

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**“MICROBIOLOGÍA DEL TRACTO URINARIO Y PÉRFIL
FENOTÍPICO DE LAS ENTEROBACTERIAS RESISTENTES”**

Estudio descriptivo transversal realizado en 130
Urocultivos de pacientes de ambos sexos atendidos
en la Consulta Externa de Hospitales privados
de la Ciudad de Guatemala

julio-agosto 2012

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

Eric Eduardo Morales Gutierrez

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2012



El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

El estudiante:

Eric Eduardo Morales Gutierrez 200310903

ha cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

“MICROBIOLOGÍA DEL TRACTO URINARIO Y PÉRFIL FENOTÍPICO DE LAS ENTEROBACTERIAS RESISTENTES”

Estudio descriptivo transversal realizado en 130 Urocultivos de pacientes de ambos sexos atendidos en la Consulta Externa de Hospitales privados de la Ciudad de Guatemala

julio-agosto 2012

Trabajo asesorado por la Dra. Vianka Larissa Sandoval y revisado por el Dr. Jorge Maximiliano Laynez Chay, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, veintisiete de septiembre del dos mil doce

**DR. JESÚS ARNULFO OLIVA LEAL
DECANO**





El infrascrito Coordinador de la Unidad de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que el estudiante:

Eric Eduardo Morales Gutierrez 200310903

ha presentado el trabajo de graduación titulado:

“MICROBIOLOGÍA DEL TRACTO URINARIO Y PÉRFIL FENOTÍPICO DE LAS ENTEROBACTERIAS RESISTENTES”

Estudio descriptivo transversal realizado en 130 Urocultivos de pacientes de ambos sexos atendidos en la Consulta Externa de Hospitales privados de la Ciudad de Guatemala

julio-agosto 2012

El cual ha sido revisado y corregido y al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se le autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, veintisiete de septiembre del dos mil doce.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. Aida Guadalupe Barrera
Profesora Revisora


Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Graduación
COORDINADOR


Dr. Edgar de León Barillas
Coordinador

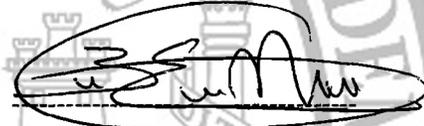
Guatemala, 27 de septiembre del 2012

Doctor
Edgar Rodolfo de León Barillas
Unidad de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. de León:

Le informo que el estudiante que suscribe:

Eric Eduardo Morales Gutierrez



Presentó el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

**“MICROBIOLOGÍA DEL TRACTO URINARIO Y PÉRFIL
FENOTÍPICO DE LAS ENTEROBACTERIAS RESISTENTES”**

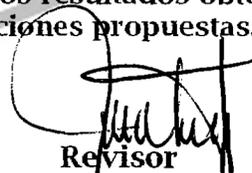
Estudio descriptivo transversal realizado en 130
Urocultivos de pacientes de ambos sexos atendidos
en la Consulta Externa de Hospitales privados
de la Ciudad de Guatemala

julio-agosto 2012

Del cual como asesora y revisor nos responsabilizamos por la metodología,
confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y
de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.



Asesora
Firma y sello



Revisor
Firma y sello
Reg. de personal 20100159

Dr. Jorge Laynez
MEDICINA INTERNA
ENFERMEDADES INFECCIOSAS
COL. 11,162

RESUMEN

Objetivo general: Describir la microbiología del tracto urinario y perfil fenotípico de las enterobacterias resistentes en pacientes ambulatorios de 0 a 99 años atendidos en los Hospitales de Grupo Hospitalario en el periodo de junio y julio de 2012. **Metodología:** Estudio descriptivo que incluyó 130 urocultivos de pacientes de 0 a 99 años de ambos sexos, que asistieron de forma ambulatoria a los laboratorios de los Hospitales del Grupo Hospitalario Guatemala y fueron procesados en el laboratorio del Hospital Las Americas. A los urocultivos con crecimiento bacteriano de enterobacterias se les realizó prueba de sensibilidad antibiótica para determinar la resistencia antimicrobiana y detección del perfil fenotípico. **Resultados:** De los 130 urocultivos, 34 crecieron con enterobacterias. En cuanto a su perfil fenotípico, al ser productores de betalactamasa, 13 (38.24%) son adenosin monofosfato cíclico (AMPc), 7 (20.58%) son betalactamasa de espectro extendido (BLEE), 1 (2.94%) es betalactamasa de espectro ampliado (BLEA) y 13 (38.24%) son no productoras. Las enterobacterias aisladas fueron *E. coli* 30 cepas (88.23%), 3 cepas de *P. mirabilis* (8.82%) y 1 cepa de *K. oxytica* (2.94%). La *E. coli* presentó resistencia del 60% a cefalosporinas de 1era generación y 25% de resistencia a cefalosporinas de 2da y 3era generación. *P. mirabilis* presentó 100% de resistencia a nitrofurantoina y *K. oxytica* fue 100% resistente a ampicilina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulanato, cefalotina, cefazolina, cefuroxima y nitrofurantoina, 29 (85.29%) de los cultivos pertenecieron a pacientes del sexo femenino y el grupo etario más afectado fue el de 0 a 10 años con 11 (32.41%) y seguido por el grupo de 21 a 30 años con 5 (14.7%). **Conclusiones:** En el perfil fenotípico de las enterobacterias que causan ITU, la principal cepa productora fue la de AMPc. De 34 cepas de enterobacterias causantes de ITU, la *Escherichia coli* es la predominante. La resistencia antibiótica de las cepas estudiadas es principalmente hacia cefalosporina de primera generación para *E. coli*, nitrofurantoina para *P. mirabilis* y *K. oxytica* es resistente a ampicilina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulanato, cefalotina, cefazolina, cefuroxima y nitrofurantoina. El sexo más afectado es el femenino, y el grupo etario que más consultó por ITU fue el de 0 a 10 años.

Palabras clave: infección del tracto urinario; enterobacteria; escherichia coli; resistencia bacteriana

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	7
3. MARCO TEÓRICO	9
3.1. Contextualización del lugar de estudio	9
3.2. Infecciones del tracto urinario	9
3.3. Epidemiología	10
3.4. Etiología	13
3.5. Clasificación	15
3.6. Pruebas diagnósticas	19
3.7. Antimicrobianos	28
3.8. Sensibilidad antimicrobiana	28
3.9. Antimicrobianos usados en el tratamiento de ITU	29
3.10. Resistencia antimicrobiana	33
3.11. Lectura interpretativa del antibiograma en enterobacterias	57
3.12. Perfiles fenotípicos de enterobacterias	62
4. METODOLOGÍA	67
4.1. Tipo y diseño de estudio	67
4.2. Unidad de análisis	67
4.3. Población y muestra	67
4.4. Criterios de Investigación	68
4.5. Definición y operacionalización de variables	69
4.6. Técnicas, procedimiento e instrumento a utilizados en la recolección de datos	71
4.7. Procesamiento y análisis de datos	72
4.8. Alcances y límites de investigación	73
4.9. Aspectos éticos de la investigación	74
5. RESULTADOS	75
6. DISCUSIÓN	81
7. CONCLUSIONES	85
8. RECOMENDACIONES	87
9. APORTES	89
10. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS	91
11. ANEXOS	95

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario constituyen la patología más frecuente en el ámbito mundial y la quinta causa de consulta en Guatemala (1).

Según datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, durante el año 2008 se atendió 13,445 casos de infección del tracto urinario, durante el año 2009 se observó un aumento del número de casos ya que se atendieron 445,058 casos sin embargo durante el año 2010 no hubo cambio significativo ya que se atendió 433,818 casos con lo que se evidenció que la infección del tracto urinario mantiene la tendencia de los casos vistos al año continuando como una de las principales causas de consulta a nivel nacional (1).

Los laboratorios de los Hospitales del Grupo Hospitalario Guatemala reportaron que durante el 2011 se realizaron un total de 5732 urocultivos, siendo este el cultivo más frecuente realizado en los laboratorios de dichos Hospitales.

Muchas de estas infecciones son tratadas empíricamente ya que las normas del Ministerio de Salud de Guatemala indican que si un niño o niña presenta sintomatología compatible con infecciones del tracto urinario el tratamiento inicial es de amoxicilina con clavulanato, si una mujer presenta síntomas genitourinarios hay que iniciar el tratamiento con trimetoprim-sulfametaxona, si la mujer está embarazada el tratamiento de elección es amoxicilina, cefalexina o cefadroxil. Sin embargo el Ministerio no cuenta con un protocolo para tratar infecciones del tracto urinario en la población masculina (1,2,3).

El uso inadecuado debido a falta de acceso de los antibióticos, dosis inadecuadas, incumplimiento o productos de mala calidad pueden ser importantes en la creación de la resistencia a los antibióticos, tanto como su uso excesivo (4).

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno biológico natural. Los genes resistentes codifican varios mecanismos por medio de los cuales los

microorganismos pueden resistir los efectos inhibitorios de agentes antimicrobianos específicos (4).

En España la resistencia de *E. coli* al ciprofloxacino alcanza porcentajes cercanos al 23%. *Klebsiella pneumoniae* demostró un 20 -30% de resistencia a cefotaxima. El 100% de las cepas son sensibles a carbapenems y el 85% a piperacilina-tazobactam (5).

En el Hospital de Maracaibo se analizaron 3883 cepas bacterianas de las cuales se confirmó la producción de BLEE en 951 cepas (24.5%), de las cuales un 40.9% de las cepas corresponde a *K. pneumoniae*, un 34.1% corresponde al *E. coli* (6).

En Cuba la presencia de BLEE se observó en 31 aislados de *E. coli* (10 %) y 10 de *Klebsiella* spp. (36 %), por tanto estos aislados fueron confirmados como productores de BLEE (7).

En el Hospital Roosevelt durante el año 2004 se identificó que el microorganismo aislado en infecciones del tracto urinario con mayor frecuencia es el *E. coli* con un 62.1% y *Klebsiella*Spp. con un 13.5%. La *E. coli*, muestra un 30% de resistencia hacia los antimicrobianos como ampicilina y trimetoprim sulfametoxazol. La *Klebsiella* spp demuestra que de las 5 cepas encontradas, 4 son resistentes a la ampicilina y 3 son resistentes al trimetoprim sulfametoxazol. En Guatemala no se cuenta con estudios fenotípicos sobre los mecanismos de resistencia de enterobacterias en infecciones del tracto urinario en pacientes ambulatorios (8).

La elección del medicamento antimicrobiano apropiado puede ser sencilla en presencia de agentes causales conocidos o que pueden deducirse con bastante certeza de la presentación clínica del paciente. Sin embargo, cuando se carece de un diagnóstico microbiológico fidedigno o en casos en que son varios los agentes patógenos causales de una misma presentación clínica, el tratamiento empírico es común, y a menudo incluye fármacos antimicrobianos de espectro amplio. En condiciones ideales, la elección del medicamento debería hacerse con base en la

información local o regional de la vigilancia de la resistencia y siguiendo las normas de tratamiento. Por lo que es importante conocer el perfil fenotípico de la resistencia de las enterobacterias para dar un tratamiento adecuado en nuestro medio (4).

El tratamiento empírico de las infecciones urinarias es una práctica habitual en el medio extrahospitalario. Sin embargo, es necesario tener en cuenta los patrones de sensibilidad de las bacterias potencialmente causantes de las mismas. Estos patrones pueden variar entre distintas zonas e incluso en una misma área geográfica con el paso del tiempo.

Por todo lo expuesto se plantearon las siguientes preguntas de investigación: ¿Cuál es el perfil fenotípico de las enterobacterias aisladas en los urocultivos en pacientes ambulatorios? ¿Cuáles son las enterobacterias presentes en la infección del tracto urinario en pacientes ambulatorios? ¿Cuál es la resistencia a los antibióticos de las enterobacterias identificadas? ¿Cuál es la proporción de infecciones del tracto urinario de pacientes ambulatorios según sexo y grupo etario?

Es de mucha utilidad conocer el perfil fenotípico de las enterobacterias aisladas en los urocultivos ya que este cultivo es el realizado con más frecuencia en los Hospitales del Grupo Hospitalario Guatemala, lo que va permitir a los médicos que atienden pacientes en la consulta externa de los Hospitales del Grupo Hospitalario Guatemala dar un tratamiento empírico inicial eficaz, con lo que se obtiene una reducción de gastos médicos, ya que no habrá que dar múltiples tratamientos antibióticos ni serán ingresados para tratamiento antibiótico intravenoso.

Por lo que se planteó el presente estudio donde se describe la microbiología del tracto urinario y perfil fenotípico de las enterobacterias resistentes en pacientes ambulatorios con ITU de 0 a 99 años atendidos en los Hospitales de Grupo Hospitalario durante los meses de julio y agosto de 2012.

Durante el estudio se realizaron 130 urocultivos en un periodo comprendido de julio y agosto de 2012, en donde se aislaron 34 cepas de enterobacterias que corresponde y 11 cepas que no son enterobacterias.

De los 130 urocultivos, 34 crecieron con enterobacterias. En cuanto a su perfil fenotípico, al ser productores de betalactamasa, 13 (38.24%) son AMPc, 7 (20.58%) son BLEE, 1 (2.94%) son BLEA y 13 (38.24%) son no productoras. Las enterobacterias aisladas fueron *E. coli* 30 cepas (88.23%), 3 cepas de *P. mirabilis* (8.82%) y 1 cepa de *K. oxytica* (2.94%).

La *E. coli* presentó resistencia del 60% a cefalosporinas de 1era generación y 25% de resistencia a cefalosporinas de 2da y 3era generación. *P. mirabilis* presentó 100% de resistencia a nitrofurantoina y *K. oxytica* fue 100% resistente a ampicilina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulanato, cefalotina, cefazolina, cefuroxima y nitrofurantoina.

Veintinueve (85.29%) de los cultivos pertenecían a pacientes del sexo femenino y la proporción de pacientes más afectado por grupo etario es de 11 (32.41%) en el grupo de 0 a 10 años y seguido por 5 (14.7%) en el grupo de 21 a 30 años.

En el perfil fenotípico de las enterobacterias que causan ITU, la principal cepa productora fue la de AMPc. De 34 cepas de enterobacterias causantes de ITU, la *Escherichia coli* es la predominante.

La resistencia antibiótica de las cepas estudiadas es principalmente hacia cefalosporina de primera generación para *E. coli*, nitrofurantoina para *P. mirabilis* y *K. oxytica* es resistente a ampicilina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulanato, cefalotina, cefazolina, cefuroxima y nitrofurantoina.

El sexo más afectado es el femenino con una proporción de 85.29%, y el grupo etario que más consultó por ITU fue el de 0 a 10 años con una proporción de 32.4%.

2. OBJETIVOS

Objetivo general

2.1. Describir la microbiología del tracto urinario y perfil fenotípico de las enterobacterias resistentes en pacientes ambulatorios con ITU de 0 a 99 años atendidos en los Hospitales de Grupo Hospitalario en el periodo de julio y agosto de 2012

Objetivos específicos

2.2. Identificar el perfil fenotípico de las enterobacterias que causan infección del tracto urinario.

2.3. Determinar la distribución de frecuencia de las enterobacterias identificadas en los urocultivos de los pacientes ambulatorios.

2.4. Identificar la resistencia antibiótica de las enterobacterias.

2.5. Estimar la proporción de infecciones del tracto urinario según sexo y grupo etario.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Contextualización del lugar de estudio

El laboratorio del Hospital Las Américas cuenta con el equipo necesario para la detección de perfil fenotípico razón por la cual se escogió este establecimiento, además del personal especializado para el trabajo confiable. El laboratorio cuenta con un área de recepción de muestras, área de procesamiento de datos, área de toma de muestras y área de procesamiento de muestras donde se realizan los cultivos para la investigación. Durante el año 2011 se realizaron 5732 urocultivos y se atendieron 6842 pacientes con infección del tracto urinario durante el año 2011. En el laboratorio se realizan los cultivos de las muestras referidas de los hospitales que integran el Grupo Hospitalario Guatemala: Hospital Las Américas, Hospital Ciudad Vieja, Hospital Novicentro, Hospital Eskala y Hospital Cedros. Cada uno de los hospitales cuenta con un laboratorio atendido por personal calificado: un químico biólogo y tres técnicos de laboratorio.

