

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



“PREDISPOSICIÓN A RESISTENCIA A CEFALOSPORINAS DE 3RA. Y 4TA. GENERACIÓN, EN PACIENTES CON INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO”

MAYNOR JOSUÉ PALMA CARDONA

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas
con especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas
con especialidad en Medicina Interna

Enero 2015



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Maynor Josué Palma Cardona

Carné Universitario No.: 100021487

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el trabajo de tesis **“Predisposición a resistencia a cefalosporinas de 3ra. y 4ta. Generación, en pacientes con infección del tracto urinario”**

Que fue asesorado: Dr. Jorge Maximiliano Laynez Chay

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2015.

Guatemala, 14 de octubre de 2014

Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/lamo

Guatemala, 22 de septiembre de 2014

Dr. Henry Briones
Docente Responsable
Postgrado de Medicina Interna
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Briones:

Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

PREDISPOSICIÓN A MECANISMOS DE RESISTENCIA A CEFALOSPORINAS DE 3RA Y 4TA GENERACIÓN, EN PACIENTES CON INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO.

Realizado por el estudiante Maynor Josué Palma Cardona, de la Maestría de Medicina Interna, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,

Atentamente,



Dr. Jorge Laynez
MEDICINA INTERNA
ENFERMEDADES INFECCIOSAS
C.C.L. 11,162

Dr. Jorge Maximiliano Laynez Chay
Jefe de Servicio Infectología
Departamento de Medicina Interna
Hospital Roosevelt
ASESOR

Guatemala, 22 de septiembre de 2014

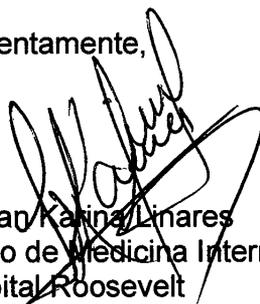
Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
Coordinador Específico de Programas de Postgrados
Universidad San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio le informo que he revisado el trabajo titulado PREDISPOSICIÓN A MECANISMOS DE RESISTENCIA A CEFALOSPORINAS DE 3RA Y 4TA GENERACIÓN, EN PACIENTES CON INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO. El cual corresponde al estudiante Maynor Josué Palma Cardona, de Medicina Interna por lo que le doy mi aval para continuar con los procesos correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,



Dra. Vivian Karina Linares
Departamento de Medicina Interna
Hospital Roosevelt

REVISOR



ÍNDICE

Contenido	página
Resumen.....	i
I. Introducción.....	1
II. Antecedentes.....	2-34
III. Objetivos.....	35
IV. Material y métodos.....	36-48
V. Resultados.....	49-56
VI. Discusión y análisis.....	57-60
VII. Referencias bibliográficas.....	61-64
VIII. Anexos.....	65-66

ÍNDICE DE TABLAS

Tablas	Página
Tabla No.1	4
Tabla No.2	15
Tabla No.3	23
Tabla No.4	26
Tabla No.5	29
Tabla No.6	31
Tabla No.7	33

Tablas de Resultados	Página
Tabla No.1	49
Tabla No.2	51
Tabla No.3	53
Tabla No.4	53
Tabla No.5	54
Tabla No.6	54
Tabla No.7	55

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
Figura No.1	16
Figura No.2	30

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Grafica	Página
Gráfica No.1	49
Gráfica No.2	50
Gráfica No.3	50
Gráfica No.4	52
Gráfica No.5	56
Gráfica No.6	56

RESUMEN

Antecedentes. La exposición a antimicrobianos ha sido factor de riesgo para producción de resistencia a cefalosporinas de 3era y 4ta generación diferentes a Betalactamasas de espectro extendido en las enterobacterias. Uno de los grupos más importantes son aquellos con infección del tracto urinario (ITU) en los cuales las tasas de resistencia pueden ser de 58.8%. **Objetivos.** Determinar la incidencia y factores de riesgo en el desarrollo de resistencia a cefalosporinas de 3ra/4ta generación en pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo. **Metodología.** Estudio descriptivo transversal. Se entrevistó a pacientes ingresados con diagnóstico de ITU por clínica, confirmado mediante urocultivo durante el 2012 en el depto. Medicina Interna del Hospital Roosevelt. Se analizaron los antibiogramas de microbiología de urocultivo positivo en búsqueda resistencia a cefalosporinas de 3ra/4ta generación y BLEE, así como factores relacionados a la presencia de estos mecanismos de resistencia. Se utilizó estadística descriptiva y análisis secundario con estadística analítica no paramétrica. **Resultados.** Hubo resistencia a cefalosporinas de 3ra/4ta generación en un 57.4 %. Insuficiencia Renal Crónica ($p=0.01$ OR 4.81, IC: 95%; 1.31/17.66) y uso de esteroides ($p= 0.0009$ OR 17.4; IC: 95%; 1.98/146) fueron los factores de riesgo con mayor asociación para el desarrollo de resistencia. Pacientes que utilizaron antibióticos previos (Betalactámicos o Quinolonas) tuvieron un RR 21 ($p = <0.05$ IC: 95%; 5.65/79.5) de resistencia a cefalosporinas 3ra/ 4ta generación y un RR 16 para BLEE ($p = <0.005$ IC: 95%; OR 16.1, 5.50/49.25), padecer 2 o más episodios de ITU durante un año es factor de riesgo para desarrollo de resistencia a cefalosporinas de 3ra /4ta generación ($p = <0.05$ OR 7.4, IC: 95% 2.59/21.08). **Conclusiones:** Existe una fuerte relación entre uso previo de Betalactámicos / Quinolonas, enfermedades crónicas y el antecedente de más de 2 episodio de ITU en el mismo año para desarrollo resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación. **Palabras clave:** infección del tracto urinario, resistencia a cefalosporinas 3ra/4ta generación

I. INTRODUCCION.

La infección del tracto urinario (ITU) es la respuesta inflamatoria del urotelio a la invasión bacteriana, generalmente asociado a síntomas o sin ellos.

Las infecciones del tracto urinario son una causa frecuente de consulta médica y también de infecciones intrahospitalarias. El riesgo de presentar una ITU depende de factores como el género, edad, actividad sexual, presencia de embarazo, obstrucción al flujo urinario y cateterización o instrumentación urológica.¹

Durante la historia de la terapéutica con antibióticos se ha observado que los microorganismos pueden llegar a producir resistencia como defensa, por medio de distintos mecanismos. Unos de estos mecanismos son de AmpC cromosómico inducible y la resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación los cuales puede causar multiresistencia a una amplia gama de antibióticos.²

El siguiente estudio cuantificó la incidencia del desarrollo de resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación en pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo ingresados en el departamento de Medicina Interna en el Hospital Roosevelt durante 2012. Se obtuvo un total de 162 pacientes con urocultivo positivo, tomados con técnica “chorro medio” estéril.

Se encontró una incidencia de resistencia del 54.7%, siendo *E.coli* el agente causal común (65% de los casos). 80% de los pacientes eran femeninos con edad de 31 a 60 años con Diabetes Mellitus II, insuficiencia renal crónica, uso de esteroides y más de 2 episodios previos de ITU en año como demoninador común. Betalactamicos y Quinolonas fueron los antibióticos previamente utilizados con mayor frecuencia. El promedio de estancia hospitalaria fue de 13 días, una mínima de 5 días y máxima de 22, utilizando carbapenems (ertapenem o imipenem) como primera línea de tratamiento.

II. ANTECEDENTES

A principios del siglo XXI, la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera aún a las enfermedades infecciosas y parasitarias como una de las principales causas de morbilidad para la población del planeta, especialmente para los niños menores de 5 años, y en los países en vías de desarrollo.³

Así, las enfermedades transmisibles fueron responsables del 32% de las muertes en el año 2002, lo cual en números absolutos representa 57 millones de muertes. Pero la carga total de las enfermedades transmisibles, desde la perspectiva mundial, ocasionaron la pérdida de 610,3 millones de años de vida ajustados por discapacidad.⁴

Una parte significativa de esta carga se relaciona con enfermedades producidas por bacterias. Las enfermedades respiratorias ocasionan 3,9 millones de muertes al año, más del 90% en países en vías de desarrollo, y las enfermedades diarreicas son responsables de 1,9 millones de muertes al año, casi la totalidad de las mismas (97,7%) en países en vías de desarrollo. Estos dos síndromes clínicos disponen, cuando es necesario, de tratamiento antibiótico eficaz.³

El control de las enfermedades infecciosas, desde el punto de vista de salud pública, está seriamente amenazado por el incremento constante en el número de microorganismos resistentes a los agentes antibióticos. Las infecciones resistentes afectan, de manera adversa, a la mortalidad, costos del tratamiento, diseminación de la enfermedad y duración de la misma. ⁴

La situación en los países en desarrollo es particularmente alarmante, dado que en estos países las infecciones respiratorias y gastrointestinales aún son las principales causas de mortalidad. La resistencia a los antibióticos surge de la selección de especies con resistencia natural durante el curso del tratamiento con estos medicamentos, o por la aparición de cepas resistentes entre las cepas sensibles.⁵

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.

El término “antibiótico” fue introducido por Waskman en 1942 para describir sustancias que son producidas por microorganismos y que inhiben el crecimiento de otros en diluciones altas. El uso excesivo e inadecuado de antibióticos es uno de los principales factores en el desarrollo de la resistencia a estos medicamentos. La resistencia a los antibióticos a nivel mundial ha aumentado considerablemente, por lo que la multiresistencia de las bacterias a los antibióticos pone en grave riesgo la vida de los pacientes. Las bacterias pueden adquirir mecanismos de resistencia, por medio de mutaciones y también por transferencia de material genético de otras bacterias.⁶⁻⁷

La resistencia antibiótica continua en aumento y representa grandes retos tanto en el tratamiento para infecciones adquiridas en la comunidad como en hospitales, se calcula que entre el 60 y 70 % de infecciones hospitalarias en Estados Unidos son causadas por bacterias resistentes y que son responsables de cerca de 77,000 muertes anuales.⁸

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS.

Los antibióticos actúan interfiriendo con algún mecanismo del metabolismo celular, para inhibir el crecimiento del microorganismo o destruirlo. Para mantener la especie, las bacterias han desarrollado la capacidad de sobrevivir a la acción de los antibióticos. Las bacterias además de la membrana plasmática, se rodean de una pared celular y una membrana. Esta diferencia fundamental con las células de los mamíferos es la diana para los antibióticos -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes) entre otros antibióticos (Tabla 1). Las otras dianas para la acción de los antibióticos son intracelulares. Por ejemplo los aminoglucósidos interfieren con la biosíntesis de proteínas, pero su capacidad bactericida también descansa en una secuencia compleja de eventos incluyendo dos fases de paso de los aminoglucósidos por la membrana celular y dentro de la bacteria.

