracterización de uropatógenos en un hospital de Cundinamarca periodo abril 2009 - abril 2010. [Tesis].Bogotá:Universidad Nacional de Colombia,Facultad de Ciencias;2011.
29. Castro Z D, Rodríguez B H. Agente etiológico mas frecuente en infección urinaria recurrente en embarazadas del tercer trimestre, ingresadas en el área de gineco-obstetra, Hospital Dr. Rafael Rodríguez Zambrano en el periodo de marzo a diciembre del 2012. [Tesis]. Manabí: Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí.Facultad de Medicina;2013.
30. Brito C M, Álvarez D, Mena R. Comportamiento de la infección del tracto urinario en pacientes del hospital Héroes de Baire 2006. Rev Cubana Med. 2010; 9(1): p. 49-59.
31. Morfín O R, Rodríguez E. Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido: su importancia como patógenos nosocomiales. Enf Infec y Microbiol. 1999; 19(3): p. 116-132.
32. Casellas M J. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. Rev Panam Salud Publica. 2011; 30(6): p. 519-528.
33. García H A, García E, Hernández A, Ruíz J, Yague G, Herrero J, et al. Bacteriemias por Escherichia coli productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quimioter. 2011; 24(2): p. 57-66.
34. Hernández E. Escheria coli productores de Blee aislados de urocultivo: implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. [Tesis Doctoral].Madrid: Univeridad Complutense de Madrid. Facultad de Medicina;2010.
35. Yague A, Cebrián A, Rodríguez J, Gonzalo N, Royo G, Campillos P, et al. Cepas de Escherichia coli productoras de betalactamasas de espectro extendido: origen, características e incidencia en el sur de la provincia de Alicante en el periodo de 1999 - 2003. Enferm Infec Microbiol Clin. 2005; 23(2): p. 76-79.
36. Nastro M, Montoto L, Saposnik E, García S, Barberis C, Vay C, et al. Resistencia a cefalosporinas de espectro extendido en enterobacterias sin AmpC inducible, evaluación de los nuevos puntos de corte. Rev Argent Microbiol. 2012; 44: p. 30-35.

37. Paredes G R. Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (blee) en la clínica Godd Hope durante el periodo de marzo - agosto del 2012. [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor De San Marcos. Facultad de Ciencias Biológicas;2013.
38. Duran E. Determinación del porcentaje incidente de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en muestras laboratoriales ensayadas por el método Kirby bauer. [Tesis]. La Paz: Universidad Mayor De San Andrés.Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímica;2005.
39. Michay A. Determinación de la susceptibilidad antibiótica de Escherichia coli en urocultivos realizados en el hospital regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja, periodo enero - junio del 2012. [Tesis]. Loja: Universidad Nacional de Loja.Área de Salud Humana;2012.
40. Requena I, Pace C, Torres P, Padrón A. Resistencia antibióticas de bacteriascausantes de infección del tracto urinario. Rev Biomed. 2007; 19(2).
41. Escalante J, Slme A, Díaz C. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes con infección intrahospitalaria por bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido. Rev Peru Epidemiol. 2013; 17(1).
42. Levinson W. Microbiología e inmunología médicas. 8a ed. Madrid: Mc Graw -hill-Interamericana; 2004.
43. Organization World Health. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2001. Program.
44. Fernandez F, Lópe J, Ponce L. Resistencia Bacteriana. Rev Cubana Med Mil. 2003; 32(1).
45. Figueiredo M. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. [Tesis]. Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia.Facultade de Clencias e Tecnologia da Saúde;2013.
46. Pérez C H, Robles A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. Rev Med MD. 2013; 4(3): p. 186-191.
47. Gamazo C, Sánchez S, Camacho A. Resistencia Antibiótica Barcelona: Elsevier España; 2013.
48. Quizhpe A, Encalada L, Sacoto A, Andrade D, Muñoz G. Uso apropiado de antibióticos y resistencia bacteriana. 2014.