3.2. Infección del tracto urinario (ITU)

La infección del tracto urinario se define como la existencia de gérmenes patógenos en la orina por infección de la uretra, vejiga, próstata o riñón. Las infecciones urinarias agudas pueden subdividirse en dos categorías anatómicas generales: infecciones bajas: uretritis, cistitis e infecciones altas: pielonefritis aguda, prostatitis y abscesos intrarenales y periféricos (9).

Estas infecciones pueden presentarse juntas o de manera independiente. Las infecciones de la uretra y vejiga se consideran superficiales que solo afectan a la mucosa, mientras que la prostatitis, pielonefritis y supuración renal implican la invasión de los tejidos (9).

Desde una perspectiva microbiológica, existe una infección urinaria cuando se detectan microorganismos patógenos en orina, uretra, vejiga, riñón o próstata. La presencia de más de 10^5 microorganismos por mililitro de una muestra adecuada de orina tomada de la mitad del chorro con total asepsia indica infección. En pacientes sintomáticos una cantidad de 10^2 - 10^4 microorganismos por mililitro indican infección (9).

En las muestras obtenidas mediante aspiración suprapubica o sondaje instantáneo y en las muestras tomadas de pacientes con catéter permanente, las cifras de 10^2 - 10^4 colonias por mililitro indican infección (9).

Las infecciones que recidivan tras la administración de antibioticoterapia se deben a la presencia de la cepa infectante original o a la reinfección por una nueva cepa. Las infecciones recidivantes por la misma cepa que se manifiesta a las dos semanas de interrumpir el tratamiento suelen ser consecuencia de una infección renal o prostática no curada o de una colonización vaginal o intestinal persistente que ocasiona la rápida reinfección de la vejiga (9).

3.3. Epidemiología

Las infecciones del tracto urinario se producen en el 3-5% de las niñas y el 1% de los niños. En las niñas, la primera infección suele producirse antes de los 5 años de edad, con mayor frecuencia en la época lactante y durante el aprendizaje del control de esfínteres. En los varones, la mayoría de las infecciones del tracto urinario se producen durante el primer año de vida y son mucho más frecuentes en niños no circuncidados (10).

Las infecciones del tracto urinario se elevan considerablemente en la adolescencia con el comienzo de las relaciones sexuales. Un estudio prospectivo demostró una incidencia anual de 0.5 a 0.7 infecciones por

pacientes-año. Continúan siendo infrecuentes las infecciones en varones menores de 50 años pero muy frecuentes en las mujeres entre 20 y 50 años (9).

Según las memorias del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social del año 2010 la prevalencia de las infecciones del tracto urinario fue de 17,388 casos en niños de 1-4 años, 3,479 casos en etapa infantil y de 376,450 casos en adolescentes y adultos de los cuales el 78% corresponde al género femenino y el 22% al masculino (1).

En España la resistencia de *E. coli* al ciprofloxacino alcanza porcentajes cercanos al 23%, con importantes diferencias entre regiones, desde el 10% al 35%. Por otra parte, un importante porcentaje de cepas de *E. coli* resistentes a la ampicilina y al cotrimoxazol lo son también al ciprofloxacino (5).

Resistencia arriba del 40% fue notada contra ampicilina sulbactam y amoxicilina clavulanato. *Klebsiella pneumoniae* demostró un 20 -30% de resistencia a cefotaxima. El 36% de cepas resistentes a amikacina. El 60% de cepas son sensibles a trimetoprim sulfametoxazol. El 100% de las cepas son sensibles a carbapenems y el 85% a piperacilina- tazobactam (5).

En Rumania se observó que el microorganismo más frecuente en infecciones urinarias es el *E. coli* con un 58%, *K. pneumoniae* 21%, presentando mayor resistencia a la ampicilina con un 86% trimetoprim sulfametaxona con un 74%, y cefalotina con 72%. De acuerdo a los estándares propuestos por la NCCLS para identificación de beta lactamasas permitió identificar 11 cepas de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) de las cuales 7 eran de *E. coli* y 4 de *Klebsiella spp.* También se encontraron 3 cepas de Amp C de las cuales 2 son de *E. coli* y 1 sola cepa es de *Klebsiella Spp* (11).

En Polonia se realizó un estudio donde se asilaron los microorganismos más frecuentes de ITU intrahospitalaria y extrahospitalaria demostrando que el *E. coli* es el más frecuente seguido de *Proteus spp.* Se analizaron todas las enterobacterias de las cuales se demostró que 38 cepas (6.9%) son productoras de BLEE (12).

En el Hospital de Aligarh, India se realizó un estudio con 920 urocultivos donde solamente se encontraron positivos 100 de los cuales se comprobó que el 42% de las cepas que crecieron eran productoras de BLEE correspondiendo un 34.42% a cepas de *E. coli* (13).

En el Hospital de Maracaibo se analizaron 3883 cepas bacterianas de las cuales se confirmó la producción de BLEE en 951 cepas (24.5%), de las cuales un 40.9% de las cepas corresponde a *K. pneumoniae*, un 34.1% corresponde al *E. coli* y un 14.8% corresponde a *E. cloacae*. Por lo se observa una alta producción de BLEE por enterobacterias (6).

En Cuba la presencia de BLEE se manifestó por el efecto sinérgico del inhibidor, bajo la forma de una ampliación del halo de inhibición en uno o varios de los beta-lactámicos probados, este fenotipo se observó en 31 aislados de *E. coli* (10 %) y 10 de *Klebsiella spp.* (36 %), por tanto estos aislados fueron confirmados como productores de BLEE. La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) realizada a 31 (10 %) de los aislados de *Escherichia coli* con fenotipo BLEE positivo (7).

En un estudio realizado en el Hospital Roosevelt el año 2004 se identificó que el microorganismo aislado en infecciones del tracto urinario con mayor frecuencia es el *E. coli* con un 62.1% seguido de *KlebsiellaSpp.* con un 13.5% y *Proteus Spp.* con un 8.1% cada uno. La *E. coli*, muestra un 30% de resistencia hacia los antimicrobianos como ampicilina y trimetoprim sulfametoxazol. La *Klebsiella spp* demuestra que de las 5 cepas encontradas, 4 son resistentes a la ampicilina y 3 son resistentes al trimetoprim sulfametoxazol. El *Proteus mirabillis* es sensible a la mayoría

de antimicrobianos pero de las 3 cepas encontradas, 2 cepas resultaron resistentes a la ampicilina y trimetoprim sulfametoxazol. En Guatemala no se cuenta con estudios fenotípicos sobre los mecanismos de resistencia de enterobacterias en infecciones del tracto urinario en pacientes ambulatorios (8).

3.4. Etiología

Existen numerosos microorganismos que pueden infectar el tracto urinario, de los cuales se pueden mencionar las bacterias, virus y hongos. Los más comunes son los bacilos gramnegativos (14).

3.4.1. Enterobacteria

Es el grupo más grande y heterogéneo de bacilos gramnegativos, se clasifican según sus propiedades bioquímicas, estructura antigénica, hibridación y secuenciación de ácidos nucleicos. Pueden ser móviles o inmóviles con flagelos peritricos y no forman esporas. Todos pueden crecer rápidamente de forma aerobia o anaerobia (14).

Escherichia coli causa alrededor de 80% de las infecciones agudas de los pacientes que no soportan sondas y que carecen de anomalías urológicas y de cálculos (9).

Otros gram negativos, en especial *Proteus* y *Klebsiella* y en ocasiones *Enterobacter* provocan un porcentaje menor de infecciones no complicadas. *Proteus* y *Klebsiella* se aíslan más a menudo en pacientes con litiasis renal, *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomona* son los más comunes en pacientes con infecciones recurrentes y son los principales gérmenes de infecciones hospitalarios asociadas al catéter (9,15).

S. saprophyticus. *Proteus mirabilis* es particularmente frecuente en niños varones, al parecer debido a que coloniza el saco prepucial. Produce una ureasa que descompone la urea en amonio, el cual fija iones H y la orina se alcaliniza, favoreciendo la generación de cálculos de estruvita. *Klebsiella spp* y *S. aureus* pueden también producir ureasa (16).

Los estreptococos del grupo B causan ITU en recién nacidos y en embarazadas. Adicionalmente *Providencia*, *Morganella*, *Citrobacter* y *Serratia spp* se aíslan en urocultivos de pacientes ancianos. *S. aureus* y *S. epidermidis* producen infección en enfermos con sonda uretral permanente. *S. aureus* puede afectar al riñón y producir absceso renal en el curso de una bacteriemia procedente de un foco distante. *Salmonella spp* puede producir infección por vía hematogena en pacientes que reciben esteroides, especialmente en enfermos con lupus eritematoso sistémico y en receptores de trasplante de órgano sólido (16).

Los miembros de la familia Enterobacterias crecen fácilmente en los medios de cultivo (14).

3.4.1.1. *Escherichia coli*

Bacilo gramnegativo anaerobio facultativo, fermentador. Son especialmente virulentas por su capacidad de producir adhesinas las cuales se unen a las células que recubren la vejiga y el aparato urinario superior, evitando su eliminación durante la micción (14).

3.4.1.2. *Klebsiella*

Poseen una cápsula prominente que confiere el aspecto mucoso a las colonias aisladas y la mayor virulencia de los microorganismos *in vivo* (14).

3.4.1.3. *Proteus*

Productor de grandes cantidades de ureasa, que escinde la urea en dióxido de carbono y amonio, elevando el pH urinario y facilitando la formación de cálculos renales (14).

3.4.1.4. *Enterobacter, Citrobacter, Morganella, Serratia*

Son frecuentes en infecciones nosocomiales en neonatos y en pacientes inmunodeprimidos (14).

3.5. Clasificación

3.5.1 Según su localización:

- Infección urinaria baja: Sus síntomas y signos característicos incluyen disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, molestia o dolor suprapúbico, urgencia miccional y hematuria (17).
- Infección urinaria alta: Sus signos y síntomas característicos son fiebre, habitualmente con escalofríos, dolor en el flanco o en la región lumbar, y hasta un tercio de los pacientes pueden presentar además síntomas urinarios bajos (17).

En los ancianos las manifestaciones clínicas mencionadas pueden estar ausente y ser reemplazadas por náuseas vómitos y a veces alteraciones del estado mental (17).

3.5.2 Según su complejidad:

- **Bacteriuria asintomática:** Es la presencia de más de 105 UFC/ml de orina en ausencia de síntomas. Puede encontrarse en el 5% de las mujeres jóvenes sanas y es rara en hombres menores de 50 años (17).

Es una condición relativamente común y benigna, sin expresión clínica, que aparece acompañada por leucocituria. Los uropatógenos causales son los mismos que en las otras formas de ITU. Hay una población de enfermos que tienen alto riesgo de complicaciones graves derivadas de la bacteriuria asintomática, como embarazadas receptores de trasplante renal, pacientes neutropénicos y los que han sido sometidos a cirugía urológica o protésica (17).

- **Infección urinaria no complicada:** Es la infección alta o baja que ocurre en una mujer adulta no embarazada, sin alteración anatómica ni funcional del aparato urinario (17).

Esta es la forma más frecuente de ITU y habitualmente responde con rapidez a un tratamiento adecuado con antibióticos. Sus variedades clínicas son:

- **Cistitis aguda no complicada en mujeres jóvenes:** Se presentan con síntomas agudos de disuria, polaquiuria y dolor suprapúbico. Una mujer joven sexualmente activa con disuria

aguda puede ser portadora de una cistitis aguda o una uretritis aguda debida a *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, virus herpes simple, o de una vaginitis causada por Cándida o *Trichomonas vaginalis* (17).

- Cistitis aguda recurrente no complicada en mujeres: La mayoría de los episodios de cistitis recurrente en las mujeres sanas son reinfecciones (17).
- Pielonefritis aguda no complicada en mujeres: esta variedad de ITU es sugerida por la presencia de fiebre (>38°C), escalofríos, dolor en los flancos, náuseas, vómitos y dolor en el ángulo costovertebral. Además suele asociar los síntomas de la cistitis (17).
- Infección urinaria complicada: Además de los síntomas y signos clásicos de cistitis y de pielonefritis, la ITU complicada puede tener síntomas inespecíficos como debilidad, irritabilidad, náuseas, cefalea, dolor lumbar o abdominal, sobre todo en pacientes con edades extremas o con enfermedad neurológica. En ocasiones, estas manifestaciones clínicas pueden ser insidiosas y presentarse semanas antes de llegar al diagnóstico. Esta forma de ITU aparece acompañada por leucocituria y bacteriuria. Un recuento de colonias > 10³ UFC/ml es suficiente para el diagnóstico, excepto cuando el cultivo se obtiene a través de la sonda vesical, caso en el cual >10² UFC/ml se considera evidencia de infección. Tiene riesgo de complicaciones graves y de resistencia al tratamiento, y se presenta en diversas condiciones tales como sexo masculino, pacientes mayores de 65 años, persistencia de los síntomas por más de 7 días o presencia de catéter urinario (17).

La incidencia de ITU complicada aumenta con la edad, tanto en hombres como en mujeres, y se debe a la aparición de enfermedad prostática, alteraciones neurogénicas del tracto urinario o probabilidad de cateterización uretral. Las mujeres post menopáusicas tienen bajos los niveles de estrógenos, lo que conduce a una menor colonización de la vagina por el lactobacilo, con el consiguiente aumento del pH vaginal y de la adherencia de los patógenos al uroepitelio, fenómenos que facilitan la infección (17).

3.5.3 Según su recurrencia:

Una ITU aislada y no complicada, por lo general no tiene morbilidad significativa. Por el contrario, la infección recurrente es problemática para el médico y el paciente.

Existen 2 tipos de infección recurrente:

- **Recaída:** Es la bacteriuria recurrente con el mismo microorganismo que aparece hasta 3 semanas después de completado el tratamiento, y significa falla para erradicar la infección. Se asocia con patología renal cicatrizal, litiasis, quistes, prostatitis, nefritis intersticial crónica e inmunocompromiso (17).
- **Reinfección:** Representa el 80% de las infecciones recurrentes. Se caracteriza por la aparición de una nueva infección por otro germen, después de 7 a 10 días de haber sido erradicada una ITU (17).

3.6. Pruebas diagnósticas

3.6.1. Examen de orina

La determinación del número y del tipo de microorganismo en la orina es de vital importancia. La orina de los pacientes sintomáticos muestra una gran cantidad de microorganismos en cantidades mayores que 10^5 /ml. En el caso de los pacientes asintomáticos, se debe de efectuar un examen bacteriológico de muestras consecutivas de orina en las que se demuestre una cantidad mayor de 10^5 microorganismos de una misma especie por mililitro antes de iniciar un tratamiento antibiótico (9).

La presencia de bacteriuria de cualquier grado en los aspirados suprapubicos o mayores que 10^2 bacterias por mililitro de orina obtenida mediante sondaje suele indicar infección. En determinadas circunstancias como antibioticoterapia, concentración elevada de urea, osmolaridad alta, pH bajo son las que impiden la multiplicación de las bacterias, lo que determina que el número de bacterias sea reducido a pesar de existir una infección (9).

Métodos de screening: Test de Esterasa Leucocitaria y del Nitrito: ambos se realizan a través de una tira reactiva en una muestra de orina sin centrifugar. La sensibilidad del primero es de 85% y del segundo de 50% con una especificidad del 95% para los dos. Falsos negativos del test del Nitrito se ven en muestras con niveles bajos de bacteriuria, toma de diuréticos, pobre dieta en nitritos, infecciones por bacterias que no reducen los nitratos (*S. saprophyticus*) (18).

El método de tira reactiva con esterasa leucocitica es menos sensible para identificar la piuria que el estudio de microscópico,

pero constituye una alternativa de gran utilidad cuando no se dispone de esta prueba (9).

3.6.2. Recolección de la muestra

- Niños y adultos que controlan esfínteres.