TABLA No.1 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS Y PRINCIPALES MECANISMOS DE RESISTENCIA.

Mecanismo de acción	Antibiótico	Mecanismo de resistencia
Inhibición de la síntesis o daño de la pared celular	Penicilinas	a) Modificaciones en los componentes de la pared celular, por ejemplo, las PFP
	Cefalosporinas	b) Producción de β -lactamasas
	Aztreonam	c) Disminución de la permeabilidad de la membrana externa
	Imipenem	d) Fenómeno de tolerancia
	Bacitracin	
	Vancomicina	
	Ciclosetina	
Inhibición de la síntesis, metabolismo o función de los ácidos nucleicos	Quinolonas	a) Mutaciones cromosómicas de la ADN-girasa
	Nitrofurantoína	b) Alteraciones en el mecanismo de penetración en la membrana de gramnegativos
	Metronidazol	c) Dificultades en la incorporación a la célula por alteraciones energéticas de la membrana citoplasmática
		d) Incremento de la eliminación fuera de la bacteria por la acción de una proteína transportadora
	Rifampicina	Mutaciones en el blanco constituido por la ARN polimerasa
Biosíntesis de proteínas	Gentamicina	a) Alteraciones en el transporte del antibiótico al interior de la célula
	Tetraciclina	b) Alteraciones ribosomales
	Clidamicina	c) Por producción de una o varias enzimas inhibitorias capaces de modificar el proceso de transporte a través de la membrana
	Macrólidos	
	Ácido fusídico	Inactivación por la enzima intracelular cloranfenicol acetil transferasa
	Cloranfenicol	
Modificación del metabolismo energético	Sulfonamidas	Producción de enzimas resistentes a la unión con la sulfonamida
	Trimetoprim	
	Isoniacida	

Fuente: 9-11

Organización Panamericana de la Salud. Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. OPS/DPC/CD/206/2004. Washington DC, Estados Unidos de América. 2004.

Recomendaciones del grupo MENSURA para la selección de antimicrobianos en el estudio de sensibilidad y criterios para la integración del antibiograma. MENSURA. Sociedad Española de Quimioterapia / Revista Marzo 2000.

TIPOS DE RESISTENCIA

La resistencia antibiótica puede ser natural (intrínseca) o adquirida. La resistencia natural es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano. Por ejemplo, todos los gérmenes gramnegativos son resistentes a la vancomicina, y esta situación no es variable. La resistencia adquirida es variable y es adquirida por una cepa de una especie bacteriana.

Resistencia individual:

Se refiere a la interacción molecular entre una célula bacteriana con todo su arsenal genético y metabólico, y un antibiótico determinado. Al referirnos a arsenal genético y metabólico es señalar que no siempre es suficiente con que el microorganismo posea un gen que codifica un mecanismo de resistencia en particular. Ese gen o esos genes deben ser expresados en cantidad y calidad suficiente, y muchas veces deben interactuar distintos mecanismos de resistencia para alcanzar la sobrevivencia bacteriana. Como ejemplo se puede destacar la expresión en *E. coli* de su betalactamasa de clase C (tipo Amp-C). El gen que codifica para esta enzima capaz de romper distintos antibióticos betalactámicos se encuentra naturalmente codificado en el cromosoma de dicha bacteria, sin embargo la expresión de esta enzima es mínima debido a que este microorganismo carece del promotor natural (Amp-R).⁹

Resistencia poblacional:

Representa el comportamiento in vitro de un inóculo bacteriano preestablecido enfrentado a determinada concentración de un antibiótico por un período de tiempo determinado, estos son los tipos de estudios realizados por los laboratorios clínicos, dichos estudios dan resultados de sensibilidad o resistencia, que son importantes para el éxito en la terapéutica pero que no determinan el éxito de esta. Resistencia poblacional en microorganismos que están produciendo una infección: en este caso hablamos de eficacia terapéutica y juegan otros factores, como el sitio de infección, las propiedades farmacocinéticas del antibiótico (donde se encuentran incluidas la dosis y el fraccionamiento diario del mismo), el estado inmunológico del paciente, el tamaño del inóculo bacteriano, etc.⁹

GENÉTICA DE LA RESISTENCIA

Las bacterias son capaces de adquirir resistencia en función de su variabilidad genética. Nuevos mecanismos de resistencia pueden ser adquiridos mediante mutación o mediante transferencia de material genético entre células bacterianas de especies relacionadas o diferentes. Estos genes de resistencia pueden estar codificados en el material genético cromosómico o extracromosómico (plásmidos). Teniendo en cuenta que las bacterias tienen a su alcance un gran arsenal de mecanismos que pueden llevar a falla terapéutica es importante conocer los tipos de mecanismos más frecuentes. 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.
- *Modificaciones en el sitio blanco*: existen diversas estrategias para alcanzar este objetivo. Modificaciones en el gen que codifica el propio blanco del antibiótico, como por ejemplo las alteraciones en las PBP, la adquisición de genes que codifiquen para sustitutos de los blancos originales, como PBP2'. la dihidrofolato reductasa alternativa en las cepas resistentes a trimetoprim.
- *Alteraciones de la permeabilidad*: se pueden incluir aquí tres tipos.
 1. 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. La disminución de la expresión de dichas porinas puede disminuir el flujo de llegada del antibiótico al espacio periplásmico.
 2. Alteraciones en la entrada de antibióticos dependiente de energía, como ocurre en la primera etapa de ingreso de los aminoglucósidos.

3. 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. 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. Estos sistemas así constituidos exportan moléculas desde el citoplasma hacia fuera de la membrana externa. En grampositivos se trata de una proteína transmembrana con función ATPasa que actúa como bomba de eflujo. 9

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. Esta función se lleva a cabo merced 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 peptidoglicano, 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.

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. 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. La expresión de un gen alternativo, que codifique una PBP básicamente distinta a la existente, es el caso de *S. aureus* meticilinoresistente, donde la expresión del gen *mecA* produce una PBP alternativa PBP2' que es menos afin 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. 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. lactamica*.

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 gramnegativas. Estas hipótesis surgen de experimentos realizados en

Salmonella, la cual no codifica en su cromosoma betalactamasas de clase C. 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.

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.⁹ 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.

Las enzimas de clase B requieren zinc para su actividad y son consideradas por ello metalobetalactamasas. En general son plasmídicas, inhibibles por EDTA, incluyéndose aquí las enzimas que confieren resistencia a los carbapenemes. 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 isoelectrico (pI), el perfil de sustrato y la propiedad de ser inhibidas por la presencia de ácido clavulánico o EDTA.

En base a este esquema surgen cuatro grupos funcionales que se correlacionan bien con la clasificación de Ambler, denominándose: 1, 2, 3 y 4. Las del 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. Las del grupo 2 están constituidas por penicilinasas y cefalosporinasas inhibibles por ácido clavulánico, y coinciden mayoritariamente con el tipo A de Ambler.

Las del grupo 3 son inhibibles por EDTA pero no por ácido clavulánico, se corresponden con las metaloenzimas de tipo B. Por último, un grupo poco importante no descrito por Ambler, las del grupo 4, que incluye penicilinasas no inhibibles por ácido clavulánico encontradas en *Pseudomonas cepacia*.

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 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. 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.

METALO BETALACTAMASAS (DE 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 ++. 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 $Zn^{++}(1)$ actúa polarizando el grupo carbonil de dicho anillo, produciendo un hueco oxianiónico que favorece la hidrólisis. El $Zn^{++}(2)$ 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. 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.

Al referirnos a betalactamasas plasmídicas nos referiremos fundamentalmente a 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.

PRINCIPALES BETALACTAMASAS PLASMÍDICAS

En los grampositivos 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.

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.

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 primer 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. 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. 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.

Betalactamasas cromosómicas: como ya se dijo 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. Su mecanismo de expresión está estrechamente relacionado a la síntesis y reciclaje del peptidoglicano, 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 aún teniendo el gen que la codifica, no es posible provocar su inducción.

BETALACTAMAS Y MECANISMO DE RESISTENCIA AmpC

Son enzimas que hidrolizan irreversiblemente el enlace amida del núcleo betalactámico de los antibióticos betalactámicos, transformándolos en compuestos inactivos, incapaces de ejercer su acción antibiótica. Son ubicuas en las bacterias gram negativas y representan una forma importante de resistencia.

BETA-LACTAMASA TIPO AMP C: Esta enzima se encuentra codificada en un gran número de bacterias gram negativas; algunas de las cuales son *Aeromona spp.*, *morganella morganii*, *providencia spp*, *proteus (indol positivo)*, *citrobacter*, *enterobacter* y *serratia spp*. También se ha encontrado Amp C mediada por plásmidos en *klebsiella* y *salmonella spp* que no tiene naturalmente expresión de Amp C cromosómico.¹²⁻¹³. Las beta-lactamasa tipo AMP C hidrolizan cefalosporinas de espectro reducido, cefalosporinas de tercera generación, aztreonam e inhibidores de beta-lactamasa.

CLASIFICACIÓN DE LAS BETALACTAMASAS AmpC

Según localización y expresión del gen ampC

AmpC cromosómicas Inducibles: Se producen a bajos niveles de manera natural y aumentan su síntesis en presencia de inductores (betalactámicos). Como se mencionó anteriormente, pueden ser reprimidas, perdiendo así la característica de inducción. Son ejemplos de bacterias productoras: *Enterobacter spp.*, *M. morganii*, *Providencia spp*. *P. aeruginosa*, entre otras.

AmpC cromosómicas no inducibles (constitutivas): Su expresión es a niveles muy bajos sin mostrar resistencia. Cuando se encuentran hiperproducidas pueden conferir resistencia a todos los betalactámicos a excepción de cefalosporinas de 4ta generación y carbapenémicos. La bacteria representativa es *E. coli*.

AmpC plasmídicas inducibles y AmpC plasmídicas constitutivas: La evidencia molecular sugiere que los genes que codifican a estas enzimas, derivan de los genes ampC cromosómicos que naturalmente poseen las enterobacterias arriba mencionadas. Estos genes han sido integrados en elementos genéticos transferibles facilitando la diseminación a diferentes microorganismos. Los genes ampC mediados por plásmidos han sido encontrados en bacterias como *Salmonella spp.*, *K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis* que naturalmente no poseen estos genes.