49. Opal MS, Pop A. Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana en las bacterias. En Mandell L. G, Bennett J, Dolin R. Enfermedades Infecciosas. 7a ed. Barcelona: Elsevier España; 2012. p. 283-291.
50. Cabrera R. Epidemiología y caracterización molecular de los mecanismos de resistencia a diversos agentes antimicrobianos en aislamientos clínicos de *Salmonella* spp. [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad de Barcelona. Facultad de Medicina; 2008.
51. Baires A. Resistencia Antibiótica. En Espinosa M. Farmacología y Terapéutica en Odontología.: Panamericana; 2012. p. 160-161.
52. Tortora G, Funke B, Case C. Genética Bacteriana. En Introducción a la Microbiología. Madrid: Panamericana; 2007. p. 242-247.
53. Granados R, Villaverde C. Genética Bacteriana. En Granados R, Villaverde C. Microbiología. Madrid: Paraninfo; 2003. p. 20-21.
54. Abarca G, Herrera M. Betalactamasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. Rev. méd. Hosp. Nac. Niños. 2001; 36(1).
55. Echeverri T L, Atehortúa S, Restrepo J. *Klebsiella pneumoniae* y betalactamasas. Un problema creciente. Medicina UPB. 2009; 28(2): p. 135-141.
56. Asociación Española de Biopatología Médica. Betalactamasa de espectro extendido. Importancia clínica. 2007. Curso de Formación Continua.
57. Barcelona L, Marín M, Stambouljian D. Betalactámicos con inhibidores de betalactamasas amoxicilina-sulbactam. Medicina (Buenos Aires). 2008; 68(1): p. 65-74.
58. Morejón M. Betalactamasas de espectro extendido. Rev Cubana Med. 2013; 52(4): p. 272-280.
59. Arias G. Características clínicas y frecuencia de betalactamasas de espectro extendido en aislamiento de enterobacterias causantes de IUV de origen comunitarios en pacientes adultos de siete hospitales pertenecientes a la red Grebo 2009-2010. 2011. Postgrado en Infectología.
60. Diestra K. Caracterización del entorno genético de genes *Bla_{blee}* y plásmidos asociados en cepas circulantes de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en España. [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona. Facultad de Biociencias; 2010.

61. León R L. Multirresistencia anmicrobina en cepas de Escherichia coli productoras de betalactamasas de espectro extendido (Blee) aislados en urocultivos del Hospital Regional "MANUEL NUÑEZ BUTRÓN" Puno - 2012. [Tesis]. Puno: Universidad Nacional del Altiplano.Facultad de ciencias biológicas.Escuela profesional de biología;2012.
62. Bush K, Jacoby G. Update funtional Classification of betalactamase. Antimicrob Agents Chemotther. 2010; 54(3).
63. Garçao T. Análisis fenotípico, genómico y bioinformático de los elementos genéticos asociados a resistencia a antibióticos y biocidas en enterobacterias. [Tesis Doctoral]. Madrid: Univeridad Complutense de Madrid.Facultad de Farmacia;2014.
64. Sridhar R. Extended Spectrum β -Lactamases: Critical Tools of Bacterial Resistance. [Online].; 2012 [citado 2016 Noviembre]. Disponible en: <http://www.microrao.com/applied.htm>.
65. Babic M, Hujer A, Bonomo R. What's new in antibiotic resistance? Focus on beta-lactamases. Drug Resistance updates. 2006; 9: p. 142-156.
66. Radice M. Mecanismo de resistencia a las drogas antibacterianas. Curso de Microbiologia clinica antimicrobianos.
67. Solórzano A. Betalactamasas de espectro extendido en nuestro medio: aportaciones científicas. [Tesis Doctoral]. Granada: Universidad de Granada. Facultad de Medicina;2004.
68. Álvarez D. Identificación de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias.Revista Habanera de Ciencias Médicas. [Online].; 2010 [citado 2016 Octubre]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180418874011>.
69. García Tello A. Betalactamasas de espectro extendido en las infecciones del tracto urinario causadas por enterobacterias: aproximación a su conocimiento y pautas de actuación. Actas Urol. Esp. 2014.
70. Martín S, Martín T, Liso J. Tratamiento de las infecciones producidas por betalactamsas de espectro extendido. Formación Continuada para Farmaceúticos.
71. Sibhghatulla S, Jamale F, Shazi S, Mohd S, Rizvi D. Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. Saudi Journal of Biological Scienses. 2015; 22: p. 91-101.