La muestra de elección es el chorro medio miccional. El tiempo de retención deseado es de, por lo menos, 3 horas. Mujeres deben limpiar la zona genital con agua y jabón, de adelante hacia atrás, secar con toalla limpia, y se debe colocar un tapón vaginal (torunda de gasa o algodón.) Se elimina el primer chorro (10 ml) y se recolecta en frasco estéril la fracción siguiente (10-20 ml). Se recomienda orinar separando los labios mayores. Hombres deben retraer el prepucio y limpiar el glande y surco balanoprepucial con agua y jabón, y secar con toalla limpia. Se elimina el primer chorro (10 ml) y se recolecta en frasco estéril la fracción siguiente (10-20 ml). Se desaconseja el uso de antisépticos, ya que pueden afectar el resultado del urocultivo, provocando un descenso en el recuento de colonias (19).

- Niños y adultos que no controlan esfínteres.

No es recomendable utilizar bolsas colectoras para el estudio de urocultivo. Existen otras alternativas. Recordar que la mayoría de estas muestras no cumplen con el tiempo de retención deseado. Se recomienda alguno de los siguientes procedimientos:

- Al acecho: el método se aplica con los lactantes y es similar al descrito para los pacientes que controlan esfínteres. La dificultad se encuentra en descubrir cuál

será el momento en que se va a producir la micción. El operador deberá esperar entonces a que la misma se produzca y recogerá en un frasco estéril lo que seguramente será la porción media del chorro miccional (19).

- Punción suprapúbica: este procedimiento deberá ser efectuado por médicos especializados. En principio, se reserva para casos especiales, como neonatos graves, pacientes cuyos urocultivos previos presenten resultados conflictivos, sospecha de microorganismos de difícil desarrollo. Se verifica que el paciente presente globo vesical palpable, se desinfecta zona pubiana con alcohol yodado y se deja actuar 1 min., se limpia con alcohol 70% y se punza con aguja adecuada en la zona ubicada 1 o 2 cm encima del pubis. Se aspira la orina y se deposita en frasco estéril (19).
- Cateterización: se utiliza en pacientes en los que habitualmente se practica el cateterismo intermitente (enfermos con vejiga neurogénica). En algunos centros lo utilizan para lactantes en lugar de la toma al pecho, ya que presenta la ventaja de ser una toma más rápida y confiable cuando se realiza por personal entrenado. Sin embargo, presenta el riesgo de producir el ascenso de los microorganismos desde la uretra a la vejiga y generar así una IU iatrogénica. Para efectuar este método se desinfecta la zona perineal, se introduce la sonda por la uretra y se recoge la porción media del chorro de orina que sale por la sonda. Del mismo modo pueden obtenerse muestras a partir de ureterostomías, nefrostomías o

vesicostomías. La diferencia puede radicar en que los catéteres a utilizar podrían ser de menor diámetro. En estos casos, se deja fluir la orina retenida en la boca del conducto, se limpia la misma con un hisopo humedecido en alcohol, se introduce el catéter en el conducto y se permite el drenaje de la orina al exterior. La parte media del chorro se recoge en un recipiente estéril (19).

- Enfermos sondados
 - Punción de la sonda: este procedimiento se utiliza en aquellos enfermos con sonda permanente en los que no es posible retirar o reemplazar la sonda. Se desinfecta la parte externa de la sonda en la zona proximal con alcohol yodado y se punza la sonda con aguja y jeringa estéril. Se deposita el contenido en forma aséptica en un frasco estéril (19).
 - Recolección a través de una sonda estéril recién colocada: se recoge directamente la orina que fluye por el extremo distal de la sonda nueva en un frasco estéril. Si se trata de un recambio de sonda, es importante considerar la posibilidad que se produzca la resuspensión de bacterias de la zona uretral en la orina vesical. Esto puede resultar en la presencia transitoria de bacterias en la orina y dar lugar a cultivos falsamente positivos. En estos casos, es recomendable una nueva muestra por punción de la sonda al día siguiente (19).

3.6.3. Sedimento

El sedimento de orina, realizado con una muestra correctamente recolectada, es una herramienta fundamental para la interpretación del urocultivo. Sin embargo, su sensibilidad y especificidad depende de ciertos factores, como el tipo de muestra, el tiempo de retención, el sexo y la edad del paciente y la presencia de otras patologías. Se considera que un sedimento de orina no es normal cuando una gota del centrifugado de 10 ml (10 min. a 2.000 rpm) contiene más de 5 leucocitos por campo de 400X. En el sedimento urinario una leucocituria se encuentra en la nefritis intersticial, litiasis ureteral, TBC renal, contaminación con flujo vaginal (18,19).

Tabla 1.
Variación de la sensibilidad y especificidad del sedimento de orina según el sexo y la edad

Parámetro	Valores (%) en:					
	Mujeres (n=2171)		Hombres (n=286)		Niños (n=982)	
	> 45 años	< 45 años	> 45 años	< 45 años	Sto	Rto. Cámara
Sensibilidad	81*	88*	92	100	53	55
Especificidad	91*	96*	89	94	91	91
Valor predictivo (+)	74	83	74	73	86	86
Valor predictivo (-)	94	97	97	100	66	69

††††

Sto. sedimento entre "porta y cubreobjeto" (400X)

Rto. Cámara, recuento en cámara de Neubauer * $p < 0.05$ (ji cuadrado) (19).

3.6.4. Urocultivo

La siembra debe realizarse de la orina sin centrifugar con un ansa calibrada, lo que permitirá obtener una estimación semicuantitativa del desarrollo microbiano. Existen numerosos medios de cultivo

para sembrar una muestra de orina. La elección del medio de cultivo debe contemplar la relación costo-beneficio, a modo de elegir la opción que permita la recuperación de la mayoría de los patógenos con el menor costo posible (19).

En términos generales los recuentos entre 10.000-100.000 se interpretan en función del microorganismo (cultivo puro), del cuadro clínico y de la existencia de leucocituria; los recuentos <10.000 indican contaminación, y cualquier recuento obtenido por punción suprapúbica sugiere infección (18).

3.6.4.1. Incubación

- **Atmósfera.** Dado que la mayoría de los patógenos urinarios son facultativos, no se utiliza rutinariamente la siembra en medios para gérmenes anaerobios ni se realiza la incubación en anaerobiosis. Estas condiciones se utilizan en la situación puntual en que se sospecha la presencia de anaerobios. En este caso, la muestra debe recolectarse por punción suprapúbica y remitirse rápidamente la jeringa sin burbujas al laboratorio. Si se incluyen placas de agar chocolate o sangre en el esquema de siembra, se recomienda incubarlas en atmósfera enriquecida con CO₂ al 5-7%. Las placas de Levine o MacConkey se incuban en atmósfera ambiental (19).
- **Temperatura.** La incubación debe realizarse a 35 ± 2 °C (19).

- Tiempo. Se aconseja mantener en incubación las placas de agar sangre y chocolate por 48 horas, especialmente cuando se trata de pacientes urópatas con sospecha de infecciones micóticas, o bajo tratamiento antibiótico (19).

3.6.4.2. Antibiograma

Una vez que se ha determinado que un cultivo es significativo, el microbiólogo debe realizar el antibiograma. Para tal fin, resulta suficiente en la mayoría de los casos, el ensayo de difusión con discos en agar (método de Kirby-Bauer) (19).

Tabla 2.
Antibióticos sugeridos para ensayar con fines terapéuticos en infecciones urinarias

DROGA	Antibiótico a ensayar (x) en :				
	Enterobacteria		BNNF	Estafilococo	Enterococo
	A	I			
PEN				x*	
AMP	X	X		^	X
AMS	X	X	x@	X	
OXA				x*	
CTN	X	X		^	
TMS	X	X		X	
NIT	X	X		X	X
NOR	X	X	X	X	X
CIP	^	^	^	^	^
CTX		X			
CAZ		X	X		
IMI		X	X		
GEN		X	X		x&
AMK		X	X		
PIP		X	X		
VAN				X	X

PEN, penicilina; AMP, ampicilina; AMS, aminopenicilina-sulbactama; OXA, oxacilina; CTN, cefalotina; TMS, cotrimoxazol; NIT, nitrofurantoína; NOR, norfloxacin; CIP, ciprofloxacina; CTX, cefotaxima o ceftriaxona; CAZ, ceftazidima; IMI, imipenem; GEN, gentamicina; AMK, amikacina; PIP, piperacilina; VAN, vancomicina. A, ambulatorio; I, internado, BNNF, principalmente Pseudomonas aeruginosa y Acinetobacter baumannii
 † Probar PEN para informar AMP y OXA para informar OXA y CTN, @ sÚlo en A. baumannii, & con disco de alta carga, sÚlo en internados.
 ^ Informar AMP, CTN, y CIP de acuerdo a los resultados de PEN, OXA y NOR, respectivamente (19).

3.6.4.3. Interpretación del antibiograma

Consiste en la clasificación clínica de los resultados, es decir, en la traducción de los halos de inhibición o valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) en las categorías clínicas “sensible”, “intermedia” o “resistente” que aparece en los informes de sensibilidad (19).

La lectura interpretada realiza un análisis fenotípico de los resultados de las pruebas de sensibilidad fundamentada en el conocimiento de los mecanismos de resistencia y en su expresión y tiene como principal objetivo la detección de la resistencia y la predicción del fracaso terapéutico (19).

El conocimiento acerca de los mecanismos de resistencia, la madurez en la realización de las pruebas de sensibilidad, el análisis de los valores de CMI o halos de inhibición y su significado en relación con la resistencia a los antimicrobianos, permitió enunciar los tres pilares básicos o pasos en los que se fundamenta esta filosofía:

- caracterización del fenotipo de resistencia a partir del estudio de sensibilidad de un microorganismo previamente identificado frente a grupos de antibióticos pertenecientes a una misma familia o relacionados por mecanismos de resistencia comunes (19).

- Deducción a partir del fenotipo de resistencia del correspondiente mecanismo bioquímico implicado (19).
- Inferencia y modificación si es necesario, del fenotipo previamente establecido a partir del mecanismo de resistencia deducido (19).

Durante la lectura interpretada del antibiograma se modifica la interpretación clínica de los resultados, sobre todo de aquellos antibióticos poco afectados por los mecanismos de resistencia y que en las pruebas de sensibilidad se informarían como sensibles. También puede inferirse la sensibilidad de antibióticos no incluidos en el antibiograma. Con este proceso, aparentemente circular, se consiguen valores añadidos a la información generada por las pruebas de sensibilidad y que tienen trascendencia epidemiológica y clínica (19).

El objetivo final de la lectura interpretada del antibiograma es la detección de los mecanismos de resistencia, incluidos los de bajo nivel de expresión (19).

Microbiológicamente, con la lectura interpretada del antibiograma se logra, con independencia de la propia caracterización fenotípica de los mecanismos de resistencia, establecer su epidemiología. Esto redundaría en una mejor información al clínico en la utilización empírica y dirigida de los antimicrobianos,

por lo que puede influir en un mejor control de la resistencia (19).

3.7. Antimicrobianos

Son sustancias químicas capaces de destruir a diversos microorganismos o impedir su proliferación. Casi todos son producidos a su vez, por otros microorganismos; pero en la actualidad, el hombre mejora algunos de ellos mediante técnicas químicas o incluso los sintetiza completamente en el laboratorio (8).

Los antimicrobianos presentan diferencias marcadas en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, espectros antimicrobianos y mecanismos de acción (8).

Un agente antimicrobiano puede ser:

- Bacteriostático: inhibe la multiplicación bacteriana, pero esta se reanuda en cuanto se retira el agente (8).
- Bactericida: Mata a las bacterias. Esta es irreversible aun cuando sea retirado el agente (8).

3.8. Sensibilidad antimicrobiana

Se define como nivel de actividad antibacteriana en el sitio de infección, que sea suficiente para inhibir las bacterias de modo que incline el balance a favor del huésped. Cuando las defensas del huésped tienen la máxima efectividad, el efecto antibacteriano requerido puede ser mínimo. Cuando las defensas del huésped están alteradas, puede ser necesaria la destrucción o lisis bacteriana completa para alcanzar un resultado exitoso.

La dosis utilizada debe ser suficiente para producir el efecto necesario sobre los microorganismos, pero las concentraciones plasmáticas y tisulares del agente deben permanecer por debajo de las tóxicas para la célula humana (8).

Se denomina resistencia antimicrobiana, cuando la concentración requerida para inhibir o destruir el microorganismo es superior a la que se puede alcanzar con seguridad. Cuando se prueba por vez primera la actividad antimicrobiana de un agente nuevo se define el patrón de “sensibilidad” y “resistencia”, pero esto puede cambiar porque los microorganismos desarrollaron la disposición genética de alteraciones genéticas, heredadas de generación en generación (8).

3.9. Antimicrobianos usados en el tratamiento de infecciones del tracto urinario

La posibilidad de tratar las infecciones de vías urinarias con fármacos aumenta gracias a la capacidad singular de los riñones con funcionamiento normal de concentrar diversos antibacterianos en la orina. El tratamiento incluye la selección correcta de los fármacos que puedan llegar de manera satisfactoria a la orina (8).

Entre los antimicrobianos usados para las infecciones urinarias podemos destacar los siguientes:

- Ampicilina

Es bactericida para las bacterias gram positivas y gram negativas; menos activa contra cocos gram positivos.

Se ha notado un incremento en la resistencia a éste antimicrobiano por parte de *E. coli*. Ya que en la actualidad son insensibles o resistentes un 30-50% de sus cepas. Y desde 1960 se ha notado que

surgió resistencia entre otras cepas de *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, y *Shigella*, y casi todas las especies de *Enterobacter* y *Klebsiella* (8).

- Amoxicilina

Es una penicilina semisintética, con estrecha similitud clínica y farmacológica a la ampicilina con espectro antimicrobiano idéntico. Su uso ya no se relaciona con infecciones urinarias, pues se han detectado algunas cepas de *E. coli*, lo que las hace resistentes a la amoxicilina (8).

- Trimetoprim sulfametoxazol

La mayoría de bacterias gram negativas y positivas son sensibles al trimetoprim sulfametoxazol, pero debe hacerse notar que al utilizarlos por separado pueden desarrollar resistencia. Su actividad antimicrobiana es del 50-95% para *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter*, *Pseudomonas pseudomallei* y *Serratia* (8).

- Quinolonas

Por muchos años los miembros más antiguos de ésta clase de antimicrobianos, en particular el ácido nalidíxico, estuvieron disponibles para el tratamiento de infecciones urinarias pero tiene una significancia relativamente menor por su desarrollo rápido de resistencia bacteriana (8).

Contra éste inconveniente, la introducción más reciente de quinolonas fluorinadas como norfloxacin y ciprofloxacina representa un gran avance, pues éstos tienen una amplia actividad antimicrobiana y son efectivos luego de la administración oral (8).

Más recientemente ha surgido la pefloxacina, también quinolona fluorinada, la cual al administrarse por vía oral muestra una absorción del 100%, lo que la caracteriza como la de mejor biodisponibilidad dentro de la familia de las quinolonas (8).

Tienen acción bactericida contra *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campylobacter*, *Haemophilus*, *Citrobacter*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter* y *Neisseria* (8).

- Cefalosporinas

- Primera generación: cefalotina y cefazolina. Acción contra gram positivos, cocos gram positivos (excepto *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*), *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* y algunos gram negativos.
- Segunda generación: cefoxitina y cefaclor. Tienen más actividad sobre gram negativos.
- Tercera generación: cefotaxima, ceftriaxona y cefixima. Menos activas contra cocos gram positivos, pero mayor espectro contra gram negativos. La resistencia puede estar relacionada con la incapacidad de alcanzar sus sitios de acción, alteración en las proteínas de unión con el antibiótico o con enzimas bacterianas (8).

- Aminoglucósidos

A dosis altas pueden ser bactericidas. Inhiben en la síntesis proteica y disminuyen la fidelidad de la traducción del RNA mensajero en el ribosoma. La resistencia antimicrobiana puede estar dada por una falla en la penetración del antibiótico, baja afinidad del fármaco por el

ribosoma bacteriano o su inactivación por enzimas microbianas. La gentamicina es un agente importante para bacilos gram negativos (8).