MÉTODOS DE DETECCIÓN FENOTÍPICA DE BETALACTAMASAS AmpC

Como ya se mencionó no existen métodos fenotípicos estandarizados por el CLSI, para la detección de enzimas AmpC, no obstante, se han diseñado diversos procedimientos con elevada sensibilidad y especificidad.

Método de aproximación de discos: Propuesto por Sanders y Sanders, es aplicable a betalactamasas AmpC inducibles. La técnica consiste en realizar un antibiograma convencional, para luego colocar un disco de cefoxitina o cualquier otro antimicrobiano inductor (Tabla 2) a una distancia de 27mm centro-centro de un disco de cefamandol, ceftazidima, ceftriazona o cefotaxima (antimicrobiano sustrato, revelador o testigo). El microorganismo producirá una betalactamasa inducible si se observa un halo de inhibición truncado del antimicrobiano sustrato, testigo o revelador (Fig. 1).

Algunos autores han evaluado diversas combinaciones inductor-sustrato como: cefoxitina-piperacilina, imipenem-ceftazidima, imipenem-piperacilina/tazobactam e imipenem- cefoxitina; hallando que la combinación imipenem-piperacilina/tazobactam presenta la mayor sensibilidad y especificidad. Ante una prueba positiva se debe alertar al clínico de la presencia de una betalactamasa inducible, que puede ocasionar un fracaso durante el tratamiento con betalactámicos para los cuales la AmpC es activa, como consecuencia de la selección de mutantes deprimidos.

Detección de AmpC usando inhibidores específicos: El método de aproximación de discos no es de ninguna utilidad en cepas derreprimidas, hiperproductoras o con betalactamasas AmpC plasmídicas constitutivas. En estos casos, deben adicionarse técnicas que incluyan la utilización de inhibidores de AmpC. La cloxacilina, constituye un inhibidor de AmpC cuya técnica consiste en inocular la cepa en estudio en placas con agar Mueller Hinton según métodos convencionales, para luego colocar un disco de cloxacilina (500µg) y a ambos lados, discos de ceftazidima (30µg) y cefotaxima (30µg) a una distancia de 25mm centro-centro. Un aumento del halo de inhibición de las cefalosporinas adyacente a la cloxacilina, se interpreta como prueba positiva para la producción de AmpC. La detección de AmpC también puede llevarse a cabo utilizando ácido fenil borónico. Beesley y col., determinaron que el ácido fenil borónico (AFB), es un inhibidor competitivo reversible de las betalactamasas AmpC. Uno de los métodos con AFB, consiste en utilizar discos de cefotetán (30µg) solos y suplementados con 20µl de una solución de AFB (400µg). Tras la realización de un antibiograma convencional, con los dos discos, se considera que existe una betalactamasa de tipo AmpC, si el halo de inhibición del disco con presencia de AFB es mayor o igual a 5 mm, en comparación con el halo del disco que no contiene este inhibidor. Esta técnica es conocida como potenciación de doble disco. oxacilina y el aztreonam, presentan de igual manera acción inhibitoria.

Tabla No.2. Antimicrobianos Inductores de la síntesis de betalactamasas cromosómicas inducibles.

Antimicrobianos con acción inductora elevada	Antimicrobianos con acción inductora débil
Benzil y aminopenicilinas	Ureidopenicilinas
Ácido clavulánico	Cefalosporinas de 3 ^{ra} generación
Cefalosporinas de 1 ^{ra} generación	Cefalosporinas de 4 ^{ra} generación
Cefoxitin	
Imipenem	Aztreonam

Fuente: Jacoby G. AmpC -Lactamasas. Clin Microbiol Rev. 2009; 22: 161-82

Figura No. 1. Método de aproximación de discos para detección fenotípica de betalactamasas AmpC inducibles.

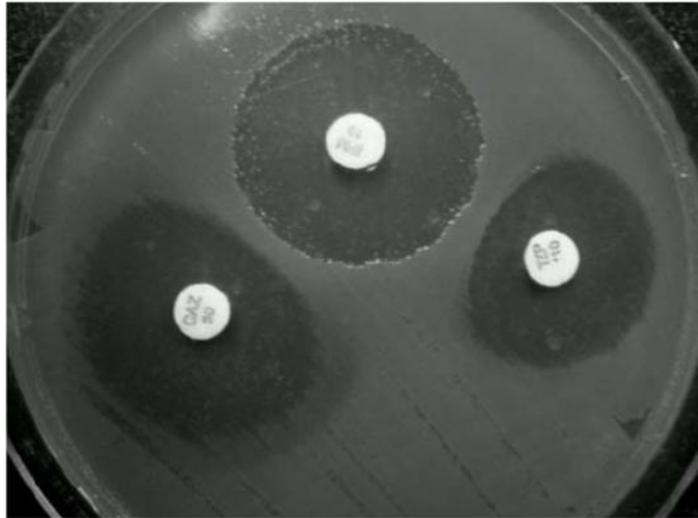


Figura 2. Método de aproximación de discos para la detección fenotípica de betalactamasas AmpC inducibles.

Foto cortesía del laboratorio de bacteriología clínica del Servicio Autónomo Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá". Cumaná estado Sucre.

TZP: piperacilina-tazobactam (100/10 μ g), IPM: imipenem (10 μ g), CAZ ceftazidima (30 μ g).

Fuente: Dianny Del Valle Martínez Rojas. Betalactamasas tipo AmpC: generalidades y métodos para detección fenotípica, Artículo de revisión, Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología 2009; 29:78-83

Técnica con AFB en casos de coexistencia BLEE – AmpC:

En aquellas cepas con producción conjunta de BLEE y AmpC, el AFB tiene una de las utilidades más notorias. La técnica confirmatoria de BLEE recomendada por el CLSI incluye la utilización de ácido clavulánico y, tal como se mencionó al inicio, las AmpC resisten la inhibición por el clavulanato, por consiguiente, la presencia de BLEE puede ser enmascarada por la producción de AmpC. La consecuencia de estos casos es el reporte de falsos negativos para BLEE. Song y col., modificaron la prueba confirmatoria de BLEE estandarizada por el CLSI. Esta técnica modificada consiste en añadir 20 μ l de una solución comercial de AFB (20g/l), a discos de cefotaxime (CTX) de 30 μ g (o ceftazidime de 30 μ g) y CTX con ácido clavulánico (10 μ g) (o ceftazidime-ácido clavulánico). Luego de inocular una placa con agar Mueller Hinton según el método convencional, se coloca el disco de CTX+AFB y el de CTX-ácido clavulánico+AFB. Un incremento de 3mm o más en el diámetro del halo del

disco de CTX+ácido clavulánico+AFB, en comparación con el disco de CTX+AFB, se considera una prueba positiva para BLEE. El AFB inhibe la AmpC permitiendo determinar la presencia de BLEE. Derbyshire y col. Desarrollaron una técnica similar con la finalidad de detectar coexistencia BLEE AmpC, a través de la utilización de discos de cefepime y cefepime-ácido clavulánico.¹⁷

Técnica de detección con discos AmpC, según Black y col.: Este método está basado en el uso de Tris-EDTA para permeabilizar la célula bacteriana y liberar las betalactamasas al medio externo. Los discos AmpC se preparan aplicando 20µl de una mezcla 1:1 de Tris-EDTA 100X y solución salina fisiológica estéril (SSFE), a discos de papel de filtro previamente esterilizados. Una vez preparados se dejan secar y se guardan en refrigeración hasta su uso. Seguidamente, se inocula una placa con agar Mueller- Hinton según el método de difusión con discos, con la cepa ATCC 25922 de *E. coli*.

Método fenotípico simple para la diferenciación entre AmpC cromosómicas y plasmídicas: Los diversos métodos fenotípicos mencionados no permiten diferenciar entre AmpC cromosómicas o plasmídicas (adquiridas). Mirelis y col., durante un estudio de rutina, observaron que aislados de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis* con un patrón de resistencia compatible con la producción de AmpC, mostraban un fenotipo diferencial en las placas de antibiograma. Este patrón consistió en la presencia de colonias dispersas localizadas dentro de los halos de inhibición de los discos de cefoxitina, cefotaxima, ceftazidima y aztreonam, cerca del borde de los mismos. Posteriormente, estudiaron por técnicas moleculares tres de los aislados, seleccionados al azar, encontrando que poseían la betalactamasa AmpC plasmídica CMY-2. En estudios subsiguientes, el patrón fenotípico de presencia de colonias dispersas dentro del halo arrojó 100% de sensibilidad y especificidad para la detección de AmpC plasmídicas. El método resulta de particular utilidad en aquellas bacterias en las cuales es prácticamente imposible distinguir fenotípicamente entre una hiperproducción de AmpC cromosómica natural y una AmpC plasmídica debido a que ambas presentan el mismo patrón de resistencia. Sin embargo, esta diferencia es crítica para la

vigilancia epidemiológica y el control de infecciones debido a que los genes mediados por plásmidos, pueden ser transferidos a otras especies bacterianas en el medio hospitalario y comunitario.

B- LACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)

Reportada en vario microorganismo entre los más frecuentes *E.Coli* y *Klebsiella*, estas confieren resistencia a las oximino cefalosporinas (3era generación), aztreonam y cefalosporinas de espectro reducido, por otro lado son incapaces de hidrolizar cefamicinas, y carbapemens. Las BLEE son inhibidas por los inhibidores de B-lactamasa como tazocin, sulbactam y acido clavulanico a diferencia de las tipo Amp C. Se han descrito varias familias de BLEE siendo TEM, SHV y CTX-M13 las más frecuentes, la mayoría se han originado por pequeñas mutaciones en B-lactamasa por cambios de aminoácidos en su sitio activo, lo que permite su amplio espectro para hidrolizar. Usualmente BLEE tipo TEM y SHV hidrolizan ceftazidime con mayor frecuencia que ceftriaxona o cefotaxime, mientras que las CTX-M usualmente hidrolizan cefotaxime y ceftriaxona mas rápidamente que ceftazidime, de esta manera los laboratorios tamizan con ceftazidime o ceftriaxona solamente, podrían no detectar estas BLEE. Otras familias de BLEE son PER, VEB-1, y BES-1 las cuales son menos prevalentes en el mundo¹⁸.

Una característica importante de BLEE es que son mediadas por plasmidos lo cual les confiere una increíble capacidad entre diferentes especies, además el mismo plásmido que porta el gen BLEE pueden encontrarse genes que codifican resistencia a aminoglucósidos, tetraciclinas y TMP- SMX, lo cual puede conferir resistencia múltiples antibióticos.¹⁹

INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO Y MANEJO ANTIBIÓTICO.