72. Kocsis B, Szabó D. Antibiotic resistance mechanisms in Enterobacteriaceae. *Soudi Journal of biological Sciences*. 2013;: p. 251-257.
73. Petri W. Penicilinas, Cefalosporinas y otros betalactámicos. En Hilal D R, Brunton L, editores. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 11a ed. Ciudad de México: Mc Graw Hill; 2007. p. 1127-1128.
74. Suárez E, Suárez F, Suárez S. *Manual de Farmacología Médica*. 1a ed. Rosario: Corpus; 2006.
75. Gonzáles M, Lopera W, Arango Á. *Manual de Terapéutica*. 2014..
76. LLenque D L, Acevedo H Y. Betalactamasas en cultivo de *Escherichia coli* aislados de urocultivos, coprocultivos y de alimentos de la ciudad de trujillo 2011. *Sciéndo*. 2012; 15(2): p. 1-12.
77. Suárez C, Gudiol F. Antibióticos Betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(2).
78. López F, Díaz C. Antibióticos Betalactámicos I. *Medicine*. 2006; 9(51).
79. Marín M, Gudiol F. Antibióticos Betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003; 21(1).
80. Instituto Nacional de Salud. *Manual de procedimientos para la obtención de muestras para el diagnóstico bacteriológico en infecciones intrahospitalarias*. 2002. Ministerio de Salud.
81. Picazo J J. *Infección urinaria*. 2002. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
82. Koneman E. *Diagnóstico Microbiológico*. 6a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008.
83. Picazo J J. *Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos*. 2000. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
84. *Protocolo de Trabajo Red Whonet Argentina*. 2014. XV Taller Whonet Argentina.
85. Pasterán F, Galas M. *Manual de Procedimientos Sensibilidad a los antimicrobianos en Salmonella, Shiguella y E. coli*. 2008. Centro Regional de Referencia WHO-Global Salm Surv para América del Sur.

86. Calvo J, Canton R, Fernández F, Mirelis B, Navarro F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. 2011. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
87. Agudo CT. Pruebas de sensibilidad y resistencia bacteriana. Vigilancia, prevención y control de infecciones asociadas a servicios de salud.
88. CLSI MS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty second informational supplement. Clinical and laboratory standards institute. 2012; 31(3).
89. Oteo J, Aracil M. Caracterización de mecanismos de resistencia por biología molecular: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33: p. 27-33.

ANEXOS

ANEXO Nº 1

Cepas referenciales para el control de calidad de los discos de sensibilidad

CEPA	FACTORES A EVALUAR
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	• Calidad de la prueba de sensibilidad
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	• Concentración de cationes pH • Frente a la presencia de doble halo alrededor del disco de imipenem cambiar el lote de Mueller Hinton
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	• Calidad de la prueba de sensibilidad
<i>Escherichia coli</i> 35218	• Calidad de la prueba de sensibilidad de los discos que contengan la combinación de Betalactámicos–inhibidores de beta-lactamasas (Clavulanato, Sulbactam o Tazobactam).
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	• Detección de altos niveles de inhibidores de trimetoprim y sulfonamidas en el medio Mueller Hinton (timidina) • Control de los discos de alta carga de aminoglucósidos.

Límites aceptables de los diámetros para el halo de inhibición para control de calidad

ANTIMICROBIANO	CONTENIDO DEL DISCO	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Escherichia coli</i> ATCC 5218
Amikacina	30 mg	19-26	20-26	18-26	-
Amoxicilina/Ácido clavulánico	20/10 mg	19-25	28-36	-	18-22
Ampicilina	10 mg	16-22	27-35	-	-
Ampicilina/sulbactam	10/10 mg	20-24	29-37	-	13-19
Azitromicina	15 mg	-	21-26	-	-
Aztreonam	30 mg	28-36	-	23-29	-
Cefaclor	30 mg	23-27	27-31	-	-
Cefalotina	30 mg	15-21	29-37	-	-
Cefazolina	30 mg	23-29	29-35	-	-
Cefepime	30 mg	29-35	23-29	24-30	-
Cefixima	5 mg	23-27	-	-	-
Cefoperazona	75 mg	28-34	24-33	23-29	-
Cefotaxima	30 mg	29-35	25-31	18-22	-
Cefoxitina	30 mg	23-29	23-29	-	-
Ceftazidima	30 mg	25-32	16-20	22-29	-
Ceftriaxona	30 mg	29-35	22-28	17-23	-
Cefuroxima	30 mg	20-26	27-35	-	-
Cloranfenicol	30 mg	21-27	19-26	-	-
Ciprofloxacina	5 mg	30-40	22-30	25-33	-
Clindamicina	2 mg	-	24-30	-	-
Doxiciclina	30 mg	18-24	23-29	-	-
Eritromicina	15 mg	-	22-30	-	-
Esparfloxacina	5 mg	30-38	27-33	21-29	-
Estreptomina	10 mg	12-20	14-22	-	-
Estreptomina	300 mg	-	-	-	-
Gentamicina Q	10 mg	19-26	19-27	16-21	-
Gentamicina	120 mg	-	-	-	-
Imipenem	10 mg	26-32	-	20-28	-
Kanamicina	30 mg	17-25	19-26	-	-
Levofloxacina	5 mg	29-37	25-30	19-26	-
Meropenem	10 mg	28-34	29-37	27-33	-
Acido Nalidixico	30 mg	22-28	-	-	-
Nitrofurantoina	300 mg	20-25	18-22	-	-
Norfloxacina	10 mg	28-35	17-28	22-29	-

Instituto Nacional de Salud. Manual de procedimientos para la obtención de muestras para el diagnóstico bacteriológico en infecciones intrahospitalarias. 2002. Ministerio de Salud.