El espectro de actividad de la amikacina es el más amplio y tiene un papel especial en hospitales donde prevalecen microorganismos resistentes a la gentamicina (8).

- Tratamiento inicial

Según las Guías del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) es el tratamiento que se basa en el resultado de los hechos o investigaciones previas. El Ministerio de Salud en la Guía de Atención Básica y Uso de Medicamentos establece que al contar con una lista de medicamentos limitada se obtienen las siguientes ventajas:

- Se evita la prescripción y consumo de medicamentos innecesario (3).
- El personal de salud puede conocer cada medicamento (3).
- Mejora la economía y la equidad (3).

Según las normas de atención integral creadas por el MSPAS creado en el 2010 el tratamiento empírico o inicial para pacientes con sintomatología compatible con infección del tracto urinario es:

- Niños y niñas: amoxicilina con clavulanato 50 mg/kg/día dividido 3 como primera dosis.
- Mujeres: trimetoprim-sulfametaxona por 10-14 días.
- Mujeres embarazadas: amoxicilina 500mg cada 8 horas por 7 días o cefaclor 500 mg cada 12 horas por 5 días. Si no hay mejoría en tres días iniciar gentamicina 80mg IM y ampicilina 2

gm IV o ceftriaxona 1gm IV. A una mujer embarazada es preferible darle amoxicilina, cefalexina y cefadroxilo por 3 días, sin embargo no indican la dosis (2,3).

El libro de normas del MSPAS no cuenta con tratamiento dirigido para los adultos masculinos (2,3).

3.10. Resistencia antimicrobiana

3.10.1. Perspectiva Histórica

Con el descubrimiento de la penicilina en 1941, da inicio la edad de oro de la terapéutica antimicrobiana. En la década de los '50, *S. aureus* resistente a la penicilina constituyó un serio problema en muchos hospitales de todo el mundo. Inicialmente los organismos parecían ser resistentes a un solo antimicrobiano, pero en la década de los 50, fue encontrada resistencia en cepas de *E. coli* y *Shigella* (8).

Desde esos inicios el desarrollo de nuevas moléculas con la actividad antimicrobiana ha sido impresionante, más de 50 Penicilinas, 70 cefalosporinas, 12 tetraciclinas, 8 aminoglucósidos, 20 quinolonas, 2 estreptograminas, así como el futuro con ketólidos. En la década de los 80, se tenía la seguridad de que se había alcanzado el control de las enfermedades infecciosas. Al final de esa década ya no se establecía claramente este control y cada vez que se introdujo un nuevo antimicrobiano se aislaron estirpes resistentes el cual fue significando un problema práctico (8).

Desde entonces múltiples organismos resistentes son aislados, lo cual significa un problema para el paciente, el uso de drogas más tóxicas y caras; disminuyendo así las opciones disponibles para la clínica (8).

La falta de desarrollo de nuevos antibióticos por falta de interés de los laboratorios ya que los médicos prefieren un cambio en estilo de vida en los pacientes por lo que nos está dejando sin antibióticos contra los agentes patógenos durante los próximos 10 años, por lo que las estrategias de la OMS indican:

- Estimular la investigación para llenar los vacíos del conocimiento y mejorar la comprensión de la resistencia a los antibióticos (4).
- Crear conciencia del problema que representa la resistencia a los antibióticos (4).
- Promover el intercambio de información sobre la resistencia y la comprensión del problema (4).

3.10.2. Mecanismos de resistencia de las bacterias

Las bacterias, por su tremenda capacidad de adaptación, pueden desarrollar mecanismos de resistencia frente a los antibióticos. Existe una resistencia natural o intrínseca en las bacterias si carecen de diana para un antibiótico (como la falta de pared en el *Mycoplasma* en relación con los betalactámicos). La resistencia adquirida es la realmente importante desde un punto de vista clínico: es debida a la modificación de la carga genética de la bacteria y puede aparecer por mutación cromosómica o por mecanismos de transferencia genética (20).

La primera puede ir seguida de la selección de las mutantes resistentes (rifampicina, macrólidos), pero la resistencia transmisible es la más importante, estando mediada por plásmidos, transposones o integrones, que pueden pasar de una bacteria a otra (20).

Las bacterias se hacen resistentes a los antibióticos desarrollando mecanismos de resistencia que impiden al antibiótico ejercer su mecanismo de acción (20).

La gran mayoría de los mecanismos de resistencia pueden agruparse en tres categorías.

- Inactivación enzimática: el principal mecanismo de inactivación es la hidrólisis, como sucede con las betalactamasas y los betalactámicos, pero también pueden ocurrir modificaciones no hidrolíticas tales como las acetilaciones, adenilaciones o fosforilaciones inactivantes de aminoglucósidos (21).
- Modificaciones en el sitio blanco: existen diversas estrategias para alcanzar este objetivo. Destacaremos algunas como ser: modificaciones en el gen que codifica el propio blanco del antibiótico, como por ejemplo las alteraciones en las PBP de *Streptococcus pneumoniae* que confiere resistencia a penicilina e incluso a ceftriaxona; la adquisición de genes que codifiquen para sustitutos de los blancos originales, como PBP2' en *Staphylococcus* spp. meticilinoresistentes o la dihidrofolato reductasa alternativa en las cepas resistentes a trimetoprim (21).

- Alteraciones de la permeabilidad: se pueden incluir aquí tres tipos.
 - Alteraciones de las membranas bacterianas: se ve fundamentalmente en gramnegativos, donde la membrana externa de la envoltura celular rica en lípidos es impermeable a las sustancias hidrofílicas. De este modo dichas sustancias quedan confinadas a la penetración a través de proteínas transmembrana con función de porinas. Existen algunas moléculas de antibiótico, como penicilina y vancomicina, que por su tamaño son incapaces de pasar a través de las porinas de bacilos gramnegativos (21).

La disminución de la expresión de dichas porinas puede disminuir el flujo de llegada del antibiótico al espacio periplásmico. Se considera que en este caso los niveles de resistencia alcanzados no suelen ser suficientes como para conferir resistencia absoluta a un antibiótico. La ocurrencia simultánea de este mecanismo unido a otro, por ejemplo hidrólisis enzimática, sí puede conferir altos niveles de resistencia y ocasionar fallos terapéuticos (21).

- Alteraciones en la entrada de antibióticos dependiente de energía, como ocurre en la primera etapa de ingreso de los aminoglucósidos (21).
- Aumento de la salida de antibióticos: la resistencia por eflujo es un mecanismo inespecífico, que afecta a

diferentes grupos de antibióticos como betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol (21).

En gramnegativos estos sistemas en general se encuentran constituidos por tres proteínas: una de alto peso molecular asociada a la membrana citoplasmática, una con función de fusión de ambas membranas y una porina asociada a la membrana externa. Dentro de los múltiples sistemas de eflujo, los más conocidos son Mex AB-Opr M, Mex CD-Opr J y Mex EF-OprN. Siendo Mex A, Mex C y Mex E proteínas homólogas de aproximadamente 110 kD asociadas a la membrana citoplasmática; Mex B, Mex D y Mex F proteínas de aproximadamente 40 kD, responsables de la fusión de ambas membranas y por último Opr M, J y N porinas de membrana externa de aproximadamente 50 kD (21).

Estos sistemas así constituidos exportan moléculas desde el citoplasma hacia fuera de la membrana externa. En gram positivo se trata de una proteína transmembrana con función ATPasa que actúa como bomba de eflujo (21).

Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos de diversas especies bacterianas, todo lo cual complica sobremanera el estudio de las resistencias de las bacterias a los distintos antimicrobianos (22).

3.10.3. Resistencia intrínseca

La adquisición de material genético por las bacterias susceptibles a antimicrobianos de bacterias con resistencia ocurre a través de conjugación, transformación o transducción con transposones que a menudo facilitan la incorporación de genes de resistencia múltiple al genoma o plásmido. El uso de agentes antimicrobianos también crea una presión selectiva para el surgimiento de cepas resistentes (22).

S. aureus es un ejemplo claro de esta situación. En la era previa a los antibióticos, la mortalidad de pacientes era del 80% al 70%, y para la década de 1940, con la llegada de la penicilina, el pronóstico de los pacientes con infecciones estafilocócicas era muy alentador. Sin embargo, ya desde 1942 se identificaron cepas resistentes, primero en los hospitales y después en la comunidad. Para la década de 1960, más del 80% de los estafilococos aislados eran resistentes a la penicilina. La resistencia a la penicilina está mediada por el gen *blaZ*, cuyo producto es la β -lactamasa, que hidroliza el anillo β -lactámico de la penicilina y lo inactiva (22).

En este contexto surge la meticilina, la primera penicilina semisintética resistente a la β -lactamasa, pero rápidamente se reportaron cepas resistentes a la meticilina (MRSA). El gen *mecA* es el responsable de la resistencia a la meticilina, que forma parte de un elemento genético móvil encontrado en todas las cepas resistentes a la meticilina (22).

Con este mismo comportamiento, se generaron cepas resistentes a las quinolonas, aminoglucósidos y cefalosporinas,

con la identificación de los genes responsables en cada caso. Con la llegada de la vancomicina, las cepas MRSA se trataban con éxito y el uso de este fármaco se incrementó para tratar infecciones estafilocócicas resistentes a la meticilina, *Clostridium difficile* y enterococos, pero con el tiempo aparecieron cepas resistentes a la vancomicina. Para 1997 se reportaron cepas con una resistencia intermedia a vancomicina; y para 2002, cepas con resistencia completa a la vancomicina (22).

Esta resistencia se debe al producto del operon vanA, adquirido por conjugación con *Enterococcus faecalis*. En este panorama, *S. aureus* representa un riesgo muy grave, tanto hospitalario como comunitario. La mortalidad por una bacteriemia causada por *S. aureus* va del 20% al 40%, a pesar de la gran disponibilidad actual de antibióticos, y se incrementa proporcionalmente con su patrón de resistencia (22).

S. aureus no es la única bacteria con este comportamiento, sino sólo un modelo ejemplar. Los microorganismos *P. aeruginosa*, *M. tuberculosis*, *S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *E. coli* y *K. pneumoniae* de igual manera, a lo largo de la historia, han mostrado adaptaciones a muchos de los antibióticos actualmente disponibles y se han identificado los genes responsables en cada adaptación. En estos casos, podemos mencionar al grupo de genes Bla, que produce las resistencias a beta-lactámicos de espectro ampliado y cefalosporinas, los erm A, B y C para macrólidos, mecA meticilina, entre otros. Todos estos microorganismos causan más del 60% de las infecciones hospitalarias y un porcentaje considerable de las comunitarias (22).

3.10.4. Bases genéticas de la resistencia bacteriana

3.10.4.1. Resistencia cromosómica

Esta se desarrolla como resultante de la mutación espontánea en un locus que controla la susceptibilidad a un antimicrobiano determinado (8).

Una región pequeña del cromosoma bacteriano contiene genes estructurales que codifican a un cierto número de receptores farmacológicos, incluyendo los de eritromicina, lincomicina y aminoglucósidos (8).

3.10.4.2. Resistencia extracromosómica

Las bacterias contienen elementos genéticos llamados plásmidos. Los genes del plásmido para la resistencia de los microorganismos controlan a menudo la formación de enzimas capaces de destruir a los medicamentos antimicrobianos. Por lo tanto, los plásmidos determinan la resistencia a las penicilinas y cefalosporinas, portando genes para la formación de betalactamasa (8).

El material genético y los plásmidos pueden ser transferidos mediante los siguientes mecanismos: transducción, transformación, conjugación y mutación (8).

3.10.5. Mecanismos de resistencia a los antibióticos que actúan sobre la pared bacteriana

La pared bacteriana presenta la doble característica de ser una estructura vital para los microorganismos que la poseen y exclusiva de estos. De manera que el diseño o hallazgo de moléculas de antibióticos que actúan a este nivel, constituye una herramienta poderosa y segura para el combate de las infecciones bacterianas. Su principal función es de protección osmótica, permitiendo la supervivencia bacteriana en diversas condiciones de osmolaridad, incluyendo los cambios bruscos de un medio a otro (21).

Esta función se lleva a cabo gracias al peptidoglicano, que actúa como una armadura o malla envolviendo la bacteria, ofreciéndole rigidez y estabilidad. Sin embargo, para entender tanto el mecanismo de acción de los betalactámicos como sus mecanismos de resistencia, es necesario considerar no solo la estructura del peptidoglicán, sino también todo el mecanismo biosintético del mismo, el cual se encuentra acoplado al crecimiento bacteriano y a la regulación de diversos mecanismos de resistencia (21).

3.10.5.1. Peptidoglicano o mureína

Estructura: el peptidoglicán se puede dividir en dos regiones.

- Un polímero de aminoazúcares orientado en sentido transversal, compuesto por la unión cíclica y

repetitiva de un dímero de N acetilglucosamina (NacGlc) y ácido N acetilmurámico (NacMur), mediado por uniones β 1-4 (21).

- Una fracción peptídica que está formada por un pentapéptido que se encuentra unido covalentemente a la molécula del NacMur y que clásicamente se constituye por L-alanina (Lala)-D-glutámico-(Dglu) Ac mesodi aminopimélico (mDAP) (en bacilos gramnegativos) o L- Lysina (L-Lys) en gram positivo y un dipéptido terminal D alanil-D-alanina (Dala-Dala). La estructura compuesta como NacGlc-NacMur pentapéptido constituye el peptidoglicán precursor (21).

Entre las unidades peptídicas se produce el entrecruzamiento longitudinal que le otorga funcionalidad al polímero. Este entrecruzamiento se da de modo tal, que en bacilos gramnegativos se realiza mayoritariamente entre la Dala ubicada en la posición cuatro y el mDAP. Mientras que los gram positivo utilizan un pentapéptido de glicina, para unir Dala a Lys. Este entrecruzamiento tridimensional, le da la rigidez a la molécula de peptidoglicán, le permite cumplir con sus funciones principales (mantenimiento de la presión osmótica, determinación de la forma bacteriana y participación en la elongación y división celular) (21).

Biosíntesis: la síntesis de esta estructura, se puede dividir en tres grandes pasos.

- Intracitoplasmático, dependiente de ATP donde se constituye el precursor NacGlc- NacMur pentapéptido unido a UDP (uridin di fosfato) (21).
- La segunda etapa es intramembranal y consiste en la unión mediante un enlace de pirofosfato del precursor, a un lípido transportador (bactoprenol) y la transposición hacia el espacio periplásmico (21).
- La tercer y última etapa es periplásmica y consiste básicamente en dos pasos, la elongación del peptidoglicán preexistente y el entrecruzamiento de las cadenas peptídicas. Etapa citoplasmática: una vez sintetizado el UDP-Nac-Mur como producto derivado de la reducción del UDP-Nac-Glc, comienza la fase del ensamblaje del componente peptídico (21).

Esto se produce mediante uniones secuenciales y consecutivas, mediadas por ligasas, que van agregando la L-alanina, luego el D-glutámico y como tercer paso el ácido mesodiaminopimélico o la L-lisina respectivamente, si se trata de gramnegativos o gram positivo. El último dipéptido (D-alanil-D-alanina) se introduce ya preformado. Si bien esto parece un detalle insignificante, es este dipéptido el que interactúa con las transpeptidasas o proteínas de unión a penicilina (PBP) permitiendo el entrecruzamiento del peptidoglicán, es la estructura que simulan los betalactámicos para ejercer su efecto y es el sitio

blanco de acción de los glicopéptidos, como vancomicina (21).

El ingreso de alanina a la célula bacteriana se produce a través de porinas específicas para dicho aminoácido, que permiten el ingreso tanto de las formas D como L alanina. Una vez en el interior de la célula, una racemasa, convierte parte de las formas L en D, y finalmente una ligasa específica produce los dipéptidos D-ala-D-ala que completan el pentapéptido. Este compuesto (UDP-Nac-Mur-pentapéptido) que es hidrosoluble, se une a la cara interna de la membrana citoplasmática, y mediante una unión dependiente de energía mediada por una translocasa I, se relaciona al lípido transportador denominado bactoprenol, dando comienzo a la etapa transmembrana (21).