La infección del tracto urinario (ITU) es considerada generalmente como la existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas.²⁰ El origen bacteriano de la ITU es el más frecuente (80%-90%); en este caso, la definición exacta exige no solo la presencia de gérmenes en las vías urinarias, sino también su cuantificación en al menos 10⁵ unidades formadoras de colonias (UFC) mL de orina.²¹

Sin embargo, varios estudios han establecido que un tercio o más de los pacientes, mayoritariamente mujeres sintomáticas, tiene conteos de UFC por debajo de este nivel y presentan ITU. ²²⁻²⁵ En los hombres tienen menor probabilidad de contaminación, se considera como sugerente de infección una cifra de 10³ UFC/mL.²⁶ El diagnóstico de bacteriuria significativa en pacientes cateterizados se hace con valores de 10² UFC/mL. ²⁷

Es la segunda causa de infección más frecuente en los humanos, es solo superada por las infecciones del tracto respiratorio. ²⁸

Más de mitad de todas las mujeres tiene al menos una ITU durante su vida y su presentación más común es durante el embarazo.²⁹ La proporción de frecuencia de UTI entre mujeres y hombres jóvenes es de 3:1; sin embargo, conforme el hombre envejece, esta proporción tiende a igualarse. En el adulto mayor, la ITU es la infección bacteriana más común y el origen más frecuente de bacteriemias. ³⁰⁻³¹

Las ITU son clasificadas de diversas formas: alta o baja, aguda o crónica, no complicada o complicada, sintomática o asintomática, nueva o recurrente y comunitaria o nosocomial.

- ITU baja. Colonización bacteriana a nivel de uretra y vejiga que normalmente se asocia a la presencia de síntomas y signos urinarios, como urgencia, disuria, polaquiuria, turbidez y olor fétido de la orina. Incluye a la cistitis y uretritis.³²
- ITU alta. Presencia de signos y síntomas de ITU baja, asociada a colonización bacteriana a nivel ureteral y del parénquima renal, con signos y síntomas sistémicos como, escalofríos, fiebre, dolor lumbar, náuseas y vómitos. En este grupo se encuentran las pielonefritis.³³

La distinción entre ITU baja y superior sigue siendo clásicamente aceptada. Sin embargo, es solo de utilidad para el médico si determina que la infección está limitada a las mucosas de la vejiga y la uretra o compromete órganos sólidos, como riñones o próstata.³⁴ Por este motivo, hablar de ITU complicada o no complicada es de mayor utilidad clínica para el médico.³⁵

- ITU no complicada. La que ocurre en pacientes que tienen un tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas, sin una historia reciente de instrumentación (sondaje, uretrocistoscopia) y cuyos síntomas están confinados a la uretra y vejiga. Estas infecciones son muy frecuentes en mujeres jóvenes con una vida sexual activa. 36-39
- ITU complicada. Ocurre debido a factores anatómicos, funcionales o farmacológicos que predisponen al paciente a una infección persistente o recurrente o a fracaso del tratamiento. Estos factores incluyen condiciones a menudo encontradas en ancianos ampliación de la próstata, obstrucciones y otros problemas que requieren la colocación de dispositivos urinarios y a la presencia de bacterias resistentes a antibióticos múltiples. Su espectro comprende desde una cistitis complicada hasta una urosepsis con choque séptico.⁴⁰⁻⁴¹
- ITU o bacteriuria asintomática. Muchos pacientes pueden tener una bacteriuria significativa (10^5 UFC/mL de orina) sin presentar síntomas ITU recurrente. Más de tres episodios de ITU demostrados por cultivo en un periodo de un año
- ITU nosocomial. Aparición de infección urinaria a partir de las 48 horas de la hospitalización de un paciente sin evidencia de infección, asociada a algún procedimiento invasivo, en especial, colocación de un catéter urinario.

INCIDENCIA

Se estima que globalmente ocurren al menos 150 millones de casos de ITU por año. En EEUU, 7 millones de consultas son solicitadas cada año por ITU. Las mujeres jóvenes son comúnmente afectadas, con un frecuencia estimada de 0,5 a 0,7 infecciones por año. Del total de las mujeres afectadas por una ITU, el 25% al 30% desarrollará infecciones recurrentes que no están

relacionadas con alguna anomalía del tracto urinario, ya sea funcional o anatómica. La incidencia estimada de ITU en los hombres jóvenes con respecto a las mujeres de la misma edad es significativamente inferior: 5 a 8 infectados por 10 000. La prevalencia de ITU o bacteriuria asintomática en el anciano es de 10% a 50%, y es moderadamente más elevada en las mujeres.

La ITU es una de las infecciones bacterianas más frecuentes de la infancia. A los 7 años, aproximadamente, 8% de las niñas y 2% de los varones han tenido al menos un episodio de ITU. El riesgo de que la ITU recurra es de 10% a 30%, en los siguientes 6 a 18 meses.

Las infecciones urinarias asociadas con sondas vesicales constituyen el 35% a 40% de todas las infecciones nosocomiales; en general, 10% de los pacientes cateterizados por corto tiempo (< 7 días) y 15% de los cateterizados por más de 7 días desarrollan infección, con un riesgo diario de 5%. La ITU es la causa más frecuente de sepsis por Gram negativos. En más del 95% de los casos, un único microorganismo es el responsable de la ITU. El agente etiológico más frecuente de ITU en ambos sexos es la *Escherichia coli*, responsable del 75% a 80% de casos; el 20% a 25% restante incluye microorganismos como: *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella sp.*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

En el caso de la ITU complicada y nosocomial, la E. coli sigue siendo el principal agente causante, pero la presencia de *Klebsiella sp*, *Citrobacter* y *Pseudomonas aeruginosa* y de gérmenes grampositivos como *Staphylococcus epidermidis* *meticilinoresistente* y *Enterococcus sp* está aumentada. Los pacientes sondados suelen presentar infecciones polimicrobianas. Hongos, como *Candida sp.*, suelen ser encontrados en pacientes diabéticos, inmuno suprimidos o que están recibiendo antibióticos de amplio espectro; más raros y, principalmente, en pacientes inmunodeprimidos pueden ser aislados *Aspergillus* o *Cryptococcus* en orina.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Bacteriuria sintomática de las vías urinarias es diagnosticada por cualquiera de los dos siguientes criterios:

1. Presencia de uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre ($> 38^{\circ} \text{C}$), tenesmo, polaquiuria, disuria o dolor suprapúbico y cultivo de orina con 105 UFC/mL con no más de dos especies de organismos.
2. Presencia de dos de los siguientes signos o síntomas: fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$), tenesmo, polaquiuria, disuria o dolor suprapúbico, más cualquiera de los siguientes:
 - Nitratos o leucocito-esterasa positivo.
 - Piuria > 10 leucocitos/mL.
 - Visualización de microorganismos en la tinción de Gram.
 - Dos urocultivos con $> 10^3$ UFC/mL del mismo germen.
 - Urocultivo con 105 UFC/mL de orina de un solo patógeno en paciente tratado con terapia antimicrobiana apropiada.

Bacteriuria Asintomática De Las Vías Urinarias: Paciente asintomático (ausencia de fiebre, tenesmo, polaquiuria, disuria y dolor suprapúbico), al que se le detecta una concentración bacteriana 105 UFC/mL con no más de una o dos especies de microorganismos.

Infección De Otras Regiones Del Tracto Urinario: Fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$), dolor o hipersensibilidad local (puño percusión lumbar, masaje prostático), aislamiento por cultivo o visualización por tinción Gram de microorganismos a partir de biopsias o aspirados, a excepción de la orina, de los tejidos u órganos del tracto urinario con sospecha de estar afectados.

Tabla No.3 Microorganismos más frecuentemente aislados en urocultivo.

-
- Especies uropatógenas comunes (crecen en 24 horas)
 - *Escherichia coli*
 - *Klebsiella* spp
 - *Proteus* spp
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Enterobacter* spp
 - *Enterococcus* spp
 - *Staphylococcus saprophyticus*
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Morganella morganii*
 - *Streptococcus agalactiae*
 - Especies que pueden ser uropatógenas: requieren incubación prolongada o siembra
 - *Gardnerella vaginalis*
 - *Haemophilus influenzae*
 - *Haemophilus parainfluenzae*
 - *Corynebacterium urealyticum*
 - Especies no uropatógenas (flora residente)
 - *Lactobacillus*
 - *Difteroides (Corynebacterium)*
 - *Streptococcus* grupo viridans
 - *Micrococcus*
 - *Staphylococcus* coagulasa negativa diferentes de *S. saprophyticus* y *S. epidermidis*
 - *Actinomyces* spp
 - *Bacillus* spp
 - Especies uropatógenas poco comunes (no crecen en medios de rutina)
 - *Neisseria gonorrhoeae*
 - *Chlamydia trachomatis*
 - *Ureaplasma urealyticum*
 - *Mycobacterium tuberculosis*
 - Especies uropatógenas relacionadas a catéteres vesicales de corta duración
 - *Escherichia coli*
 - *Providencia stuartii*
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Proteus mirabilis*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Staphylococcus* coagulasa negativa (*S. epidermidis*)
 - *Enterococcus* spp
 - *Candida* spp
 - Especies uropatógenas relacionadas a catéteres vesicales de larga duración
 - *Providencia stuartii*
 - *Morganella morganii*
 - *Proteus mirabilis*
 - *Escherichia coli*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Staphylococcus* coagulasa negativa
 - *Enterococcus* spp
 - *Candida* spp

Fuente: Sociedad Chilena de infectología, Rev Chil Infectol. 2001; 18(1):57-63.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS.

El estudio del sedimento urinario, a partir de una muestra de orina obtenida del chorro medio de la micción (OOCMM), es de gran utilidad, en él es posible hallar leucocitos y piocitos, así como hematíes, que suelen observarse hasta en 40 a 60% de los pacientes con ITU. La tinción de Gram en muestras de OOCMM puede ser usada para detectar bacteriuria. En esta prueba semicuantitativa la detección de un organismo por campo usando aceite de inmersión tiene una correlación aproximada con 100 000 UFC/mL en el cultivo. La presencia de bacterias visibles en el examen microscópico de orina es menos sensible (40 a 70%) pero muy específica (85% a 95%). La presencia de piuria en el análisis urinario tiene una sensibilidad elevada (95%) y una especificidad relativamente alta (71%) para ITU. El análisis usando tiras es útil para medir la esterasa leucocitaria y/o los nitritos a partir de una muestra de orina, estas pruebas refuerzan el diagnóstico clínico de ITU. Las tiras de esterasa leucocitaria presenta una especificidad de 59% a 96% y una sensibilidad de 68 a 98% para detectar uropatógenos en una concentración equivalente a 10⁵ UFC/mL en orina.