ANEXO Nº 2

CONTROL DE CALIDAD EXTERNO ENVIADO A LA UPCH



**UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA**
FACULTAD DE MEDICINA

Facultad de Medicina Alberto Hurtado
Unidad de Servicios de Gestión de la Calidad en Laboratorios Clínicos
Programa de Evaluación Externa de la Calidad
Subprograma de Bacteriología
Informe de Resultados
JULIO 2015

RONDA DE ENVIO: 90
Lote: BC90-07-15

CÓDIGO DE LABORATORIO: L0258

MATERIAL ENVIADO POR EL PEEC

PARÁMETROS EVALUADOS

COLORACION GRAM Y MORFOLOGIA	Cocos Gram positivos
IDENTIFICACION BACTERIANA	Género : Enterococcus Especie : <i>faecalis</i>
ANTIBIOGRAMA	Se colocará CORRECTO para el caso presentado.

RESULTADOS ENVIADOS POR EL LABORATORIO PARTICIPANTE

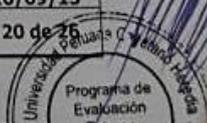
PUNTUACION

COLORACION GRAM Y MORFOLOGIA	Cocos Gram positivos	2.0												
IDENTIFICACION BACTERIANA	Género : Enterococcus Especie : <i>faecalis</i>	2.0												
ANTIBIOGRAMA	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Antibióticos</th> <th style="width: 50%;">Interpretación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Ciprofloxacina</td> <td style="text-align: center;">S</td> </tr> <tr> <td>2. Ampicilina</td> <td style="text-align: center;">S</td> </tr> <tr> <td>3. Linezolid</td> <td style="text-align: center;">S</td> </tr> <tr> <td>4. Tetraciclina</td> <td style="text-align: center;">S</td> </tr> <tr> <td>5. Vancomicina</td> <td style="text-align: center;">S</td> </tr> </tbody> </table>	Antibióticos	Interpretación	1. Ciprofloxacina	S	2. Ampicilina	S	3. Linezolid	S	4. Tetraciclina	S	5. Vancomicina	S	4.0
	Antibióticos	Interpretación												
	1. Ciprofloxacina	S												
	2. Ampicilina	S												
	3. Linezolid	S												
	4. Tetraciclina	S												
5. Vancomicina	S													

Puntaje TOTAL obtenido por el Laboratorio	8.0 puntos
Puntaje Máximo según Criterios de Evaluación:	8.0 Puntos