Etapa transmembrana: de esta manera se genera el lípido I (que es la unión del bactoprenol a través de un enlace de pirofosfato al Nac-Mur-penta). Con esta unión se consigue enmascarar la hidrosolubilidad del peptidoglicán, de manera que pueda atravesar la bicapa lipídica (21).

La translocasa II es responsable del agregado del Nac-Glc, constituyéndose así el lípido II. La trasposición del lípido II ocurre entonces de un modo aún no dilucidado, promoviendo la colocación del precursor del peptidoglicano, ahora asomando hacia el espacio periplásmico (21).

Etapa periplásmica: fundamentalmente se producen tres pasos, la transglicosilación, la separación del lípido transportador y el entrecruzamiento peptídico (transpeptidación). La primera y la última la realizan enzimas con actividad transglicosilasa y transpeptidasa (más conocidas como PBP de Penicilin Binding Protein), que se encuentran ubicadas en la membrana citoplasmática con su sitio activo hacia el espacio periplásmico (21).

Las principales PBP denominadas en general PBP I, II y III (debido a que son las de mayor peso molecular), tienen en sus extremos carboxi y amino terminal las funciones transpeptidasas y transglicosilasas. Sin embargo, solo la función de transpeptidasa es inhibible por betalactámicos. La separación del lípido II se produce por acción de una pirofosfatasa que rompe el enlace pirofosfato, dejando al bactoprenol libre para comenzar otra vez el ciclo (21).

Las transpeptidasas reconocen la estructura estereoquímica del dipéptido Dala-Dala, y mediante clivaje de la última alanina liberan la energía necesaria para realizar el entrecruzamiento con el mDAP en gramnegativos o el puente peptídico intermediario de los gram positivo. La regulación de este mecanismo de síntesis es de modo tal, que la inhibición de la transpeptidación inhibe todo el mecanismo de síntesis de pared (21).

3.10.6. Mecanismos de resistencia a betalactámicos

Los tres grandes mecanismos ya descritos pueden ponerse en juego; trastornos en la permeabilidad, alteración del sitio blanco de acción e hidrólisis enzimática. Los trastornos de permeabilidad se corresponden fundamentalmente con la disminución de la expresión de porinas. Como ya se ha dicho, no es un mecanismo que por sí mismo promueva altos niveles de resistencia, pero puede ser muy importante en conjunción con distintos tipos de betalactamasas (21).

- **Modificación del sitio blanco de acción:** como ya fue dicho, el sitio blanco de los betalactámicos son las diferentes PBP. La información genética de estas proteínas se encuentra codificada en el genoma bacteriano y no en plásmidos. Sin embargo, elementos que regulan la expresión de esos genes sí puede ser codificada en un plásmido. Pueden distinguirse distintas alternativas para que se produzca una PBP que presente menor afinidad por los antibióticos (21).

La expresión de un gen alternativo, que codifique una PBP básicamente distinta a la existente, es el caso de *S. aureus* meticilinorresistente, donde la expresión del gen *mecA* produce una PBP alternativa PBP2' que es menos afín a la totalidad de los betalactámicos. Con esto se quiere decir que la expresión del gen *mecA* genera la resistencia a la totalidad de los betalactámicos, independientemente de los resultados in vitro. Este sería el típico caso donde la regulación es mediada por plásmidos (21).

- **Formación de genes mosaico:** por incorporación de fragmentos de material genético de otro microorganismo: este proceso generado por transformación y recombinación homóloga, genera genes en parches, cuya secuencia queda constituida en parte por la información preexistente, y en parte por la recientemente adquirida. Ejemplos de esto son algunas de las PBP de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y las PBP modificadas de *Neisseria gonorrhoeae*, donde se han detectado fragmentos con secuencias de alta homología con las PBP de *N. lactámica* (21).
- **Hidrólisis enzimática:** este mecanismo implica la inactivación de los betalactámicos como consecuencia de la acción de enzimas que reciben el nombre de betalactamasas, y es el principal mecanismo de resistencia a betalactámicos. Estas enzimas son un claro ejemplo de la plasticidad de la genética bacteriana. Probablemente originadas de un reducido grupo de enzimas cromosómicas, constituyen hoy una familia de proteínas de gran disimilitud, que ha requerido numerosas clasificaciones con el intento de poderlas agrupar. Las evidencias disponibles tienden a asignarle en un comienzo, alguna función particular en la síntesis de pared, sobre todo en bacterias gram negativa. Estas hipótesis surgen de experimentos realizados en *Salmonella*, la cual no codifica en su cromosoma betalactamasas de clase C (21).

Cuando se introduce en una *Salmonella* un plásmido que codifica una betalactamasa de clase C (típicamente cromosómica), se observan en el microorganismo alteraciones morfológicas, retardo en la velocidad de

crecimiento y disminución de su virulencia. Estas enzimas destruyen por hidrólisis, penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes. La mayoría de estas enzimas actúan a través de la formación de un complejo acilpenicilina (merced a la presencia de una serina en la posición 70) que se hidroliza rápidamente, regenerando la enzima. Estas enzimas forman parte de un amplio grupo de proteínas denominadas serinproteasas (21).

3.10.6.1. Clasificación de las betalactamasas

Basándose en datos de secuencia parcial del ADN de las betalactamasas, Ambler en 1980 propone clasificarlas en cuatro clases: A, B, C y D. Las enzimas de clase A, cuyo prototipo es la enzima TEM-1, (actualmente presente en más del 50% de los aislamientos de enterobacterias en general), están codificadas en plásmidos y su peso molecular oscila entre 25 y 30 kD, al igual que las de clase B y D (21).

Las enzimas de clase C, están generalmente codificadas en el cromosoma bacteriano y son típicamente inducibles por betalactámicos. Se trata de proteínas que presentan unos 100 aminoácidos más que la de los otros grupos, por lo que su peso molecular suele rondar los 40 kD o más. En algunas especies, la región reguladora del gen ha desaparecido, y en consecuencia la enzima se expresa constitutivamente (21).

Las enzimas de clase B requieren zinc para su actividad y son consideradas por ello metalo betalactamasas. En general son plasmídicas, inhibibles por EDTA, incluyéndose aquí las enzimas que confieren resistencia a los carbapenemes (21).

Las enzimas de clase D constituyen un grupo reducido de enzimas plasmídicas, con actividad incrementada sobre oxacilina (OXA-1), inhibibles por iones cloruros y de forma variable por inhibidores del tipo ácido clavulánico o sulbactam. Estas enzimas, al igual que lo observado en las enzimas de clase A, han ampliado su espectro de acción mediado por mutaciones puntuales a partir de enzimas con actividad reducida a penicilinas como es el caso de las OXA derivadas. En 1995 Bush, Jacob y Medeiros proponen una clasificación funcional para las betalactamasas. Esta se basa en el peso molecular de la enzima, su punto isoeléctrico (pI), el perfil de sustrato y la propiedad de ser inhibidas por la presencia de ácido clavulánico o EDTA (21).

En base a este esquema surgen cuatro grupos funcionales que se correlacionan bien con la clasificación de Ambler, denominándose: 1, 2, 3 y 4 (21).

- Grupo 1 corresponden a enzimas con acción cefalosporinasa, no inhibibles ni por ácido clavulánico ni por EDTA, y que se correlacionan con las enzimas cromosómicas de bacilos gramnegativos de tipo AmpC (21).

- Grupo 2 están constituidas por penicilinasas y cefalosporinasas inhibibles por ácido clavulánico, y coinciden mayoritariamente con el tipo A de Ambler (21).
- Grupo 3 son inhibibles por EDTA pero no por ácido clavulánico, se corresponden con las metaloenzimas de tipo B (21).
- Grupo 4, que incluye penicilinasas no inhibibles por ácido clavulánico encontradas en *Pseudomonas cepacia* (21).

Las betalactamasas son proteínas globulares que presentan una masa 100 veces superior a su sustrato. En este contexto, una vez que el antibiótico ingresa al sitio activo, son muchas las interacciones químicas que se producen entre ambas moléculas. Así, en las serin betalactamasas, el oxígeno con carga negativa del grupo carbonilo de los betalactámicos es atacado por los grupos amino (de carga positiva) de la serina 70 y una alanina que se encuentra próxima. Se forma así mediante un enlace covalente irreversible, un complejo acilpenicilina (acilación). Estas interacciones generan un efecto de “tensión” sobre el grupo carbonilo, que tiende a romper el grupo amida del anillo betalactámico (21).

La íntima proximidad que se genera entre el grupo hidroxilo de la serina 70 y el grupo amida del anillo

culmina la acción, generando la hidrólisis del betalactámico. La presencia de una molécula de agua en el sitio activo de estas enzimas produce la liberación del antibiótico (deacilación), devolviendo la actividad enzimática (21).

3.10.6.2. Metalobetalactamasas (clase B)

Se trata de una familia de enzimas de gran diversidad genética, con porcentajes de identidad de secuencia de entre el 20% y 40%. Sin embargo, se encuentra un motivo conservado dado por cuatro residuos de histidina (H), una aspargina (D) y una cisteína (C), que se ubican según una secuencia consenso HXHXD(X)55-74H(X)18-24C(X)37-41H, lo cual se corresponde a los ligandos con dos átomos de Zinc ++ (21).

El mecanismo de acción de estas enzimas difiere de las serin proteasas, ya que en este caso no se producen uniones covalentes entre la enzima y el sustrato. Aquí cada átomo de Zn^{++} actúa polarizando distintas estructuras del anillo betalactámico. Así el Zn^{++} actúa polarizando el grupo carbonil de dicho anillo, produciendo un hueco oxianiónico que favorece la hidrólisis. El Zn^{++} queda dispuesto próximo al N del anillo, lo que sugiere que interactuaría con el grupo amida de modo de estabilizar el sustrato durante el ataque nucleofílico y favorecer luego el recambio de sustrato de la enzima (21).

Desde el punto de vista médico, existen dos aspectos importantes para clasificar las betalactamasas; ellos son la ubicación de los genes (cromosómicos o plasmídicos) y el espectro de acción. En base a esta información se pueden realizar ciertas generalizaciones (21).

Las betalactamasas plasmídicas son fundamentalmente las de clase A, que son las serin enzimas que clásicamente se encuentran en plásmidos, mientras que las cromosómicas serán las de clase C. De todas maneras debe saberse que desde hace unos años atrás no es infrecuente la detección de betalactamasas de clase C en plásmidos (21).

3.10.6.3. Principales betalactamasas plasmídicas

En los gram positivo son fundamentalmente penicilinasas, sin incluir acción sobre cefalosporinas. Las betalactamasas en bacilos gramnegativos, originalmente poseían un espectro más reducido de acción que las cromosómicas, pero eran más eficaces. La presencia de una estructura a manera de compuerta (denominado bucle omega) relacionada con el óptimo enfrentamiento entre el anillo betalactámico y la molécula de agua ya mencionada, restringía a su vez la llegada al sitio activo de moléculas más grandes (21).

Estas primeras enzimas denominadas betalactamasas de espectro ampliado (BLEA), tienen acción sobre penicilinas y cefalosporinas de primera generación. El agregado de cadenas laterales grandes a nivel del

carbono 7 del anillo cefalosporánico, evita la entrada de estos antibióticos al sitio activo de las BLEA y define a las cefalosporinas de tercera generación (21).

Mutaciones generalmente en dos pasos, generaron la aparición de betalactamasas de espectro expandido (BLEE), con acción sobre cefalosporinas de tercera generación. Para la generación de una BLEE a partir de una BLEA, una primera mutación implica la apertura del bucle omega, con la consiguiente pérdida de la eficacia (disminución de V_{max}). Una segunda mutación reajusta la molécula de agua al anillo betalactámico. La sustitución de dos aminoácidos es suficiente para producir estos cambios (21).

Por lo dicho, las betalactamasas plasmídicas ofrecen al menos dos motivos de alerta: su fácil diseminación inter e intraespecie, y su alta variabilidad con el consiguiente aumento del espectro de acción. La mayoría de las transformaciones se dan a nivel intrahospitalario, donde las cepas pasan de paciente en paciente y las enzimas de germen en germen, hasta que las mutaciones ocurren (21).

Otro elemento importante de las betalactamasas plasmídicas es su capacidad de interactuar con los inhibidores de betalactamasas tipo sulbactam. Estas moléculas con anillo betalactámico pero casi sin actividad antibiótica, tienen la capacidad de una vez acilados, interactuar con residuos enzimáticos (arginina 244) que generan un total desenfoque entre la molécula

de agua y el anillo betalactámico. El resultado es una actividad suicida donde se impide la deacilación. La estructura con la que actúan los inhibidores no se encuentra presente en las betalactamasas cromosómicas (21).

3.10.6.4. Betalactamasas cromosómicas

No son inhibibles. La ausencia de bucle omega sella su perfil de actividad. No restringen la llegada de cefalosporinas, por lo tanto son cefalosporinasas, pero por la misma razón no son altamente eficientes. Confieren resistencia a cefalosporinas de segunda generación, y dependiendo de su cantidad, también son capaces de conferir resistencia a cefalosporinas de tercera generación (21).

Su mecanismo de expresión está estrechamente relacionado a la síntesis y reciclaje del peptidoglicán, que actúa a través de un promotor que en condiciones normales se encuentra inhibido. La ausencia de dicho promotor, impide la expresión de la betalactamasa y es lo que sucede con *E. coli*, donde aun teniendo el gen que la codifica, no es posible provocar su inducción (21).

3.10.7. Quinolonas e inhibición de la replicación del ADN

Básicamente presentan dos tipos de mecanismo de resistencia: por alteración del sitio blanco y por alteración de la permeabilidad. En los últimos años se ha descrito un mecanismo de resistencia plasmídico y trasmisible, que consiste en la acción

de una proteína producto del gen *qnr*, que actuaría bloqueando el sitio blanco de acción. Las alteraciones del sitio blanco se producen por mutación espontánea a nivel cromosómico por alteración de una de las subunidades de la enzima denominada A (la ADN girasa está constituida por dos subunidades A y dos subunidades B). Estas enzimas mutadas tienen menor afinidad por el antibiótico (21).

La aparición de una mutación puntual tiene una probabilidad de ocurrencia de 1×10^{-6} a 1×10^{-9} y es en sí un fenómeno estocástico, independiente de la presencia de antibióticos. La presión de selección que ejercen estos, favorecen la diseminación y prevalencia de aquellas cepas más adaptadas a las condiciones que le impone el fármaco. Las alteraciones de permeabilidad incluyen la modificación de expresión de porinas y un sistema de bombas de eflujo que promueve la excreción del fármaco hacia el medio extracelular (21).

Estas bombas descritas primero para gram positivo, también se hallan en gramnegativos asociadas a porinas de la membrana externa, lo que genera un canal directo entre el citoplasma y el exterior, evitando el espacio periplásmico. La energía de activación depende de un contrartransporte de protones, y como ya se ha dicho, constituyen un mecanismo inespecífico de multirresistencia, que incluye resistencia a tetraciclinas, eritromicina, cloranfenicol y quinolonas. Este sistema es habitualmente utilizado por las bacterias para la exportación de diversas sustancias como toxinas (por ejemplo hemolisinas) y sideróforos (21).

3.10.8. Aminoglucósidos

Los tres grandes mecanismos de resistencia ya nombrados son encontrados contra estos antibióticos. El más importante es la inactivación enzimática, seguido por alteración de la permeabilidad y lejos en tercer lugar, limitado a la estreptomina y la espectinomicina, puede observarse una mutación puntual en el sitio de acción de estos agentes, la proteína de la subunidad 30s denominada proteína S12 (21).

- **Inactivación enzimática:** diversas enzimas pueden inactivar estos antibióticos por acción a distintos niveles. Así, pueden acetilar, adenilar o fosforilar, por intermedio de acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferasas. Estas enzimas tienen un perfil diferente de aminoglucósidos sobre los que actúan, pero la presencia de más de una enzima dificulta este análisis, incluyendo la aparición de enzimas bifuncionales como las presentes en enterococos que poseen actividad de acetil y fosforiltransferasas. Las enzimas pueden ser cromosómicas o plasmídicas y se expresan constitutivamente, independientemente de la presencia de antibiótico (21).