Las tiras que miden los nitritos pueden ser negativas si el microorganismo causante de la ITU no reduce el nitrato, como los *Enterococcus sp*, *S. saprophyticus*, *Acinetobacter*. Por tanto, la sensibilidad de la prueba de nitritos por tiras tiene una sensibilidad de 19% a 45%, pero una especificidad de 95% a 98%. La prueba de nitritos también puede ser falsa negativa si la muestra de orina es demasiada diluida.

La prueba estándar para cualquier forma de ITU es el urocultivo. A veces, no se considera necesario un urocultivo en pacientes ambulatorios con ITU, porque es debida a un uropatógeno prevalente; sin embargo, siempre debería realizarse el urocultivo y, si es positivo, solicitar un perfil de sensibilidad extra. El urocultivo más el antibiograma tiene dos tiempos: el primero, suele ser de 24 horas, lo que normalmente tarda en hacerse patente el crecimiento del uropatógeno; y un segundo, en el que se hace la identificación y se determina la susceptibilidad, tarda entre 48 y 72 horas. La sensibilidad y especificidad del cultivo utilizando como punto de corte la concentración tradicional de 10⁵

UFC/mL es de 51% y 95%, respectivamente, y cuando el punto de corte se ajusta a una concentración de 102 UFC/mL, de 95% y 85%, respectivamente. El valor predictivo positivo para una concentración de 102 UFC/ mL es 88%. En vista de esto, los clínicos y los microbiólogos deberían cambiar su perspectiva diagnóstica y el tratamiento de mujeres con ITU sintomática aguda por coliformes con cultivos positivos a concentraciones > 102 UFC/mL. En la Tabla 5 son resumidos estos resultados.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ITU depende de si es complicada o no complicada y siempre se debe tener en cuenta a los factores de riesgo (Tabla 5). Es importante seleccionar en forma empírica hasta que se cuente con el resultado del urocultivo y antibiograma un antibiótico con alta eficacia sobre el agente sospechado, muy buena distribución corporal, alta concentración en las vías urinarias y con toxicidad baja.

Los objetivos del tratamiento deben ser la obtención de una respuesta rápida y efectiva, prevención de la recurrencia y evitar la aparición de resistencia a los antibióticos. La elección de un antibiótico, en diversas infecciones, depende de los niveles de concentración plasmática que alcanza el antibiótico para lograr una susceptibilidad antimicrobiana alta. Pero, en el caso de la ITU, lo importante es la concentración del antibiótico en el parénquima renal, en la capa más profunda de la pared de la vejiga y de la próstata. Por tanto, la excreción concentración urinaria y la determinación de la actividad del antibiótico en la orina son importantes para la decisión de si su uso se justifica o no en el tratamiento de la ITU.

En la Tabla 6, se resume los principales antibióticos utilizados para el tratamiento de la ITU y algunos esquemas generales. Cuando se elige un betalactámico, el éxito terapéutico depende del tiempo en que la concentración del antimicrobiano permanece por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM); por tanto, cuanto mayor es el tiempo que la concentración del antibiótico está por encima del CIM, mejor será el resultado terapéutico.

Tabla No.4 Pruebas diagnosticas para ITU con disuria.

Exámenes de laboratorio	Sens	Espec	VPP	VPN
● Cultivo a partir de OOCM				
– 10 ² coliformes/mL de orina	95	85	88	94
– 10 ⁵ coliformes/mL de orina	51	59	98	65
● Sedimento urinario				
– Más de 8 leucocitos/mm ³	91	50	67	83
– Más de 20 leucocitos/mm ³	50	95	94	54
● Tinción de Gram (orina no centrifugada)				
– ≥ 1 bacteria/campo en aceite de inmersión	96	95	54	100
– ≥ 5 una bacteria/campo en aceite de inmersión	91	99	93	99
● Pruebas rápidas				
– Tira de esterasa leucocitaria	68-98	59-96	19-86	91-97
– Tira de nitrito	19-45	95-98	50-78	82-89
– Esterasa leucocitaria más nitrito	67-100	67-98	48-81	46-90

Sens: sensibilidad; Espec: especificidad;

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

Se define piuria a la presencia > 10 leucocitos/μL o > 6 leucocitos alterados por campo de 40x.

Adaptado desde: Heather Semeniuk H, Church D. J Clin Microbiol. 1999;37(9): 3051-3052.

Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, et al. N Engl J Med. 1996;335:468-74.

Wilson ML, Gaido L. CID 2004;38: 1150-1158.

Orenstein R, Wong ES. Am Fam Phy. 1999;59(5):1225-34,1237.

Entonces, muchas veces el fracaso terapéutico con un betalactámico se debe a que ha sido administrado mal: se prescribe a intervalos muy largos o a concentraciones muy bajas. En el caso de los antimicrobianos con actividad dependiente de los picos de concentración máxima sobre la CIM, como los aminoglicósidos y las quinolonas, el resultado adecuado de la terapia se basa en dosis que garanticen picos máximos de concentración antibiótica en relación al CIM con relativa independencia al tiempo de concentración mantenido bajo la curva.

En la ITU no complicada, se ha usado de rutina trimetoprima sulfametoxazol, pero estudios recientes demuestran que su susceptibilidad es baja. Por tanto, se prefiere usar macrodantina, cefalosporinas de primera y segunda generaciones, amoxicilina/ ácido clavulánico y, a veces, quinolonas.

La bacteriuria asintomática debe ser tratada con antibióticos en los pacientes sometidos a cirugía o manipulación urológica y trasplante renal; con neutropenia o inmunodepresión; con anomalías urológicas no corregibles y episodios de infección urinaria sintomática; o con bacteriuria persistente después de intervención urológica o después de retirar la sonda urinaria. Eventualmente, el tratamiento también puede estar indicado en las infecciones por *Proteus spp.* (riesgo de formación de cálculos de estruvita) y en los pacientes diabéticos. Las mujeres embarazadas podrían beneficiarse de un tratamiento adecuado, tomando en cuenta que entre el 2% y 10% de los embarazos se complican por la presencia de ITU y un 25 a 30% de estas mujeres desarrollan pielonefritis durante el mismo.

En el caso de las pielonefritis no complicadas, la terapia oral debería ser considerada en los pacientes con síntomas leves a moderados, que no tienen condiciones mórbidas concomitantes y que pueden tolerar la vía oral. Debido a que *E. coli* viene mostrando una resistencia cada vez más creciente a la ampicilina, amoxicilina y a las cefalosporinas de primera y segunda generaciones, estos agentes no deberían ser usados para el tratamiento empírico de la pielonefritis.

En estos casos, el tratamiento empírico con fluoroquinolonas es de elección porque son útiles tanto en la ITU complicada como en la no complicada; las más usadas son la ciprofloxacina y la norfloxacina. Sin embargo, el uso de fluoroquinolonas como terapia de primera línea para el tratamiento de la ITU baja no complicada debería ser desalentado, a excepción de los pacientes que no pueden tolerar sulfonamidas o trimetoprim, los que tienen una frecuencia alta de resistencia antibiótica debido a un tratamiento antibiótico reciente o los que residen en un área donde la resistencia a trimetoprima sulfametoxazol es significativa.

En los pacientes incapaces de tolerar la medicación oral o que requieren ser hospitalizados debido a una ITU complicada, la terapia empírica inicial debe incluir la administración parenteral de alguna de los siguientes antibióticos con acción antipseudomonas como, ciprofloxacina, ceftazidima, cefoperazona, cefepima, aztreonam, imipenem-cilastatina o la combinación de una penicilina antipseudomonal, como ticarcilina, mezlocilina o piperacilina, con un aminoglicósido.

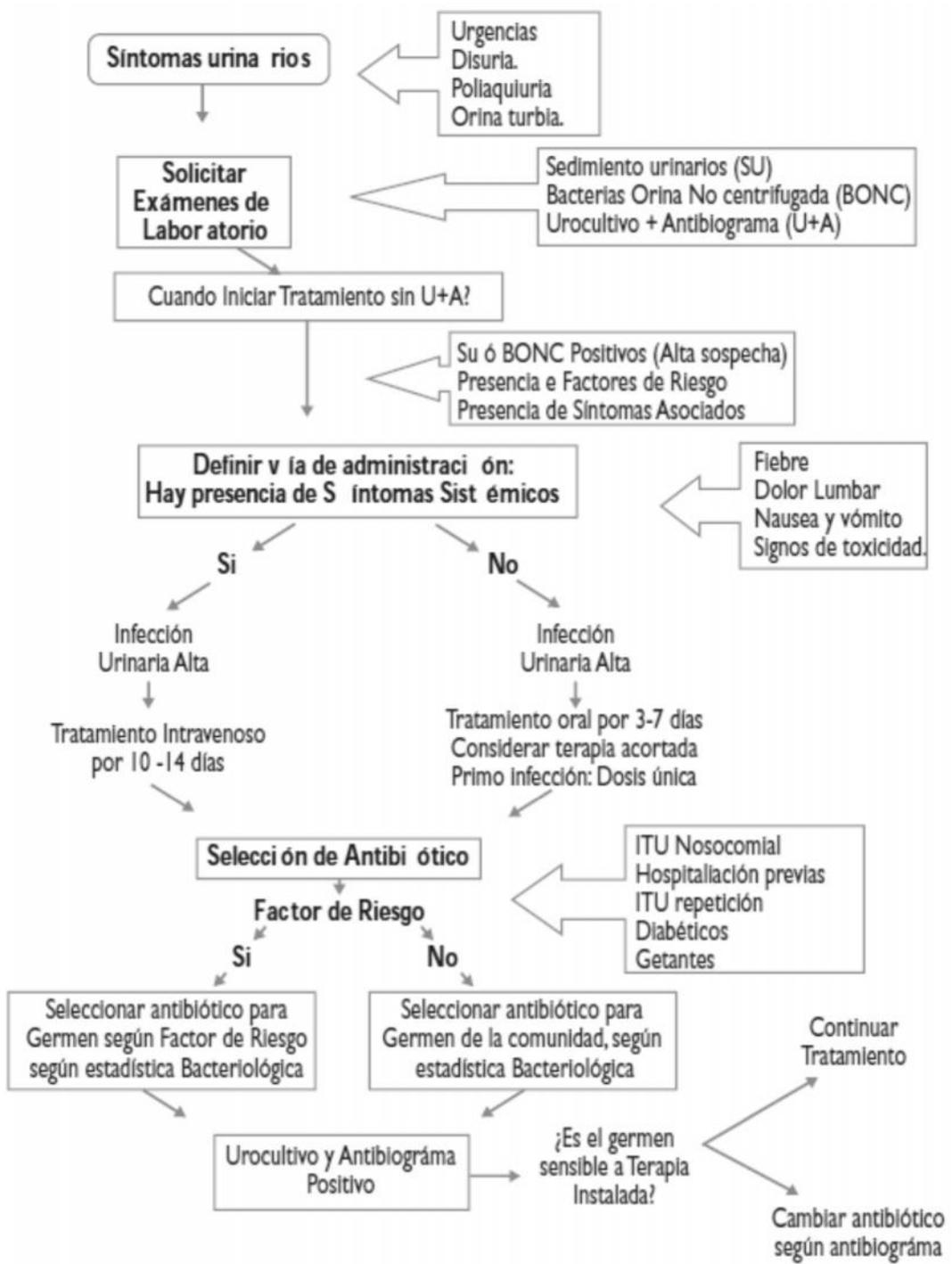
Los *Enterococcus* sp. pueden ser encontrados con cierta frecuencia en la ITU complicada. En las áreas que se reporta resistencia de cepas de *Enterococcus* sp., como *E. faecium*, el agente de elección es linezolid o quinupristín dalfopristín. En la Figura 9, se presenta un flujograma para el manejo del paciente sospechoso de ITU.