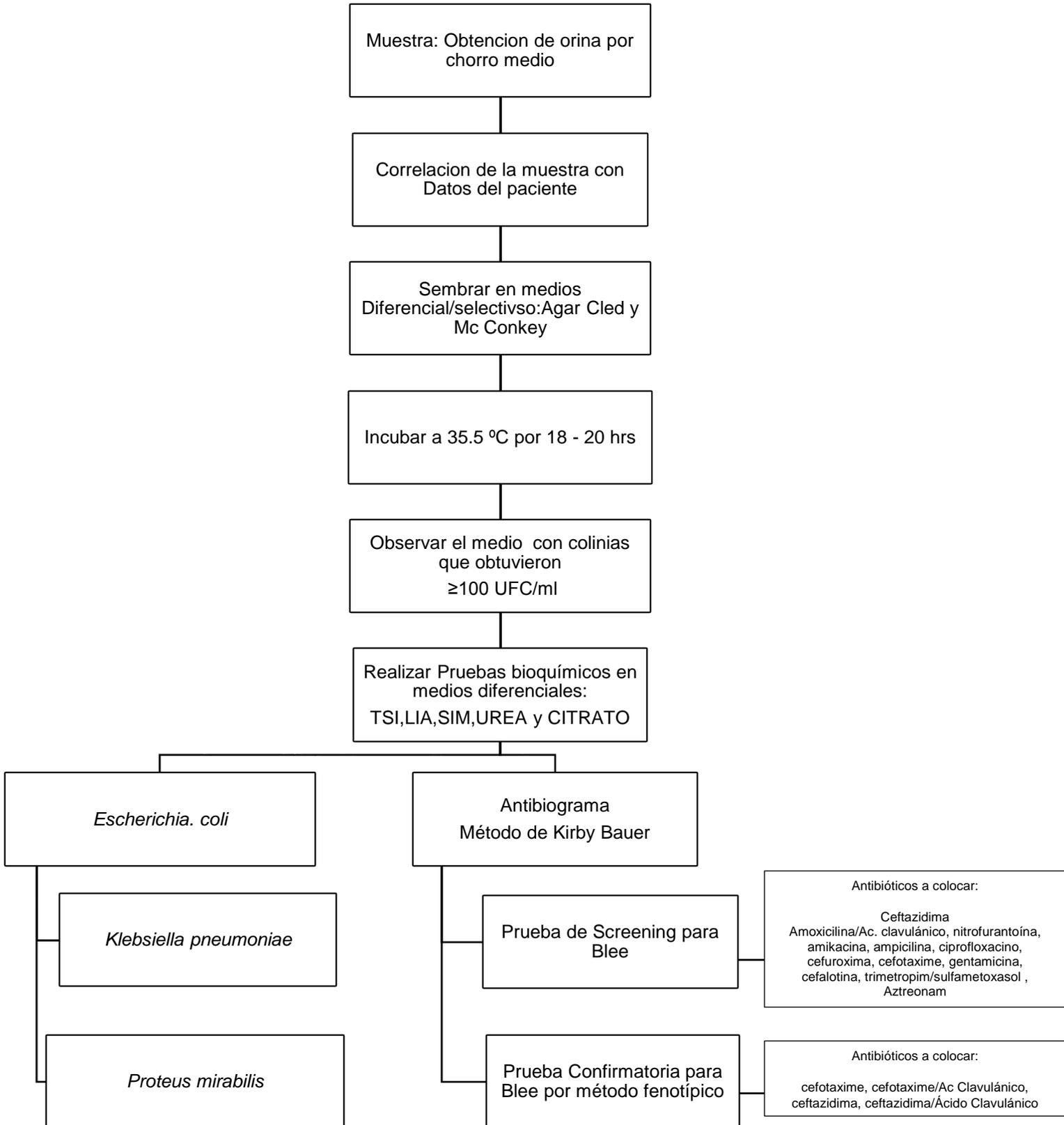
PROGRAMA DE EVALUACION EXTERNA DE LA CALIDAD
Ficha de Registro de Resultados por analito del Instructivo Subprograma de Bacteriología

Elaboró : SCT	Revisó : EAMR JHTO	Autorizó : EAMR	CODIGO: FR-R-SPBC	Versión: 01 Fecha 10/09/15 Página 20 de 26
---------------	-----------------------	-----------------	-------------------	--



ANEXO Nº 3

FLUJOGRAMA DE AISLAMIENTO, IDENTIFICACIÓN, DETECCIÓN Y CONFIRMACIÓN DE BLEE EN ENTEROBACTERIAS AISLADAS EN MUESTRAS DE UROCULTIVOS



ANEXO N° 4

FICHA CLÍNICA

DATOS PERSONALES

Nombres y Apellidos:..... N° de mx:.....
Edad:.....
Género:.....
Método empleado en la recolección de la muestra:.....

II. ANALISIS DE LABORATORIO

Cultivo:.....
Germen aislado:.....
Recuento de colonias:..... UFC/ml

ANTIBIOGRAMA

Screening para BLEE

Antibiótico	Sensible	Intermedio	Resistente	BLEE
Ampicilina				
Cefalotina				
Amoxicilina/Ac. Clavulánico				
Ceftazidima				
Cefuroxima				
Ciprofloxacino				
Trimetropim/Sulfametoxazol				
Amikacina				
Aztreonam				
Nitrofurantoina				
Gentamicina				

Confirmatorio para BLEE

Antibiótico	Sensible	Resistente	Confirmación BLEE
Ceftazidima			
Ceftazidima/ Ac. Clavulánico			
cefotaxime			
Cefotaxime/ Ac. Clavulánico			

ANEXO Nº 5

PRUEBA DEL CHI CUADRADO ENTRE GÉNERO Y ENTEROBACTERIAS

Pruebas de chi-cuadrado				
GÉNERO		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
MASCULINO	Chi-cuadrado de Pearson	3,530 ^b	2	0.171
	Razón de verosimilitudes	3.060	2	0.217
	N de casos válidos	51		
FEMENINO	Chi-cuadrado de Pearson	17,952 ^c	2	0.000
	Razón de verosimilitudes	17.753	2	0.000
	N de casos válidos	196		
TOTAL	Chi-cuadrado de Pearson	17,504 ^a	2	0.000
	Razón de verosimilitudes	16.983	2	.000
	N de casos válidos	247		