La inactivación enzimática se produce en el proceso de transporte del antibiótico hacia el interior de la célula para alcanzar el ribosoma. La resistencia a cada aminoglucósido es el resultado del balance entre dos velocidades: la de captación intracelular y la de inactivación enzimática. La velocidad de inactivación depende de la afinidad de la enzima por el antibiótico (21).

La resistencia a los aminoglucósidos tiene una incidencia variable a nivel mundial, debido al predominio diferente de las enzimas inactivantes como consecuencia de la presión de selección ejercida por el uso de determinados aminoglucósidos. El predominio de enzimas que inactivan la estreptomycin y kanamicina ha llevado a desplazar el uso de estos fármacos (21).

- **Alteraciones de la permeabilidad:** los aminoglucósidos entran a la célula bacteriana por un mecanismo complejo que implica la adherencia a moléculas de carga negativa, como residuos del LPS, cabezas polares de fosfolípidos y proteínas aniónicas de membrana externa (21).

Luego de esta adherencia por rearrreglo del LPS se produce la entrada al espacio periplásmico del agente. Al llegar a la membrana citoplásmica se produce el ingreso al citoplasma, por un sistema de transporte acoplado al gradiente protónico. Dicho gradiente depende de la actividad de las cadenas respiratorias aerobias, lo cual explica la inactividad de estos agentes frente a anaerobios. Precisamente las modificaciones de este gradiente electroquímico, dificultan la entrada del agente a la célula (21).

- **Mutaciones cromosómicas espontáneas:** generan alteraciones de este potencial o de la cadena de electrones (21).

3.11. Lectura interpretativa del antibiograma en enterobacterias

El gran número de especies dentro de la familia de las enterobacterias conlleva una gran variabilidad de patrones de sensibilidad natural. Esta

diversidad se ve además incrementada por la posibilidad de adquirir genes de resistencia, tanto de microorganismos de la misma especie como de otras. La adquisición de multirresistencia puede llevar a la ineficacia de la mayoría de los antimicrobianos utilizados en la práctica clínica (23).

3.11.1. Betalactámicos

La familia de los betalactámicos es una de las familias de antimicrobianos más numerosa y más utilizada en la práctica clínica. A lo largo de los años, se han ido incorporando nuevas moléculas con mayor actividad frente a los bacilos gramnegativos, capaces de superar las resistencias adquiridas frente a sus predecesores¹. Aunque la resistencia a los betalactámicos está definida por distintos mecanismos (producción de enzimas, alteraciones de la permeabilidad, alteración de la diana y, presumiblemente, expresión de bombas de eliminación activa), el principal mecanismo de resistencia a betalactámicos en enterobacterias es el enzimático, por producción de las betalactamasas (23).

- **Fenotipos de resistencia natural**

Todas las enterobacterias de interés clínico, con la única excepción de *Salmonella* y muy probablemente de *Proteus mirabilis*, son portadoras de una betalactamasa cromosómica natural y propia de cada especie. Estos fenotipos de sensibilidad pueden clasificarse en 4 grupos:

El primer grupo, formado por *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella* y *P. mirabilis*, presenta un fenotipo sensible a todos los

betalactámicos. Tanto *E. coli* como *Shigella* son portadoras de una betalactamasa cromosómica de clase C de Ambler^{1 3} que en su forma natural o salvaje se expresa a nivel muy bajo, y no confiere resistencia de relevancia clínica (23).

El segundo grupo, en el que se encuentran *Klebsiella*, *Citrobacter koseri* y *Citrobacter amalonaticus*, entre otras especies, presenta resistencia de bajo nivel a aminopenicilinas (ampicilina) y carboxipenicilinas (ticarcilina) y sensibilidad disminuida o intermedia a ureidopenicilinas (piperacilina), manteniéndose sensibles a cefalosporinas, monobactamas (aztreonam), carbapenemas (imipenem) y a las asociaciones con inhibidores de betalactamasa (amoxicilina-ácido clavulánico) (23).

La resistencia es debida a la producción de una betalactamasa cromosómica de clase A, con actividad penicilinasas, que en el caso de *K. pneumoniae* puede ser idéntica a la SHV-1 (una betalactamasa plasmídica clásica) y en *K. oxytoca* se trata de la K1 que si se hiperproduce se comporta como una betalactamasa de espectro extendido (véase apartado “Hiperproducción de betalactamasa cromosómica de clase A”) (23).

El tercer grupo está compuesto por *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*, *Providencia*, *Morganella morganii*, *Serratia*, *Hafnia alvei*, *Proteus vulgaris* y *Proteus penneri*. Todas presentan una betalactamasa cromosómica inducible con actividad cefalosporinasa que, en general, les confiere resistencia a aminopenicilinas y cefalosporinas de primera generación (C1G), manteniéndose sensibles a

carboxipenicilinas y ureidopenicilinas, cefalosporinas de tercera (C3G) y cuarta (C4G) generación, monobactamas y carbapenemas. Dentro de este grupo, *C. freundii*, *Enterobacter*, *Providencia*, *M. morgani*, *Serratia*, *H. alvei*, presentan una betalactamasade clase C que les confiere resistencia a lasasociaciones de inhibidores y una sensibilidad variable a cefoxitina. *Enterobacter* y *C. freundii* son resistentes a cefoxitinay presentan sensibilidad disminuida a cefuroxima, mientras que *M. morgani*, *Providencia* y *Serratia*son resistentes a cefuroxima y moderadamente resistentes a cefoxitina (23)

Por el contrario, *P. vulgaris* y *P. penneri* son portadores de una betalactamasa cromosómica de clase A, siendo resistentes a cefuroxima y sensibles a cefoxitina y a las asociaciones con inhibidores de la betalactamasa, por lo que con frecuencia se refieren a estas enzimas como cefuroximasas. El carácter inducible de estas enzimas es fácilmente detectable mediante la técnica de difusión; cuando se disponen los discos de cefoxitina o imipenem próximos a los de las C3G o C4G puede observarse un antagonismo entre ambos antibióticos, resultado de la inducción en la producción de betalactamasas que ejercen los primeros (23).

El cuarto grupo incluye *Yersinia enterocolitica*, que muestra, en la mayoría de las cepas, un fenotipo de cefalosporinasa inducible y penicilinasa y esresistente a aminopenicilinas, carboxipenicilinas y a C1G y C2G. Este fenotipo es producto de la síntesis de dos enzimas, una de clase A y otra de clase C (23).

- **Fenotipos de resistencia adquirida**

Cuando una especie presenta un antibiograma que no concuerda con los descritos como fenotipos naturales puede deberse a un error en la identificación del microorganismo o a la presencia de resistencias adquiridas, en cuyo caso los datos observados deben evaluarse para conocer el mecanismo que los produce e interpretarlo (23).

- **Producción de penicilinasas**

La adquisición de betalactamasas plasmídicas de clase A, denominadas de amplio espectro o betalactamasas clásicas, como TEM-1, TEM-2 y SHV-1, es responsable de la resistencia a aminopenicilinas y carboxipenicilinas y de la sensibilidad disminuida o intermedia a ureidopenicilinas. Las cepas portadoras de estas enzimas mantienen su sensibilidad a cefalosporinas, monobactamas y carbapenemas. Sin embargo, una hiperproducción de estas enzimas conlleva resistencia a C1G, C2G (excepto cefamicinas como la cefoxitina) y con frecuencia sensibilidad discretamente disminuida a la asociación amoxicilina-ácido clavulánico. Además, en el caso particular de la hiperproducción de SHV-1, tanto en *E. coli* como en *K. pneumoniae*, puede observarse una resistencia de bajo nivel a ceftazidima. En este último caso puede observarse por técnica de difusión un ligera sinergia entre amoxicilina-ácido clavulánico y ceftazidima (al situar ambos discos a una distancia de 2,5 a 3 cm) que podría hacer pensar en una betalactamasa de espectro extendido (23).

- **Producción de betalactamasa de espectro extendido (BLEE)**

El grupo mayoritario de BLEE deriva de las betalactamasas mencionadas en el apartado anterior: TEM-1, T E M-2 y SHV-1. Otra familia de BLEE, la CTX-M, cuyo origen no está en las betalactamasas mencionadas anteriormente, sino, probablemente, en las cromosómicas de ciertas especies, como *Kluyvera ascorbata* o *K. cryocrescens*, ha iniciado una rápida expansión, aislándose en la actualidad con mayor frecuencia en diversas áreas epidemiológicas. Las BLEE se caracterizan por ser capaces de inactivar la práctica totalidad de cefalosporinas, a excepción de las cefamicinas, manteniendo la sensibilidad a los inhibidores y a las carbapenemas (23).

3.12. Perfiles fenotípicos de enterobacterias

Son las características de los microorganismos que se pueden identificar para su clasificación. La morfología microscópica y macroscópica de las bacterias fueron las primeras características utilizadas para su identificación, otro método utilizado es el estudio de los patrones de sensibilidad del microorganismo frente a distintos antibióticos (antibiograma) (14).

3.12.1. Perfiles fenotípicos en bacilos gram negativos

Las enterobacterias son las más frecuentemente aisladas y presentan diferentes mecanismos de resistencia entre ellos:

1. Producción de enzimas inactivadoras de antibióticos, acetil transferasas y β -lactamasas (incluyendo β -lactamasas de espectro extendido o BLEE) (21).

2. Alteración de los sitios de acción del antibiótico, proteínas de unión a la penicilina (PBP) alteradas (21).

3. Disminución de la concentración antibiótica ya sea por impermeabilidad o mecanismos de bombeo hacia el exterior (21).

No obstante, dependiendo del género y especie así como de factores externos como la presión selectiva y el uso de antibióticos, se pueden observar con más frecuencia uno u otro mecanismo de resistencia, que son responsables de los fenotipos más comunes. Los mecanismos de inhibición enzimática han sido ampliamente estudiados y las β -lactamasas se han caracterizado y clasificado para su estudio. Particularmente en *K. pneumoniae* y *E. coli*, las β -lactamasas se han caracterizado en detalle, sobre todo las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) las cuales pueden hidrolizar las cefalosporinas de amplio espectro (tercera y cuarta generación) (21).

Los patrones de producción de betalactamasa y su impacto han sido bien definidos para *E. coli* y *K. pneumoniae* hasta el punto de que basados en la concentración inhibitoria mínima (CIM) puede sospecharse la presencia de una u otra beta-lactamasa y pueden hacerse extrapolaciones al respecto (21).

3.12.2. Detección fenotípica de betalactamasas de espectro extendido

Su conocimiento ayuda en la elección del antibiótico más adecuado para el tratamiento de la infección y permite instaurar las medidas adecuadas de aislamiento para evitar la dispersión del microorganismo a otros pacientes. Su detección se basa en la capacidad de estas enzimas de hidrolizar las cefalosporinas de

tercera y cuarta generación y los monobactámicos, disminuyendo por tanto la sensibilidad de la bacteria a estos antibacterianos que se pone de manifiesto en un incremento de las CMI o una disminución de los halos de inhibición cuando se realiza la técnica de difusión con discos (24).

3.12.3. Perfiles fenotípicos frecuentemente observados en otras enterobacterias y su asociación con mecanismos de resistencia conocidos

Los géneros *Enterobacter*, *Citrobacter freundii*, *Serratia*, *Morganella*, *P. stuarti* y *P. rettgeri* son productores de AmpC, la cual se sintetiza en presencia de antibióticos β -lactámicos, no obstante la hiperproducción de AmpC puede producirse por mutación del gen AmpD, lo cual puede originar un fenotipo con sensibilidad disminuida a ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, ureido y carboxipenicilinas. La cefoxitina es un fuerte inductor de AmpC en *Enterobacter* y *Citrobacter*, sin embargo, estas cepas aún pueden permanecer sensibles a cefalosporinas de cuarta generación (21).

En el caso de *Serratia*, *Providencia* y *Morganella* estas cepas naturalmente presentan niveles de AmpC 10 veces menores que en *Enterobacter* y *Citrobacter*, por lo cual pueden ser sensibles aún a la cefoxitina. Solo muy pocos *Enterobacter* y *Citrobacter* presentan una producción basal de AmpC tipo *E. coli*, lo cual al parecer puede conferir la característica general de ser cepas con niveles importantes de resistencia. No obstante, referirse a diferentes fenotipos de *Enterobacter*, *Citrobacter* o *Serratia* puede ser complicado por su patrón de resistencia que suele depender del nivel de producción de AmpC; de esta forma, su espectro de resistencia es bastante amplio, pueden observarse

perfiles muy sensibles así como cepas hospitalarias con multirresistencia (21).

Particularmente en el caso de *Enterobacter cloacae* se ha evidenciado la presencia de β -lactamasas y múltiples mecanismos de resistencia. Un estudio realizado en Australia determinó un porcentaje de β -lactamasas de espectro extendido alrededor de 40% a 50% en los cuales además se presentaron perfiles más resistentes que los β -lactamasa de espectro extendido negativos. La confluencia de múltiples mecanismos ha impedido una caracterización más detallada en estas cepas y dificulta la posibilidad de realizar asociaciones como en el caso de *E. coli* o *K. pneumoniae*. Algo similar suele ocurrir con *Pseudomonas* y *Acinetobacter*. Como la producción de AmpC generalmente es inducida, es importante que en los microorganismos de alto riesgo para resistencia se realicen pruebas para determinar el efecto inductor, esto se hace utilizando discos de un inductor débil y un inductor fuerte (tipo cefoxitina); sin embargo, en algunos casos no se recomienda porque los resultados confiables de las pruebas dependen de la posición de los discos utilizados y aun así la sensibilidad es 80% (21).

Una forma más adecuada de determinar la presencia de AmpC o efecto inductor, es realizar la prueba de sensibilidad a cefoxitina. A este respecto se siguen desarrollando numerosas pruebas que buscan detectar de manera cada vez más eficiente las AmpC (21).

La importancia de la inducción es que particularmente se ha observado que una vez se desarrolla una población de microorganismos dereprimidos estos son estables y se acumulan

en la atmósfera hospitalaria, lo cual hace que sean fácilmente diseminados (21).

Proteus y *Citrobacter diversus* estas bacterias poseen betalactamasas clase A tipo cefuroximasas y algunos aislados presentan betalactamasas clase C. Son resistentes a penicilinas, pueden presentar resistencia a cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima y son sensibles a ceftazidima, cefoxitina, aztreonam, cefepime y carbapenem (21).

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo y diseño de estudio

Estudio descriptivo prospectivo observacional

4.2. Unidad de análisis

Unidad primaria de muestreo: Pacientes que acudieron a la consulta externa con muestra para realizar urocultivo.

Unidad de análisis: Urocultivo positivo y antibiograma.

Unidad de información: Resultado de urocultivo positivo con antibiograma de los pacientes que acuden a la consulta externa.

4.3. Población y muestra

4.3.1. Población

130 pacientes de ambos sexos y de todas las edades que fueron atendidos de forma ambulatoria en los Hospitales del Grupo Hospitalario Guatemala, con sintomatología urinaria durante el periodo comprendido entre junio y julio de 2012

4.3.2. Muestra

En el presente estudio se trabajó con toda la población de ambos sexos comprendida de los 0 a los 99 años que asistieron a la consulta externa de los Hospitales del Grupo Hospitalario Guatemala en el periodo de junio a julio de 2012

4.4. Criterios de investigación

4.4.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes atendidos en forma ambulatoria en Medicina Interna, Infectología, Ginecoobstetricia, Pediatría y Urología con urocultivo positivo para enterobacteria.

4.4.2. Criterios de exclusión:

- Pacientes que presentaron urocultivo negativo o que en su urocultivo se identificó otro microorganismo que no sea enterobacteria.