Tabla No. 5. Factores de Riesgo para Desarrollo de ITU.

-
- Alteraciones al libre flujo
 - Orgánicas
 - Reflujo vesicoureteral
 - Instrumentación: cateterismo urinario, cirugía endoscópica
 - Obstructivas
 - Cáncer de próstata, tumores compresivos intrínsecos o extrínsecos
 - Estenosis uretral
 - Litiasis vesical, pielocalicial y ureteral
 - Funcionales
 - Embarazo
 - Disfunción vesical: vejiga neurogénica, incontinencia, etc.
 - Estructurales
 - Malformaciones: valva uretrales, estenosis, uréter ectópico, etc
 - Poscirugía de vías urinarias: derivaciones, fistulas, obstrucciones iatrogénicas
 - Procesos predisponentes y/o agravantes
 - Diabetes mellitus
 - Edad avanzada
 - Hospitalizaciones repetidas
 - Insuficiencia renal crónica
 - Hiperplasia de próstata
 - Historia de ≥ 2 ITU en menos de un año
 - Síndrome climatérico sin terapia de reemplazo hormonal
 - Inmunosupresión: VIH, medicamentosa, idiopática, trasplantados, neoplasias
 - Procesos predisponentes sociales
 - Vida sexual altamente activa (mujeres)
 - Uso reciente de diafragma uterino más espermicida, de tapones uterinos o de espermicidas solos
 - Sexo anal asociado en el mismo acto a sexo vaginal
 - Sexo con trabajadoras sexuales, con parejas masculinas no seguras
 - Cambio constante de parejas sexuales
 - Cunilingus durante el acto sexual
 - Homosexualidad
 - Falta de circuncisión
-

Adaptado de: Foxman B, Gillespie B, Koopman J, et al. *Am J Epidemiol.* 2000;151:1194-1205. Stamatiou C, Bovis C, Panagopoulos P, Petrakos G, Economou A, Lycoudt A. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32(3):180-182. Franco AV. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19(6):861-73. University of Maryland Medical Center. 2002. http://www.umm.edu/patiented/articles/what_risk_factors_urinary_tract_infections__000036_4.htm. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, et al (Diabetes Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group). *Diabetes Care.* 2000;23:1737-41.

Figura No. 2. flujograma de pacientes con sospecha de ITU.



Fuente: Juan Echevarría-Zarate^{1,2}, Elsa Sarmiento Aguilar⁴, Fernando Osorio Plenge. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico, 2008. 63

Tabla No. 6. Infección del Tracto Urinario en el Adulto.

Categoría	Criterio diagnóstico	Patógenos principales	Terapia de primera línea	Comentarios
• Cistitis aguda no complicada	Análisis de orina con piuria y hematuria	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Otros	Nitrofurantoina Cefalosporinas de 1ª generación TMP-SMX DS Ciprofloxacina Norfloxacina Amoxicilina/ácido clavulánico	Tres días de terapia Quinolonas pueden ser usadas en áreas donde hay resistencia o en pacientes que no toleran el TMP-SMX
• Cistitis recurrente en mujer joven	Presencia de síntomas y urocultivo: > 100 UFC/mL	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Otros	Ciprofloxacina Norfloxacina	Repetir la terapia, por 7 a 10 días, basada en el resultado del cultivo. Usar profilaxis.
• Cistitis aguda en hombre joven	Urocultivo con un conteo de 1 000 a 10 000 UFC/mL	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Otros	Nitrofurantoina Cefalexina Cefadroxilo TMP-SMX DS Ciprofloxacina Norfloxacina	Terapia por 7 a 10 días
• Pielonefritis aguda no complicada	Urocultivo con un conteo de 100 000 UFC/mL	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Otros	Para gramnegativo: fluoroquinolona Para grampositiva: amoxicilina Si la vía parenteral es necesaria: cefalosporina o fluoroquinolona Gentamicina, amikacina En caso de <i>Enterococcus sp.</i> amoxicilina con o sin gentamicina. Si es resistente usar linezolid	Iniciar con EV. Luego pasar a vía oral Terapia de 14 días a 1 mes.
• ITU complicada	Urocultivo: > 10 000 UFC/mL	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Enterococcus sp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Otros	Para gramnegativo: fluoroquinolona Si la vía parenteral es necesaria: cefalosporinas antipseudomonas y/o una fluoroquinolona y/o gentamicina, amikacina En caso de <i>Enterococcus sp.</i> amoxicilina con o sin gentamicina. Si es resistente usar linezolid	Terapia por 10 a 14 días
• Bacteriuria asintomática en el embarazo	Urocultivo: > 10 000 UFC/mL	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Otros	Amoxicilina Nitrofurantoina Cefalexina Aztreonam	Terapia por 3 a 7 días
• ITU asociada a catéter	Síntomas y urocultivo > 100 UFC/mL	Depende del tiempo de cateterización	Evitar tetraciclinas y fluoroquinolonas Para gramnegativo: fluoroquinolona Para grampositiva: usar amoxicilina más gentamicina	Si es posible, remover el catéter o cambiarlo. Tratar por 10 días. En uso de catéter de larga data y síntomas, tratar por 5 a 7 días

TMP-SMX = trimetoprim-sulfametoxazol; UFC= unidad formadora de colonias; EV= endovenoso
Adaptada de: Stamm WE, Hooton TM. N Engl J Med. 1993;329:1328-34. Magaña CP. Taller uso racional de antibióticos 2002. Congreso de Medicina Interna. Fhm SD. N Engl J Med. 2003; 349(3):259-266.

DETERMINANTES DEL DESARROLLO DE RESISTENCIAS

Los factores que influyen sobre el desarrollo de resistencias y que, por tanto, pueden ser elementos de control, son numerosos y diversos. Estos factores determinantes se pueden agrupar en cuatro categorías.

- *El primer grupo* se relaciona con las características moleculares de los patógenos, como la virulencia, transmisibilidad, y posibilidades de supervivencia. Además, el progreso en la identificación microbiológica y la identificación de patógenos infecciosos es probable que disminuya la incertidumbre diagnóstica y mejore los patrones de prescripción de antimicrobianos.
- *El segundo grupo* de determinantes está ligado a los prescriptores de antibióticos, los médicos, quienes podrían modificar sus patrones de prescripción.
- *El tercer grupo* se relaciona con las características de los pacientes y factores relacionados del huésped. Incluye las tasas de infección y las características de los casos, y también las actitudes de los consumidores y los patrones globales de migración.
- *El cuarto grupo* de determinantes está ligado a los factores “macro” relacionados con el ambiente de atención de salud. Estos factores incluyen las políticas reguladoras que podrían influir en el uso de antibióticos, las prácticas de control de infecciones, el desarrollo tecnológico y el descubrimiento de nuevos medicamentos.

Algunas actividades humanas exacerban la resistencia antibiótica, mediante el ejercicio de presión selectiva en el medio, o mediante la facilitación de la diseminación de los microorganismos resistentes. (Cuadro 1). El uso de antibióticos produce presión selectiva en el medio, y existen datos que sugieren que el número de pacientes que consumen antibióticos en los países en desarrollo está aumentando. Muchos de estos cambios se relacionan con el aumento del poder adquisitivo y el mejor acceso a la salud, y con el cambio en los patrones de enfermedades, como las infecciones oportunistas relacionadas con el VIH/SIDA.

Tabla No.7 actividades humanas que exacerbaban la Resistencia

<p>PRESIÓN SELECTIVA</p> <p>Uso antibiótico apropiado en la quimioterapia</p> <p>Uso de un repertorio estrecho de antibióticos en la mayoría de los pacientes</p> <p>Uso inadecuado y abuso de antibióticos en los seres humanos</p> <p>Uso inadecuado y abuso de antibióticos en agricultura</p> <p>Uso de antibióticos de pobre calidad</p> <p>DISEMINACIÓN DE LOS MICROORGANISMOS RESISTENTES</p> <p>Control de la infección inadecuado en las instituciones sanitarias</p> <p>Carencias en higiene, saneamiento y salud pública</p> <p>Falta de vigilancia, y en consecuencia, detección tardía</p>
--

Fuente: Okeke IN, Lasminarayan R, Zulfiqar AB, Duse AG, Jenkins P, O'Brien TF et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. Lancet Infect Dis 2005; 5: 568-580

INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO Y RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN EL HOSPITAL ROOSEVELT Y GUATEMALA.

Las infecciones del tracto urinario son una causa frecuente de consulta médica y también de infecciones intrahospitalarias. El riesgo de presentar una ITU depende de factores como el género, edad, actividad sexual, presencia de embarazo, obstrucción al flujo urinario y enfermedades concomitantes.

En conocimiento de las tendencias de resistencia es muy importante al momento de decidir el tratamiento empírico y dirigido, en el Hospital Roosevelt se evidencian tasas de resistencia a cefalosporinas y quinolonas tan altas como 50-60%.