ANEXO Nº 6

PRUEBA DE CHI CUADRADO ENTRE ENTEROBACTERIAS Y EL GRUPO ETARIO

Pruebas de chi-cuadrado			
GRUPO ETARIO	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	13,122 ^a	6	0.041
Razón de verosimilitudes	13.385	6	0.037
N de casos válidos	247		

FIGURAS

FIGURA Nº 1

LOCALIZACIONES DE INFECCION POR LAS ENTEROBACTERIAS MÁS FRECUENTES. ENUMERADAS POR ORDEN DE PREVALENCIA

Localización	Enterobacterias más frecuentes
Sistema nervioso central	<i>Escherichia</i>
Tracto respiratorio inferior	<i>Klebsiella, Enterobacter, Escherichia</i>
Torrente sanguíneo	<i>Escherichia, Klebsiella, Enterobacter</i>
Tracto digestivo	<i>Salmonella, Shigella, Escherichia, Yersinia</i>
Tracto urinario	<i>Escherichia, Proteus, Klebsiella, Morganella</i>

Puerta G A, Mateos F. Enterobacterias. Medicine. 2010; 10(51): p. 3426-3431

FIGURA Nº 2

TIPOS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO. MODIFICADA DE CANTON ET AL.

BLEE	β-lactamasa relacionada	País de origen	Especies en las que se detectaron inicialmente
TEM	TEM-1, TEM-2	Francia (1985)	<i>Enterobacteriaceae</i>
SHV	SHV-1/LEN	Alemania(1983)	<i>Enterobacteriaceae</i>
CTX-M	KLUA <i>Kluyvera</i>	Varios	<i>E. coli, Salmonella spp.</i>
OXA	OXA-10	Turquia / Francia	<i>P. aeruginosa</i>
PER		Francia(1991)	<i>P. aeruginosa</i>
VEB	PER	Vietnam/Tailandia	<i>E. coli</i>
TLA	CME-1	Méjico (1991)	<i>E. coli</i>
GES-1	<i>Y. enterocolitica</i>	Guayana/Sudáfrica	<i>K. pneumoniae P.aeruginosa</i>
BES	Amp A	Brasil(1996)	<i>S. marcescens</i>
SFO	<i>S. fonticola</i>	Japón(1988)	<i>E. cloacae</i>
IBC	<i>Y. enterocolitica</i>	Grecia (1999)	<i>E. cloacae</i>
BEL	GES-1	Bélgica(2004)	<i>P. aeruginosa</i>

García A, García E, Hernández A, Ruíz J, Yague G, Herrero J, et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (Blee): significación clínica y perspectivas actuales. Revista española de quimioterapia. 2011

FIGURA Nº 3

RESISTENCIA INTRÍNSECA DE ALGUNAS BACTERIAS EN LA PRESENCIA DE CIERTOS ANTIBIÓTICOS

Microorganismo	Antibiótico	Mecanismo de resistência intrínseco
Bactérias estritamente anaeróbias	Aminoglicosídeos	Incapacidade de atravessar a membrana interna, que se caracteriza por um processo dependente de oxigénio. A resistência ocorre, pois estas bactérias carecem do transporte adequado à entrada do antibiótico. As bactérias aeróbias facultativas só apresentam resistência quando crescem em condições de anaeróbiose (Fluit, Visser, & Schmitz, 2001)
Gram positivos	Aztreonam	Baixo número de PBPs onde se dá a ligação do antibiótico
Gram positivos (<i>Lactobacilli sp.</i> e <i>Leuconostoc sp.</i>)	Vancomicina	Redução do alvo na parede celular impedindo a entrada do antibiótico
<i>Klebsiella sp.</i>	Ampicilina	Deve-se à produção de β-lactamases, que inactivam o antibiótico
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Imipenem	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sulfonamida, trimetoprim, tetraciclina e cloranfenicol	Diminuição da entrada do antibiótico, levando a concentrações intracelulares muito baixas
	Macrólitos	A membrana externa destas bactérias apresenta uma baixa permeabilidade a substâncias hidrofóbicas (Pérez, 2012)
<i>Mycoplasma sp.</i>	β-lactâmicos	Ausência de parede celular, onde actua o antibiótico (Pérez, 2012)
Enterococos	Aminoglicosídeos	Diminuição do metabolismo oxidativo para que ocorra a entrada do antibiótico
	Todas cefalosporinas	Decréscimo de PBPs e a produção de β-lactamases. (Rice & Bonomo, 2005)
Bacilos Gram negativos	MLS _B	Diminuição da permeabilidade na membrana externa aos compostos hidrofóbicos (Fluit, Visser, & Schmitz, 2001)

Figueiredo M. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. [Tesis]. Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Saúde; 2013.