4.5. Definición y operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INSTRUMENTO
Perfil fenotípico de las enterobacterias	Características de las enterobacterias que permite diferenciarlas entre sí (14).	Son los diferentes tipos de cepas de cada microorganismo obtenido de la lectura del antibiograma Cepas BLEE, BLEA	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Distribucion de las enterobacterias identificadas	Es una disposición tabular de datos estadísticos ordenados ascendente o descendente e de acuerdo a la frecuencia de las enterobacterias (25).	Se presentara a través de distribución de frecuencia relativa en porcentaje de las siguientes enterobacterias: Escherichia, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Morganella, Providencia.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
Resistencia antibiótica de las enterobacterias	Es la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico (14).	Se obtendrá del resultado de sensibilidad reportado en el antibiograma realizado en el laboratorio de Microbiología Amp/Subactam, Amicacina, Ampicilina, Amoxi/Clav, Aztreonam, Ceftriaxona,	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos

<p>Proporción de infecciones del tracto urinario según sexo y grupo etario.</p>	<p>Es la razón en la cual los elementos del numerador están incluidos en el denominador (25).</p>	<p>Proporción según sexo $M / Total \times 100$ $F / Total \times 100$ Proporción según grupo etario $Grupo\ etario / Total \times 100$</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Razón</p>	<p>Boleta de recolección de datos</p>
		<p>Proporción según sexo $M / Total \times 100$ $F / Total \times 100$ Proporción según grupo etario $Grupo\ etario / Total \times 100$</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>Razón</p>	<p>Boleta de recolección de datos</p>
<p>Ceftazidima, Ceftazidima/Clav, Cefalotina, Cefotaxima, Cefotaxima/Clav, Cefoxitina, Cefazolina, Ciprofloxacina, Cefepima, Cefuroxima, Cefotetan, Ertapenem, Nitrofurantoina, Gentamicina, Imipenem, Meropenem, Moxifloxacina, Pip/Tazo, Trimet/Sulfa, Tetraciclina, Ticar/Clavu, Tobramicina.</p>					

4.6. Técnicas, procedimientos e instrumento utilizados en la recolección de datos

4.6.1. Técnicas

- En laboratorio se les dio el recipiente para dar la muestra de orina.
- Se les explicó a los pacientes la manera de dar la muestra para que sea la muestra más confiable, entre las técnicas de recolección están:
 - Chorro medio.
 - Al acecho.
 - Punción suprapubica.
 - Cateterización.
 - Punción de la sonda.
- Luego en los laboratorios de cada hospital donde acudieron los pacientes para realizar su urocultivo los técnicos de laboratorio procederán a cultivar. La orina se cultivó en caja de Petri con agar.
- El químico biólogo observó cada cultivo, en el periodo de 48 horas los cultivos con crecimiento se trasladaron al laboratorio del Hospital Las Américas que es el laboratorio central, en donde identificaron la enterobacteria y le realizaron pruebas de sensibilidad.

4.6.2. Procedimientos

- Los pacientes se presentaron al laboratorio a recoger su frasco para la muestra de orina.
- El técnico al entregarle el frasco le explicó los métodos para la recolección de orina.

- Los pacientes se presentaron con su muestra de orina al laboratorio de cada Hospital de los Hospitales del Grupo Hospitalario.
- Los urocultivos positivos se enviaron a Hospital Las Américas donde identificó la enterobacteria.
- El químico biólogo le realizó prueba de sensibilidad a los urocultivos positivos.
- Se entregaron los resultados con antibiograma.
- Se tomó datos con la boleta de recolección de los urocultivos positivos y su antibiograma.
- Se identificó el perfil fenotípico de la enterobacteria aislada por medio de la concentración de inhibitoria mínima reportada por el laboratorio.
- Se procesaron los resultados.

4.6.3. Instrumento

Se utilizó un cuestionario que recolectó los siguientes datos edad, sexo, datos del urocultivo, resultado del antibiograma y el perfil fenotípico presentado por la enterobacteria aislada. Los datos de sexo y edad fueron utilizados para calcular proporciones según sexo y grupo etario.

4.7. Procesamiento y análisis de datos

4.7.1. Procesamiento de datos

- Ingreso de los datos obtenidos en hoja de cálculo de Excel.
- Tabulación de los datos según perfil fenotípico de las enterobacterias, enterobacterias, resistencia antibiótica de las enterobacterias, sexo y grupo etario.

- Revisión de los datos ingresados.

4.7.2. Análisis de datos

- Se analizó cada grafica de acuerdo a la variable descrita para completar los objetivos de la investigación.
- Para las variables: Perfil fenotípico de las enterobacterias aisladas en urocultivos, distribución de frecuencia de las enterobacterias identificadas, resistencia antibiótica de las enterobacterias, se utilizó un porcentaje y la medida de tendencia central moda.
- Para la variable proporciones de las infecciones del tracto urinario según sexo y grupo etario se realizaron proporciones expresadas en porcentajes.
- Los datos se trabajaron en una hoja de cálculo de Excel.

4.8. Alcances y límites de la investigación

4.8.1. Alcances

Con el resultado de la investigación se busca brindar un tratamiento adecuado a los pacientes ambulatorios del Grupo Hospitalario que presentan infección del tracto urinario y evitar recurrencia de infecciones tracto urinario.

4.8.2. Límites

El resultado obtenido dependió de la confiabilidad de los pacientes al dar la muestra de orina como se les explico, así como de que los técnicos de laboratorio trabajen los cultivos sin contaminarlos.

4.9. Aspectos éticos de la investigación

Esta investigación es de categoría I ya que se realizó con los resultados de los urocultivos positivos que identificaron enterobacterias, por lo que no se puso en riesgo la salud de los pacientes y no se les causó daño alguno durante el estudio, y al tener el resultado se les informó cual es el tratamiento adecuado.

5. RESULTADOS

Las infecciones del tracto urinario constituyen una de las principales causas de consulta a nivel nacional y la resistencia a los antibióticos suele deberse al mal uso del tratamiento antibiótico ya sea por no seguir las indicaciones del médico o por automedicarse sin conocer su diagnóstico, según el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social durante el 2010 se atendieron 433,818 casos.

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno biológico natural. Los genes resistentes codifican varios mecanismos por medio de los cuales los microorganismos pueden resistir los efectos inhibitorios de agentes antimicrobianos específicos.

Los resultados fueron obtenidos del laboratorio del Hospital Américas en donde bajo la supervisión de Licenciada Paola Orozco quien es la jefa del área de microbiología en donde se realiza la identificación de las enterobacterias y posteriormente se realizan pruebas de sensibilidad a los antibióticos. Durante el estudio se realizaron 130 urocultivos en un periodo comprendido de julio y agosto de 2012, en donde se aislaron 34 cepas de enterobacterias que corresponde al 26.15% y 11 (8.46%) cepas que no son enterobacterias siendo estas *Staphylococcus Spp.*, *Streptococcus Spp.*, *Enterococcus Spp.* y *Pseudomona Spp.*

Tabla 1
Perfil fenotípico de las entorobacterias detectadas en urocultivos positivos de paciente ambulatorio en los Hospitales del Grupo Hospitalario durante los meses de julio – agosto 2012

PERFIL FENOTIPICO	f	%
Betalactamasa espectro ampliado	1	2.94
Betalactamasa espectro extendido	7	20.58
Adenosin monofosfato cíclico	13	38.24
No productor	13	38.24
TOTAL	34	100

Fuente: boleta de recolección de datos

Tabla 2
Distribución de frecuencias de enteobacterias aisladas en urocultivos positivos de pacientes ambulatorios de los Hospitales del Grupo Hospitalario durante los meses de julio – agosto 2012

ENTEROBACTERIAS AISLADAS	F	%
<i>Escherichia coli</i>	30	88.23
<i>Proteus mirabilis</i>	3	8.82
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2.94
TOTAL	34	100

Fuente: boleta de recoleccion de datos

Tabla 3
Resistencia antibiótica de 30 cepas *Escherichia coli* identificada en los urocultivos positivos de pacientes ambulatorios de los Hospitales del Grupo Hospitalario durante los meses de julio – agosto 2012

RESISTENCIA ANTIBIOTICA <i>Escherichia coli</i>	SENSIBLE		INTERMEDIO		RESISTENTE		TOTAL
	f	%	f	%	f	%	
Ampicilina/Sulbactam	16	53.33	4	13.33	10	33.33	30
Amicacina	30	100	0	0	0	0	30
Ampicilina	12	40	0	0	18	60	30
Amoxicilina/ac. Clavulanico	21	70	7	23.33	2	6.66	30
Aztreonam	22	73.33	3	10	5	16.66	30
Ceftriaxona	24	80	1	3.33	5	16.66	30
Ceftazidima	24	80	2	6.66	4	13.33	30
Ceftazidima/Ac. Clavulanico	28	93.33	1	3.33	1	3.33	30
Cefalotina	4	13.33	8	26.66	18	60	30
Cefotaxima	24	80	1	3.33	5	16.66	30
Cefotaxima/Ac. Clavulanico	29	93.33	1	3.33	0	0	30
Cefoxitina	29	93.33	0	0	1	3.33	30
Cefazolina	18	60	0	0	12	40	30
Ciprofloxacina	21	70	1	3.33	8	26.66	30
Cefepima	23	76.66	0	0	7	23.33	30
Cefuroxima	22	73.33	1	3.33	7	23.33	30
Cefotetan	30	100	0	0	0	0	30
Ertapenem	30	100	0	0	0	0	30
Nitrofurantoina	30	100	0	0	0	0	30
Getamicina	23	76.66	0	0	7	23.33	30
Imipenem	30	100	0	0	0	0	30
Meropenem	30	100	0	0	0	0	30
Moxifloxacina	22	73.33	0	0	8	26.66	30
Piperacilina/Tazobactam	26	86.66	1	3.33	3	10	30
Trimetropim-sulfametaxona	17	56.66	0	0	13	43.33	30
Tetraciclina	16	53.33	1	3.33	13	43.33	30
Ticar/Ac. Clavulanico	24	80	3	10	3	10	30
Tobramicina	22	73.33	4	13.33	4	13.33	30

Fuente: boleta de recolección de datos

Tabla 4
Resistencia antibiótica de 3 cepas *Proteus mirabilis* identificadas en los urocultivos positivos de pacientes ambulatorios de los Hospitales del Grupo Hospitalario durante los meses de julio – agosto 2012

RESISTENCIA ANTIBIOTICA	SENSIBLE		INTERMEDIO		RESISTENTE		TOTAL
	f	%	f	%	f	%	
<i>Proteus mirabilis</i>	f	%	f	%	f	%	
Ampicilina/Sulbactam	3	100	0	0	0	0	3
Amicacina	3	100	0	0	0	0	3
Ampicilina	3	100	0	0	0	0	3
Amoxicilina/ac. Clavulanico	2	66.66	1	33.33	0	0	3
Aztreonam	3	100	0	0	0	0	3
Ceftriaxona	3	100	0	0	0	0	3
Ceftazidima	3	100	0	0	0	0	3
Ceftazidima/Ac. Clavulanico	2	66.66	0	0	1	33.33	3
Cefalotina	3	100	0	0	0	0	3
Cefotaxima	3	100	0	0	0	0	3
Cefotaxima/Ac. Clavulanico	2	66.66	1	33.33	0	0	3
Cefoxitina	3	100	0	0	0	0	3
Cefazolina	3	100	0	0	0	0	3
Ciprofloxacina	3	100	0	0	0	0	3
Cefepima	3	100	0	0	0	0	3
Cefuroxima	3	100	0	0	0	0	3
Cefotetan	3	100	0	0	0	0	3
Ertapenem	3	100	0	0	0	0	3
Nitrofurantoina	0	0	0	0	3	100	3
Getamicina	2	66.66	0	0	1	33.33	3
Imipenem	3	100	0	0	0	0	3
Meropenem	3	100	0	0	0	0	3
Moxifloxacina	3	100	0	0	0	0	3
Piperacilina/Tazobactam	2	66.66	1	33.33	0	0	3
Trimetropim-sulfametaxona	2	66.66	0	0	1	33.33	3
Tetraciclina	0	0	0	0	3	100	3
Ticar/Ac. Clavulanico	3	100	0	0	0	0	3
Tobramicina	2	66.66	0	0	1	33.33	3

Fuente: boleta de recolección de datos

Tabla 5
Resistencia antibiótica de 1 cepa *Klebsiella oxytica* identificada en los urocultivos positivos de pacientes ambulatorios de los Hospitales del Grupo Hospitalario durante los meses de julio – agosto 2012

RESISTENCIA ANTIBIOTICA	SENSIBLE		INTERMEDIO		RESISTENTE		TOTAL
	f	%	f	%	f	%	
<i>Klebsiella oxytica</i>							
Ampicilina/Sulbactam	0	0	0	0	1	100	1
Amicacina	1	100	0	0	0	0	1
Ampicilina	0	0	0	0	1	100	1
Amoxicilina/ac. Clavulanico	0	0	0	0	1	100	1
Aztreonam	1	100	0	0	0	0	1
Ceftriaxona	1	100	0	0	0	0	1
Ceftazidima	1	100	0	0	0	0	1
Ceftazidima/Ac. Clavulanico	1	100	0	0	0	0	1
Cefalotina	0	0	0	0	1	100	1
Cefotaxima	1	100	0	0	0	0	1
Cefotaxima/Ac. Clavulanico	1	100	0	0	0	0	1
Cefoxitina	1	100	0	0	0	0	1
Cefazolina	0	0	0	0	1	100	1
Ciprofloxacina	1	100	0	0	0	0	1
Cefepima	1	100	0	0	0	0	1
Cefuroxima	0	0	0	0	1	100	1
Cefotetan	1	100	0	0	0	0	1
Ertapenem	1	100	0	0	0	0	1
Nitrofurantoina	0	0	0	0	1	100	1
Getamicina	1	100	0	0	0	0	1
Imipenem	1	100	0	0	0	0	1
Meropenem	1	100	0	0	0	0	1
Moxifloxacina	1	100	0	0	0	0	1
Piperacilina/Tazobactam	1	100	0	0	0	0	1
Trimetropim-sulfametaxona	1	100	0	0	0	0	1
Tetraciclina	0	0	0	0	1	100	1
Ticar/Ac. Clavulanico	1	100	0	0	0	0	1
Tobramicina	1	100	0	0	0	0	1

Fuente: boleta de recolección de datos

Tabla 6
Sexo de los pacientes ambulatorios con urocultivo positivo de los Hospitales del Grupo Hospitalario durante los meses julio – agosto 2012

SEXO	f	%
FEMENINO	29	85.29
MASCULINO	5	14.71
TOTAL	34	100

Fuente: boleta de recoleccion de datos

Tabla 7
Grupo etario de los pacientes ambulatorios con urocultivo positivo de los Hospitales del Grupo Hospitalario durante los meses julio – agosto 2012

GRUPO ETARIO	f	%
0 - 10 AÑOS	11	32.4
11 - 20 AÑOS	2	5.9
21 - 30 AÑOS	5	14.7
31- 40 AÑOS	4	11.8
41 - 50 AÑOS	0	0
51- 60 AÑOS	4	11.8
61 - 70 AÑOS	4	11.8
71 - 80 AÑOS	3	8.8
81 - 90 AÑOS	0	0
MAYOR DE 91 AÑOS	1	2.9
TOTAL	34	100

Fuente: boleta de recoleccion de datos

6. DISCUSIÓN

Se observó que 34 cepas de enterobacterias fueron productoras de betalactamasas por lo que se obtuvo, según el perfil fenotípico un 38.24% AMPc y un 20.58% de BLEE (ver tabla 1). Estudios realizados en otros países muestran datos que difieren del encontrado. En Rumania se reportó en un estudio que las enterobacterias productoras de BLEE fueron del 11%; en India se aislaron 34.4% de estas cepas productoras de BLEE y en otro estudio realizado en Venezuela se reportó 34.5% de cepas productoras de BLEE. (6,11,13)

Habría que realizar el estudio del perfil fenotípico con una muestra más grande y heterogénea que cubra pacientes de hospitales privados y públicos de todo el país para determinar cuál es el perfil fenotípico de las enterobacterias en el país y evaluar si realmente BLEE es el fenotipo predominante como indican los resultados de otros estudios o si en Guatemala el fenotipo predominante es AMPc (6.11.13).