En el informe presentado por MR Gordillo y CR Mejía en la revista del Colegio de médicos de Guatemala, julio-Diciembre de 2011 Volumen IV, No.3 "Resistencia Antimicrobiana en el Hospital Roosevelt" del periodo de 2009 a junio de 2011 en el cual se realizó una búsqueda retrospectiva de los aislamientos realizados en el Hospital Roosevelt se evidenció una resistencia general de *E.coli* en urocultivos de 58.8%. Producción de BLEE de 56.5% y 28.9% en *Klebsiella Pneuminae* y *E.coli* respectivamente.

En el Hospital General San Juan de Dios, el segundo gran hospital de referencia en Guatemala, la resistencia a los antimicrobianos es tan alta como 76.7% para *Klebsiella Pneumoniae* a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación.

Al hablar propiamente de urocultivos en el análisis de resistencia en urocultivos del 2005-2010 en el Hospital Roosevelt reporto que el 63.3% de todos los aislamientos *Escherichia coli* fue el germen mas común, de estos 5,719 aislamiento, el 16% presentaban resistencia tipo BLEE en pacientes comunitarios (atendidos en consulta externa) y mayor del 30% a quinolonas en la misma población. Así mismo se pudo observar que la resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación fue de 45.5% (cefepime), 21.8% (ceftriaxona) y 6.1% para ceftazidima.

Sin embargo en estos estudios y análisis no se cuentan datos demográficos, clínicos y antecedentes de los pacientes por lo que actualmente no se conocen datos estadísticos en cuanto a la incidencia de resistencia a cefaloporinas de 3ra y 4ta generaciones y los factores predisponentes a estos mecanismos de resistencia en pacientes de Hospital Roosevelt.

III. OBJETIVOS:

3.1 General:

Cuantificar la incidencia del desarrollo de mecanismo de resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación en pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo ingresados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante 2012.

3.2 Específicos:

3.2.1 Determinar cuáles son los factores de riesgo comúnmente asociados (Diabetes Mellitus, Edad avanzada, Insuficiencia Renal crónica, VIH (+), Uso de Esteroides, Sexo anal asociado al sexo vaginal, Homosexualidad, Cambio constante de parejas sexuales) al desarrollo de mecanismo de resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo.

3.2.2 Identificar el agente etiológico de ITU en pacientes con tratamiento antibiótico previo que frecuentemente presenta mecanismo de resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación.

3.2.3 Determinar cuál o cuáles de los antibióticos utilizados previamente para ITU se asocian al desarrollo de mecanismos de resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación.

3.2.4 Determinar cuál es el tratamiento inicial adecuado en pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo de amplio espectro, que presentaron resistencia antibiótica a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, llevado a cabo en los meses de enero a octubre de 2012. Se utilizaron los datos recabados para cuantificar la incidencia del desarrollo de mecanismo de resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación en pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo, ingresados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt.

4.2 UNIDAD DE ANÁLISIS

Para el estudio se incluyó a todos los pacientes que fueron ingresados a las salas de encamamiento (hombres/mujeres) del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en el período comprendido entre los meses de enero a octubre de 2012, los cuales se les diagnosticó infección del tracto urinario de origen comunitario o nosocomial confirmándose mediante urocultivo (cultivo de orina con 10^5 UFC/mL con una sola especie de organismo), así mismo se tomo en cuenta el antecedente de tratamiento previo con antibiótico de amplio espectro (betalactámicos, cefalosporinas, aminoglucósidos y quinolonas entre otros) y comorbilidades asociadas.

Se analizó la incidencia del desarrollo de mecanismo de resistencia a cefalosporina de 3ra y 4ta generación asociado al tratamiento previo con antibiótico de amplio espectro el cual se confirmó mediante análisis en el laboratorio de microbiología, se tomaron en cuenta las principales características demográficas (edad y sexo), factores de riesgo (comorbilidades) que se asocian a este tipo de resistencia como: Diabetes Mellitus, Insuficiencia Renal crónica, VIH (+), Uso de Esteroides, Sexo anal asociado al sexo vaginal, Homosexualidad, Cambio constante de parejas sexuales). Adicionalmente se analizaron los resultados obtenidos en los urocultivos de cada paciente para determinándose el uropatógeno más común y su respectivo antibiograma.

4.2.1 UNIDAD DE INFORMACIÓN

Información verbal brindada por pacientes quienes fueron ingresados a las salas de encamamiento (hombres/mujeres) del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en el período comprendido entre enero a octubre de 2012 a quienes se les diagnosticó infección de vías urinarias mediante sintomatología y se confirmó con urocultivo (cultivo de orina con 10x5 UFC/mL con una sola especie de organismo) y el antibiograma respectivo así como la información obtenida del expediente clínico del paciente.

4.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

4.3.1 POBLACIÓN

Todos los pacientes quienes fueron ingresados a las salas de encamamiento (hombres/mujeres) del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en el período comprendido entre enero a octubre de 2012 a quienes se les diagnosticó infección de vías urinarias mediante urocultivo (cultivo de orina con 10x5 UFC/mL con una sola especies de organismo), tengan antecedente de tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro (betalactámicos, cefalosporinas, aminoglucósidos y quinolonas) y comorbilidades asociadas.

4.3.2 MUESTRA

No se tomó muestra puesto que se incluyó a todos los pacientes ingresados a las salas de encamamiento (hombres/mujeres) del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en el período antes mencionado.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

4.4.1 INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de infección de vías urinarias mediante urocultivo positivo (cultivo de orina con 10x5 UFC/mL con una sola especie de organismo), tengan antecedente de tratamiento previo con antibióticos de amplio espectro (betalactámicos, cefalosporinas, aminoglucósidos y quinolonas) y comorbilidades asociadas.

Ingresados a las salas de encamamiento (hombres/mujeres) del Departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt en el período comprendido entre enero a octubre de 2012.

4.4.2 EXCLUSIÓN

4.4.2.1 Pacientes con alteración de la conciencia quienes no puedan dar información.

4.4.2.2 Pacientes que rehúsen dar información para ser incluidos en el estudio.

4.4.2.3 Pacientes con alteración de la conciencia quienes no se encuentren familiares para proporcionar antecedentes de importancia.

4.4.2.4 Pacientes quienes tenga antecedente de procedimiento ginecobstétricos en los tres meses previos al diagnóstico de ITU.

4.5 DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de Medida
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido entre la fecha de nacimiento de un individuo y un momento determinado.	Dato de la edad en años brindado verbalmente por el paciente o registrado en expediente clínico.	Cuantitativa discreta	Razón	Datos en años
Sexo	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.	Dato brindado por el paciente sobre si este es femenino o masculino o registrado en expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	femenino/ masculino
Paciente con infección del tracto urinario	Pacientes masculino o femenino con signos y sintomatología urinaria	Paciente masculino o femenino con los siguiente síntomas o signo: Fiebre (> 38° C), tenesmo, polaquiuria, disuria o dolor suprapúbico y cultivo de orina con 105 UFC/mL con no más de dos especies de organismos.	Cualitativa	Nominal	Si / No

<p>Factores de Riesgo Asociados.</p>	<p>Toda circunstancia, situación, característica o factor que aumenta las probabilidades de una persona de contraer una enfermedad.</p> <p>Se incluirán los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Diabetes Mellitus</i>: Grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. <p>Criterio diagnóstico: glicemia en ayunas mayor de 126 mg/dl, Glucosa plasmática mayor de 200 mg/100 ml a las 2 h durante una prueba de tolerancia a la glucosa, signos y síntomas de poliuria, polidipsia y polifagia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Insuficiencia Renal Crónica</i>: proceso de disminución irreversible, intensa e incesante en el número de nefronas y la tasa de filtrado glomerular: <p>Criterio diagnóstico: daño renal demostrado Ej., proteinuria persistente, sedimento urinario</p>	<p>Co-morbilidad que paciente refiera padecer o practica sexual que refiera realizar y/o tratamiento al cual es sometido actualmente.</p> <p>Se incluirán las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes Mellitus. - Insuficiencia Renal Crónica. - VIH (+) - Uso de Esteroides. - Sexo Anal - Homosexualidad. - Cambio de Constante de Parejas sexuales. <p>Co-morbilidad que paciente refiera padecer, practica sexual que refiera realizar y/o tratamiento al cual es sometido actualmente.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Si / No</p>
---	---	--	--------------------	----------------	----------------

	<p>anormal; anomalidades en la biometría hemática y química en orina, estudios imagenológicos anormales.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>VIH (+)</i>: detección de antígenos del virus de inmunodeficiencia humano mediante una prueba de ELISA y/o Wester Blot. - <i>Uso de Esteroides</i>: uso de cualquier esteroides vía oral, iv o im. Durante un periodo mayor de 1 mes. - <i>Sexo anal asociado al sexo vaginal</i>: práctica sexual consistente en la introducción del pene en el ano y el recto de la pareja. - <i>Homosexualidad</i>: orientación sexual que se define como interacción o atracción sexual, afectiva, emocional y sentimental hacia individuos del mismo sexo. - <i>Cambio constante de parejas sexuales</i>: relaciones sexuales con distintas parejas, 1 o más en un periodo determinado de tiempo. 	<p>Se incluirán las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diabetes Mellitus. - Insuficiencia Renal Crónica. - VIH (+) - Uso de Esteroides. - Sexo Anal - Homosexualidad. - Cambio de Constante de Parejas sexuales. 	<p>Si / No</p>
--	--	---	------------------------

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de Medida
Resistencia a Cefalosporinas de 3ra y 4ta Generación	<p>Aumento de la concentración inhibitoria mínima más allá de los rangos terapéuticos y evaluación de la presencia de Resistencia a Cefalosporinas de 3ra y 4ta generación por medio de informe antibiograma del laboratorio microbiológico.</p>	<p>Se medirá la resistencia a antibióticos acorde a la concentración inhibitoria mínima, a la vez que se evaluará la presencia o ausencia de: Resistencia a Cefalosporinas de 3ra y 4ta generación Por medio de informe antibiograma del laboratorio microbiológico. Los cuales fueron sembradas en medio de cultivo McConkey y detección de resistencia por difusión en disco de kirvi Bauer.</p>	Cualitativa	Nominal	Si / No
Resistencia Tipo MDR (multidrogo-resistente)	<p>Aumento de la concentración inhibitoria mínima más allá de los rangos terapéuticos y evaluación de la presencia de resistencia; tipo MDR por medio de informe</p>	<p>Se medirá la resistencia a antibióticos acorde a la concentración inhibitoria mínima, a la vez que se evaluará la presencia o ausencia de: Resistencia tipo</p>	Cualitativa	Nominal	Si / No

	antibiograma del laboratorio microbiológico.	MDR por medio de informe antibiograma del laboratorio microbiológico. Los cuales fueron sembradas en medio de cultivo McConkey y detección de resistencia por difusión en disco de kirvi Bauer.			
--	--	---	--	--	--