FIGURA N° 4

LOS OCHO PRINCIPALES MECANISMOS DE RESISTENCIA POR CLASE ANTIMICROBIANA

Mecanismo	β -lactamasa	Aminoglucósido	Cloranfenicol	Macrólido	Sulfamida	Tetraciclina	Trimetoprima	Quinolona	Glucopéptido	Lincosamida, estreptogramina	Rifampicina
Alteración enzimática	+++	+++	+++	+ (GN)	-	-	-	+	-	-	-
Disminución de la permeabilidad	+ (GN)	+ (GN)	+ (GN)	++ (GN)	-	+ (GN)	+ (GN)	+ (GN)	++ (GN)	+ (GN)	-
Bomba de expulsión	+	+	+	++	-	+++	-	+	-	-	-
Alteración del lugar diana	++	++	-	+++	++	+ (<i>H. pylori</i>)	+++	+++	+++	+++	+++
Protección del lugar diana	-	-	-	-	-	++	-	+	-	-	-
Sobreproducción de diana	-	-	-	-	++	-	++	-	+	-	-
Evitación del proceso de inhibición	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
Unión al antibiótico	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-	-

+++ , mecanismo muy frecuente; ++, frecuente; +, menos frecuente; -, ausente; GN, gramnegativo; *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.

Opal MS, Pop A. Mecanismos moleculares de resistencia antimicrobiana en las bacterias. En Mandell L. G, Bennett J, Dolin R. Enfermedades Infecciosas. 7a ed. Barcelona: Elsevier España; 2012. p. 283-291.

FIGURA Nº 5
CLASIFICACIÓN DE LAS BETALACTAMASAS

Grupo Bush-Jacoby (2009)	Clase molecular (subclase)	Substratos preferidos	Inhibidos por:		Principales Características	Enzimas representativas
			AC ¹	EDTA		
1	C	Cefalosporinas	No	No	Mejor hidrólisis de cefalosporinas que de benzilpenicilina	AmpC, P99, ACT-1, CYM-2, FOX-1, MIR-1.
1e	C	Cefalosporinas	No	No	Hidrólisis incrementada hacia cefatazidima y otros oximino-beta-lactámicos	GC1, CMY-37
2a	A	Penicilinas	Sí	No	Mejor hidrólisis de benzilpenicilina que de cefalosporinas	PC1
2b	A	Penicilinas, cefalosporinas	Sí	No	Hidrólisis similar de benzilpenicilinas y de cefalosporinas	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos	Sí	No	Hidrólisis incrementada hacia cefatazidima y otros oximino-beta-lactámicos (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepime)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	Penicilinas	No	No	Resistencia a ácido clavulánico, sulfabactam y tazobactam	TEM-30, SHV-10
2ber	A	Cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos	No	No	Hidrólisis incrementada hacia oximino-beta-lactámicos combinados con resistencia a AC, sulfabactam y tazobactam	TEM-50
2c	A	Carbenicilinas	Sí	No	Hidrólisis incrementada de la carbenicilina	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Carbenicilinas, cefepime	Sí	No	Hidrólisis incrementada de la carbenicilina, cefepime y cefiprome	RTG-4
2d	D	Cloxacilina	Variable	No	Hidrólisis incrementada de la cloxacilina o de la oxacilina	OXA-1, OXA-10
2de	D	Cefalosporinas de espectro extendido	Variable	No	Hidrólisis de cloxacilina o oxacilina y oximino-beta-lactámicos	OXA-11, OXA-15
2df	D	Carbapenems	Variable	No	Hidrólisis de cloxacilina o oxacilina y carbapenems	OXA-23, OXA-48
2e	A	Cefalosporinas de espectro extendido	Sí	No	Hidrólisis de cefalosporinas. Inhibido por ácido clavulánico pero no por aztreonam	CepA
2f	A	Carbapenems	Variable	No	Hidrólisis incrementada de carbapenems, oximino-beta-lactámicos, cefamicinas	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B (B1)	Carbapenems	No	Sí	Hidrólisis de espectro extendido incluyendo carbapenems pero no monobactams	IMP-1, VIM-1, CrA, IND-1
	B (B3)					L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	B (B2)	Carbapenems	No	Sí	Hidrólisis preferente de carbapenems	CphA, Sfh-1