Las enterobacterias aisladas en los 34 urocultivos positivos de los pacientes ambulatorios (ver tabla 2) fueron *E. coli* con 30 cepas (88.23%), *P. mirabilis* con 3 cepas (8.82%) y *K. oxytica* con 1 cepa (2.94%). Estudios realizados en España, Rumania y Polonia reportan *E. coli* como la principal causante de ITU en pacientes ambulatorios; en Latinoamérica estudios en Venezuela y Cuba coinciden con *E. coli*, *Proteus Spp.* y *Klebsiella Spp.* Un estudio realizado en el Hospital Roosevelt durante el año 2004 se detectó que la enterobacteria principal causante de ITU es *E. coli* con un 62% seguido de *Klebsiella Spp.* con un 13.5% y *Proteus Spp.* con 8.1% (5,6,7,11,12,13).

Se observa la similitud en los estudios realizados en otros países y el presente con lo que se mantiene la prevalencia de *E. coli* como la principal enterobacteria causante de ITU en pacientes ambulatorios.

Respecto a la resistencia antibiótica, de 30 cepas de *E. coli* aisladas (ver tabla 3) demuestran resistencia a la ampicilina del 60%, a la cefalotina una resistencia del 60%, a la cefazolina una resistencia del 40%, a ceftriaxona una resistencia del 16.67% y a ciprofloxacina una resistencia del 26.67%.

En España y Rumania estudios demuestran que *E. coli* presenta resistencia del 72% hacia cefalotina, una cefalosporina de 1era generación y a ciprofloxacina una resistencia del 23%. En el Hospital Roosevelt *E. coli* mostró resistencia hacia ceftriaxona del 4.3% y a ampicilina del 30.4%, sin embargo es sensible en un 100% a cefazolina y ciprofloxacina. En este estudio se observa similitud con estudios realizados en Europa en los que se demostró la resistencia de *E. coli* hacia cefalosporinas de 1era generación, al igual que hacia ciprofloxacina; sin embargo en un estudio realizado en el Hospital Roosevelt del año 2004, se observó que esta enterobacteria no presentaba resistencia alguna para ciprofloxacina (5,6,8).

Habría que realizar un estudio más extenso, cubriendo hospitales privados y públicos de referencia nacional para determinar la resistencia antimicrobiana de la *E. coli* en el país y de esa forma actualizar guía de normas de atención del MSPAS para pacientes con ITU, y así iniciar un tratamiento empírico adecuado.

Se aislaron 3 cepas de *P. mirabilis* (ver tabla 4) las cuales presentaron resistencia de 100% a nitrofurantoina y de 33.33% a trimetropim/sulfametaxona.

En el Hospital Roosevelt se mostró que el *Proteus* es resistente en un 66.6% a trimetropim/sulfametaxona y ampicilina. Sin embargo las cepas aisladas fueron sensibles a nitrofurantoina. En ambos estudios se aislaron únicamente 3 cepas de esta enterobacteria (8).

Es conveniente realizar el estudio con mayor cantidad de cepas de dicha enterobacteria ya que no se han aislado las suficientes cepas para determinar su resistencia bacteriana y de esa forma poder brindar un tratamiento empírico adecuado hasta tener el resultado de urocultivo ya que hay discrepancia entre los dos estudios realizados en Guatemala.

Se aisló una cepa de *K. oxytica* (ver tabla 5) que muestra resistencia a los siguientes antibióticos: amoxicilina/clavulanato, cefalotina, cefazolina, cefuroxima, nitrofurantoina, tetraciclina. En España se mostró una resistencia 20-30% a cefotaxime. En el Hospital Roosevelt se aislaron 5 cepas las cuales presentaron resistencia a ampicilina del 80% y a trimetropim/sulfametaxona del 60% (5,8). Siendo diferente la resistencia bacteriana encontrada en este estudio en comparación con los estudios antes mencionados (5,8)

Por el reducido número de cepas aisladas es conveniente realizar un estudio más grande con mayor cantidad de cepas de esta enterobacteria para identificar la resistencia bacteriana.

La proporción de pacientes ambulatorios según sexo (ver tabla 6) mostró que 29 urocultivos (85.29%) corresponden a pacientes del sexo femenino y 5 (14.71%) corresponden a pacientes del sexo masculino. La literatura describe que el principal sexo afectado por ITU es el femenino con lo que se observa una concordancia en este estudio. En las guías y normas de atención primaria que se utilizan en el MSPAS únicamente se describe el tratamiento de ITU para mujeres y niños, pues el sexo masculino presenta esta infección en menor proporción (3,9).

Es conveniente realizar una actualización en las normas del MSPAS ya que el sexo masculino sí presenta ITU y en las guías de manejo no está indicado su tratamiento de elección en caso de padecer esta infección.

Se observó que la mayor proporción por grupo etario (ver tabla 7) corresponde al de 0 a 10 años con 11 urocultivos positivos (32.4%) y 21 a 30 años con 5 (14.7%). Según la literatura el principal grupo etario afectado son los niños y las mujeres en edad fértil, por lo que se observa concordancia de la literatura con este estudio (9,10).

Habría que realizar un estudio más grande abarcando más establecimientos tanto privados como públicos para determinar cuál es el principal grupo etario afectado en el país y determinar si realmente es el grupo de 0 a 10 años el que más presenta estas infecciones como lo indica la literatura.

Como hallazgo incidental se aislaron 11 cepas que no son enterobacterias las cuales son las siguientes: *Streptococcus agalactiae* (2), *Staphylococcus haemolyticus* (2), *Enterococcus faecalis* (2), *Staphylococcus saprophyticus* (2), *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus bovis*.

7. CONCLUSIONES

- 7.1 .** Respecto al perfil fenotípico de las enterobacterias que causan ITU, aisladas en los urocultivos, de las 34 cepas se identificaron 13 cepas productoras de AMPc que corresponde al 38.24% y 7 cepas son productoras de BLEE.
- 7.2.** La distribución de frecuencia de las enterobacterias identificadas en pacientes ambulatorios es la siguiente: de 34 cepas de enterobacterias causantes de ITU, 30 cepas corresponden a *Escherichia coli* con un 88.23%, 3 cepas que corresponden a *Proteus mirabilis* con un 8.82% y 1 cepa de *Klebsiella oxytica* correspondiente al 2.94% con lo que se observa que estos continúan siendo los principales enteropatogenos en ITU.
- 7.3.** Se identificó una resistencia antibiótica de la *E. coli* hacia cefalosporina de primera generación como cefalotina por encima del 60%. *P. mirabilis* presenta una resistencia hacia nitrofurantoina del 100%. *K. oxytica* es resistente el 100% hacia ampicilina, ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulanato, cefalotina, cefazolina, cefuroxima y nitrofurantoina.
- 7.4.** La proporción de pacientes ambulatorios que consultaron por ITU es de 85.29% para el sexo femenino y del 14.71% para el sexo masculino. La mayor proporción de pacientes por grupo etario se encontró en el de 0 a 10 años con un 32.4%.

8. RECOMENDACIONES

A los médicos que laboran en los Hospitales del Grupo Hospitalario

1. Debido a la resistencia demostrada en este estudio se recomienda a los médicos que refieran a los laboratorios o atiendan pacientes de los Hospitales del Grupo Hospitalario, iniciar con un tratamiento empírico con una cefalosporina de segunda generación o una quinolona dependiendo de la edad, en pacientes que llegan por primera consulta con sintomatología de infección del tracto urinario, hasta obtener el resultado del urocultivo para decidir si continua con el tratamiento o debe cambiarse debido a que presenta resistencia.

2. En pacientes a quienes reconsulten con la misma sintomatología o presenten ITU a repetición es recomendable iniciar con una cefalosporina de tercera generación a su ingreso, si lo amerita por la sintomatología del paciente hasta tener el resultado del urocultivo y decidir el tratamiento de elección o realización de estudios para identificar la causa de la patología.

9. APORTES

Gracias a los resultados obtenidos en esta tesis los médicos que atienden pacientes en la consulta externa de los Hospitales del Grupo Hospitalario Guatemala darán tratamiento empírico inicial eficaz, con lo que se obtiene una reducción de gastos médicos, ya que no habrá que dar múltiples tratamientos antibióticos ni serán ingresados para tratamiento antibiótico intravenoso.

El resultado de la investigación será de utilidad para la población que acude a los Hospitales del Grupo Hospitalario Guatemala ya que los médicos que laboran allí no darán un tratamiento empírico inadecuado ya que contarán con una guía para iniciar con un tratamiento hasta tener el resultado del urocultivo, y de esa manera evitar la resistencia antibiótica.

Se entregó un informe de los resultado al Dr. Jorge Laynez Infectólogo de los Hospitales del Grupo Hospitalario para que realice una reunión informativa a los medico de las diferentes especialidades para que den un tratamiento adecuado a los pacientes que asisten de forma ambulatoria a los Hospitales.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Memorias del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Estadísticas; 2008, 2009, 2010 [en línea] Guatemala: MSPAS; 2010 [accesado 20 Jun 2012] Disponible en: epidemiologia.mspas.gob.gt/memorias.htm
2. -----Normas de atención en salud integral para el primero y segundo nivel del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guatemala: MSPAS; 2010.
3. -----Guía para la atención básica y uso de medicamento del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guatemala: MSPAS; 2005.
4. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. [en línea] Ginebra: OMS; 2001 [accesado 20 Abr 2012]. Disponible en: <http://www.SpGlobal2.pdf>
5. Ochoa C, Eiros JM, Perez C, Inglada L. Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. Revista Española de Quimioterapia [en línea] 2005 Jun [accesado 20 abril 2012]; 18(2): 124-135 Disponible en: <http://www.seq.es/seq/0214-3429/18/2/124.pdf>
6. Perozo AJ, Castellano MJ. Detección de Betalactamasas de espectro extendido en cepas de la familia *Enterobacteriaceae*. Kasmera (Maracaibo) [en línea] 2009 Jun [accesado 16 Nov 2011]; 37(1): 25-37. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/km/v37n1/art04.pdf>
7. González L, Ramos A, Nadal L, Morffi J, Hernández E, Berta A, Marchena J, *et al*. Identificación fenotípica y molecular de beta lactamasas de espectro extendido TEM y SHV producidas por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados clínicos hospitalares. Rev Cub Med Trop [en línea] 2007 [accesado 6 Oct 2011]; 59(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S037507602007000100010&script=sci_arttext

8. Morataya Morales, UM. Determinación de resistencia antimicrobiana en infección urinaria de la comunidad en el Hospital Roosevelt de Guatemala. [tesis Licenciatura Químico Farmacéutico]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2004.
9. Stamm W. Infecciones urinarias y pielonefritis. En: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, editoriales. Harrison principios de medicina interna, 16^a ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2006. vol. 2 p. 1890-1897.
10. Elder J. Infecciones del tracto urinario. En: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B, editores. Nelson tratado de pediatría, 18^a ed. Barcelona: Elsevier; 2009. vol. 2 p. 2223-2227.
11. Brand GF. Antibiotic resistance in urinary tract infections in children. Jurnalulul Pediatrului [en línea] 2010 Jul- Dec [accesado 16 Ene 2012]; 13(1): 73-77 Disponible en: <http://jurnalulpediatrului.ro/pages/arihiva/51-52/51-52-III-8.pdf>
12. Hryniewicz K, Szczypa K, Sulikowska A, Jankowski K, Betlejewska K, Hryniewicz W. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. [en línea] 2001 [accesado 13 Nov 2011]; 47(1): 773-780 Disponible en: <http://jac.oxfordjournals.org/content/47/6/773.full.pdf+html>
13. Akram M, Shahid M, Khan A. Etiology and antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in JNMC Hospital Aligarh, India. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. [en línea] 2007 [accesado 14 Nov 2011]; 6(1) Disponible en: <http://www.ann-clinmicrob.com/content/6/1/4>
14. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología Medica. 5^a ed. Madrid: Elsevier; 2006.

- 15.**Álvaro Ostos MB. Perfil microbiológico y resistencia microbiana de las infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad en pacientes ambulatorios del hospital nacional Daniel A. Carrion Callao, Perú. [en línea] [tesis Medicina Interna]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Humana [accesado 5 Dic 2011]; 2002 Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtualdata/tesis/salud/alvaro_om/Introd.pdf
- 16.**García D, Rubio J, Pastorín J, Querol A. Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos. [en línea] España: SAMIUC; 2006 [accesado 6 Nov 2011]. Disponible en: <http://tratado.uninet.edu/c0703i.html>
- 17.**Salazar Bolimbo LD, Vásquez Vidal WL. Evaluación de la resistencia bacteriana en microorganismos prevalentes en infecciones del tracto urinario a partir de antibiogramas realizados en el SAAAC. Período 1996-2007. [en línea] [tesis Químico Farmacéutico]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica [accesado 16 Dic 2011]; 2010. Disponible en: http://www.cybertesis.edu.pe/sisbib/2010/salazar_bl/pdf/salazar_bl.pdf
- 18.**Horacio C. Apuntes de laboratorio. [en línea] Buenos Aires: Laboratorio Britania; 1997 [accesado 16 Dic 2011]. Disponible en: http://www.britanialab.com.ar/esp/informacion_cientifica/apuntes/pdfs/urocultivos.pdf
- 19.**Canton R. Lectura interpretada del antibiograma: ¿ejercicio intelectual o necesidad clínica?. Enferm Infecc Microbiol Clín. [en línea] 2002 [accesado 25 Nov 2011]; 20(4): 176-186 Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/28/28v20n04a13029626pdf001.pdf>
- 20.**Daza RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. Inf Ter Sist Nac Salud. [en línea] 1998 [accesado 30 Nov 2011]; 22(3): 57-67 Disponible en: <http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/bacterias.pdf>

21. Vignoli R, Seija V. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. En: Mota M, Pirez M, Torres M, Rivas C, Vignoli R, Seija V. Temas de bacteriología y virología médica. 2ª ed [en línea] Montevideo: oficina del libro FEFMUR; 2006 [accesado 19 Nov 2011] p. 649-662. Disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/Principalesmecanismosderesistenciaantibiotica.pdf>
22. Becerra G, Plascencia A, Luévanos A, Domínguez M, Hernández I. Mecanismo de resistencia a antimicrobianos en bacterias. Enferm Infecc Microbiol. [en línea] 2009 [accesado 24 Nov 2011]; 29(2): 70-76 Disponible en: <http://www.amimc.org.mx/revista/2009/29-2/mecanismo.pdf>
23. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretativa del antibiograma de enterobacterias. Enferm Infecc Microbiol Clín. [en línea] 2010 [accesado 18 Ago 2012]; 28(9): 638-645 Disponible en: <http://www.elsevier.es/eimc>
24. Calvo J, Cantón R, Fernández F, Mirelis B, Navarro F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gram negativos. Procedimientos en Microbiología Clínica. [en línea] España: SEIMC; 2011 [accesado 18 Ago 2012] Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap38.asp>
25. Milton J. Estadística para biología y ciencias de la salud, 3ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2007.

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
OPCA, UNIDAD DE DOCUMENTACIÓN



11. ANEXOS

Microbiología y perfil fenotípico de la resistencia de enterobacterias en infecciones del tracto urinario

Datos Generales

Edad: _____ Sexo: _____ No. Registro: _____

Resultado del urocultivo

Enterobacteria 1: _____

Enterobacteria 2: _____

Antibióticos	Enterobacteria 1	Enterobacteria 2
	Concentraciones inhibitorias mínimas	Concentraciones inhibitorias mínimas
Ampicilina/Sulbactam		
Amicacina		
Ampicilina		
Amoxicilina/ac. Clavulanico		
Aztreonam		
Ceftriaxona		
Ceftazidima		
Ceftazidima/Ac. Clavulanico		
Cefalotina		
Cefotaxima		
Cefotaxima/Ac. Clavulanico		
Cefoxitina		
Cefazolina		
Ciprofloxacina		
Cefepima		
Cefuroxima		
Cefotetan		
Ertapenem		
Nitrofurantoina		
Getamicina		
Imipenem		
Meropenem		
Moxifloxacina		
Piperacilina/Tazobactam		
Trimetropim-sulfametaxona		
Tetraciclina		
Ticar/Ac. Clavulanico		
Tobramicina		

PERFIL FENOTIPICO

BLEA	
BLEE	
AMPc	
Ninguno	

BLEA	
BLEE	
AMPc	
Ninguno	