Mosquito S, Ruiz J, Bauer J, Ochoa T. Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociadas a diarreas. Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública. 2011

FIGURA N° 6
CLASIFICACIÓN DE LOS BETALACTÁMICOS

Grupo-subgrupo	Fármaco
Penicilinas	
Bencilpenicilinas	Bencilpenicilina (penicilina G) Fenoximetilpenicilina (penicilina V)
Isoxazolipenicilinas	Cloxacilina
Aminopenicilinas	Amoxicilina Ampicilina Bacampicilina Metampicilina Pivampicilina
Amidinopenicilinas	Pivmecilinam
Carboxipenicilinas	Ticarcilina
Ureidopenicilinas	Mezlocilina Piperacilina
Inhibidores de betalactamasas	
Ácido clavulánico	Amoxicilina + ácido clavulánico
Sulbactam	Ampicilina + sulbactam
Tazobactam	Piperacilina + tazobactam
Monobactams	Aztreonam
Carbapenems	Imipenem Meropenem
Cefalosporinas	
Primera generación	
Orales	Cefradoxilo Cefalexina Cefradina
Parenterales	Cefalotina Cefapirina Cefazolina*
Segunda generación	
Orales	Cefaclor Cefuroxima-axetilo Cefprozilo
Parenterales	Cefamandol* Cefonicida* Cefoxitina Cefuroxima
Tercera generación	
Orales	Cefixima Cefpodoxima proxetilo Ceftibuteno
Parenterales	Cefminox Cefoperazona* Cefotaxima Ceftazidima Ceftizoxima Ceftriaxona*
Cuarta generación	
Parenterales	Cefepima Cefpiroma

*Cefalosporinas con estructuras relacionadas con la cadena metilisotetrazol.

López F, Díaz C. Antibióticos Betalactámicos I. Medicine. 2006; 9(51).

MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	VARIABLES DE ESTUDIO	DIMENSIONES E INDICADORES	INSTRUMENTO DE MEDICIÓN	METODOLOGÍA
<p>Problema General:</p> <p>¿Cuánto es la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido aisladas en muestras de urocultivo en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015?</p>	<p>Objetivo General:</p> <p>Determinar la prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido aisladas en muestras de urocultivo en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015</p>	<p>Variable Principal:</p> <p>Enterobacteria productora de BLEE</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento • No Crecimiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Ficha de recolección de datos 	<p>Diseño de Estudio:</p> <p>Estudio retrospectivo, no experimental, descriptivo de tipo transversal.</p> <p>Población:</p>
<p>Problemas específicos:</p> <p>¿Cuáles son las enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido aisladas en muestras de urocultivos en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015?</p> <p>¿Qué enterobacteria productora de betalactamasa de espectro extendido es el más prevalente según el grupo etario aisladas en muestras de urocultivo en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015?</p> <p>¿Qué enterobacteria productoras de betalactamasa de espectro extendido es el más prevalente según el género aisladas en muestras de urocultivo en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015?</p>	<p>Objetivos específicos:</p> <p>Determinar cuáles son las enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido aisladas en muestras de urocultivo en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015</p> <p>Determinar qué enterobacteria productora de betalactamasa de espectro extendido es el más prevalente según el grupo etario aisladas en muestras de urocultivo en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015</p> <p>Determinar qué enterobacteria productora de betalactamasa de espectro extendido es el más prevalente según el género aisladas en muestras de urocultivo en el Policlínico Solidaridad - Camaná durante el periodo de octubre a diciembre 2015</p>	<p>VARIABLES Secundarias:</p> <p>Enterobacterias</p> <p>Edad</p> <p>Sexo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Proteus mirabilis</i> • 0 – 11 años • 12 – 17 años • 18 – 24 años • 25 – 64 años • > 65 años • Masculino • Femenino 	<ul style="list-style-type: none"> • Ficha de recolección de datos • Ficha de recolección de datos • Ficha de recolección de datos 	<p>Estuvo conformada por 247 registros de los resultados de urocultivo de pacientes que acudieron al laboratorio clínico del Policlínico de la Solidaridad, durante el periodo de octubre a diciembre del 2015.</p> <p>Muestra</p> <p>Se trabajó con todos los registros de los resultados de los urocultivos de la población que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.</p>