<p>Resistencia Tipo BLEE (Betalactamasa de Espectro Extendido)</p>	<p>Aumento de la concentración inhibitoria mínima más allá de los rangos terapéuticos y evaluación de la presencia de resistencia tipo BLEE por medio de informe antibiograma del laboratorio microbiológico.</p>	<p>Se medirá la resistencia a antibióticos acorde a la concentración inhibitoria mínima, a la vez que se evaluará la presencia o ausencia de: Resistencia tipo BLEE por medio de informe antibiograma del laboratorio microbiológico. Los cuales fueron sembradas en medio de cultivo McConkey y detección de resistencia por difusión en disco de kirvi Bauer.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Si / No</p>
<p>Utilización previa de antibióticos de amplio Espectro</p>	<p>Administración oral, IM, o IV de betalactámicos, cefalosporinas de 1era, 2da o 3era generación, quinolonas, nitrofurantoína, fosfomicina, u otro antibiótico de amplio espectro.</p>	<p>Registro documental de administración de antibiótico o referido por el paciente.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Si / No</p>

4.6 TÉCNICAS, PROCEDIMIENTOS E INSTRUMENTOS UTILIZADOS EN LA RECOLECCIÓN DE DATOS

4.6.1 TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO

Los datos epidemiológicos y de antecedentes de los pacientes se obtuvieron mediante el llenado de la boleta de recolección de datos obtenidos verbalmente mediante una entrevista dirigida, se informó al paciente sobre el estudio y dio una hoja de consentimiento informado, este aceptó y fue incluido en el estudio, Así mismo se revisó el expediente clínico del paciente para complementar la información dada por este. Luego de esto se explicó al paciente como dar la muestra de orina para estudios microbiológicos. Se proveyó al paciente un medio para urocultivo (recipiente de boca ancha con tapa de rosca hermético y estéril), y se le indicó dar la muestra para urocultivo “chorro medio” de la siguiente forma.

Técnica para mujeres:

- Lavarse las manos cuidadosamente con agua y jabón, enjuagar con agua y secar con una toalla limpia. Se separarán los labios mayores y menores, y los mantendrá separados en todo momento hasta que se haya recogido la orina.
- Con una gasa enjabonada se lava bien la vulva pasándola de delante hacia atrás, se repetirá el proceso un total de 4 veces.
- Enjuagar cuidadosamente con agua para eliminar los restos de jabón.
- Se indica a la paciente que orine desechando el primer chorro (20-25 primeros mililitros) tras lo cual y sin interrumpir la micción, se recoge el resto de la orina en el recipiente, el cual se cierra inmediatamente.
- El frasco debe sujetarse para que no tome contacto con pierna, vulva o ropa del paciente. Los dedos no deben tocar el borde del frasco o su superficie interior.

Técnica para Hombre:

- Lavado de las manos con agua y jabón.
- Retraer completamente el prepucio, que se mantiene así en todo momento, hasta que se haya recogido la orina.
- Limpiar el glande con jabón neutro.
- Eliminar los restos de jabón enjuagándolo con agua.
- Se pide al paciente que orine desechando el primer chorro, los primeros 20-25 mililitros y sin interrumpir la micción, recoger el resto de la orina en el recipiente estéril.

Tomada la muestra fue transportada al laboratorio de microbiología y entregada al personal técnico para la siembra respectiva en medios especializados según el laboratorio para aislamiento de bacterias (Medio de CLDE, de Levine, EMB o MacConkey, Agar Sangre y Agar Chocolate). Luego durante 4 días siguientes se procedió a observar el crecimiento bacteriano en el medio especial y al ser positivo, se obtuvo el reporte microbiológico con el antibiograma, aislado el patógeno urinario se determinó el mecanismo de resistencia (BLEE o Resistencia Cefalosporinas de 3ra y 4ta generación).

4.7 INSTRUMENTOS

Instrumento de recolección de datos.

Hoja de Consentimiento Informado.

Recipiente de boca ancha con tapa de rosca hermética y estéril para urocultivo.

Boleta de recolección de Datos para Microbiología.

Medios de cultivos para bacterias del laboratorio de Microbiología. (Medio de CLDE, de Levine, EMB o MacConkey, Agar Sangre y Agar Chocolate).

4.8 PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS

Con la tabulación de los resultados obtenidos, se creó una base de datos que incluye la distribución de los pacientes acorde a número de registro, nombre, sexo, edad, microorganismo aislado, tipo de resistencia, tratamiento inicial, días de Hospitalización, episodio de ITU en 1 año, signo y síntomas, antecedentes como diabetes mellitus, IRC, VIH, sexo anal, homosexualidad, uso crónico de esteroides y cambios frecuentes de parejas. El enfoque que se le brindó al

estudio se centró en el cálculo de tasas, proporciones y razones, pues cada caso individual se puede comparar con el resto de casos, estando el universo conformado únicamente por pacientes con diagnóstico de infección del tracto urinario y evaluando en cada paciente la presencia o ausencia de resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación así como factores de riesgo, patógeno más frecuente y tratamiento final del paciente. Se construyeron cuadros, gráficas, así como polígonos de frecuencia en el programa de Microsoft Excel® y EPI-INFO que permitieron comparar y describir las variables a estudio.

4.9 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

El enfoque mediante el cual se analizaron los datos se centró en tasas, proporciones y razones, el cual permitió establecer una relación numérica entre las variables medidas y la población.

Teniendo en cuenta los objetivos planteados, se hicieron los cálculos respectivos que permitieron obtener la información siguiente: Cuantificar la incidencia del desarrollo de mecanismo de resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación en pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo, factores de riesgo comúnmente asociados (Diabetes Mellitus, Edad avanzada, Insuficiencia Renal crónica, VIH (+), Uso de Esteroides, Sexo anal asociado al sexo vaginal, Homosexualidad, Cambio constante de parejas sexuales) al desarrollo de mecanismo de resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, agente etiológico, cuál o cuáles de los antibióticos utilizados previamente para ITU se asociaron al desarrollo de mecanismos de resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, cuál es el tratamiento inicial adecuado en pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo de amplio espectro, que presentaron resistencia antibiótica a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio cae en la Categoría II (con riesgo mínimo) por la siguiente razón: Se solicitó al paciente su nombre (se pierde el anonimato), No se cambió la conducta médica ni esta fue determinada en ninguna forma por la realización del presente estudio. Durante todo el desarrollo del estudio se veló por cumplir con las normas éticas de respeto por las personas, beneficencia y justicia; los

pacientes firmaron un consentimiento informado para ser incluidas en el estudio aunque este no proponga intervenciones directas en las constantes vitales o tratamiento recibido por el paciente

4.11. RECURSOS

4.11.1 Humano:

Médicos residentes y jefes de servicios quienes brindaron la atención inicial al paciente y realizaron el abordaje diagnóstico de los pacientes estudiados.

Personal de enfermería que brindó cuidados y medicamentos a los pacientes.

Mi persona que realizó pesquisa diaria de los pacientes con diagnóstico de infección del tracto urinario, así como el debido llenado de las boletas de recolección de datos microbiológicos y toma de muestra para urocultivo y posterior confirmación del proceso patológico mediante la revisión de urocultivo en el laboratorio de microbiología.

4.11.2 Físico:

Se empleó el espacio físico del laboratorio de microbiología del Hospital Roosevelt, así como salas de encamamiento (hombre/mujeres) y emergencia de Medicina Interna de dicho Hospital.

4.11.3 Material:

Se llenó una boleta de recolección de datos microbiológicos, hoja de consentimiento informado y el instrumento de recolección de datos por cada paciente. Adicionalmente, se procedió a realizar un urocultivo en recipiente de boca ancha hermético estéril por cada paciente en quien se sospechó dicha infección, para su posterior siembra en medio especializado en el laboratorio de microbiología.

Al finalizar la recolección de datos mediante entrevista, revisión de papeleta y toma de muestras de orina se procedió a revisar la base de datos de microbiología en búsqueda de los urocultivos reportados (+), se comparo el nombre y el número de registro obteniendo lo siguiente:

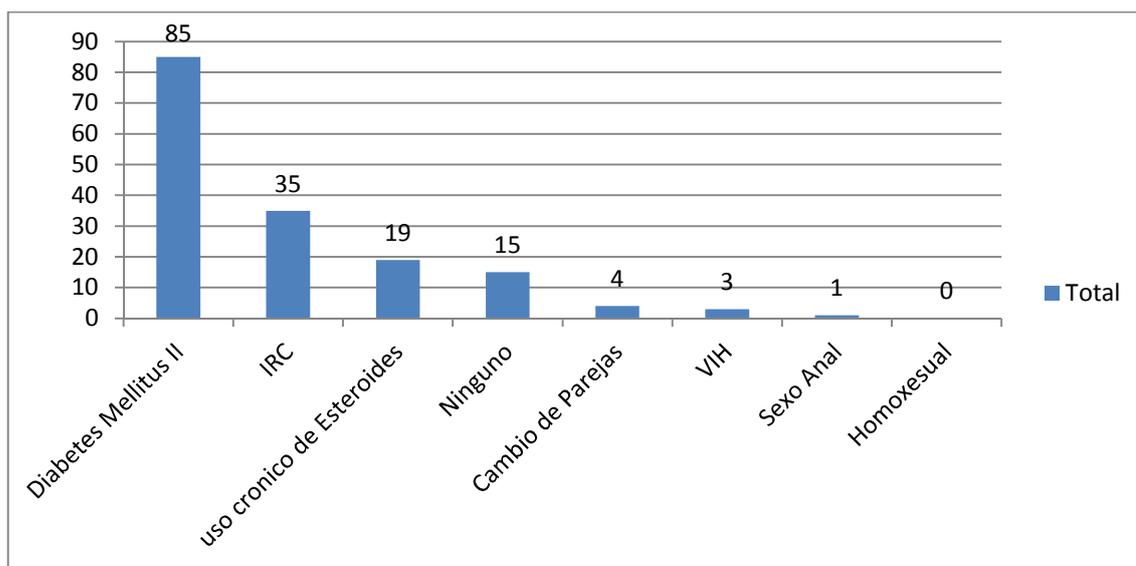
V. RESULTADOS

Tabla No.1 Edad y sexo de pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo ingresados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante 2012.

Edad (años)	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
13-30	3	25	28
31-60	16	70	86
Mayor de 60	13	35	48
Total	32	130	162

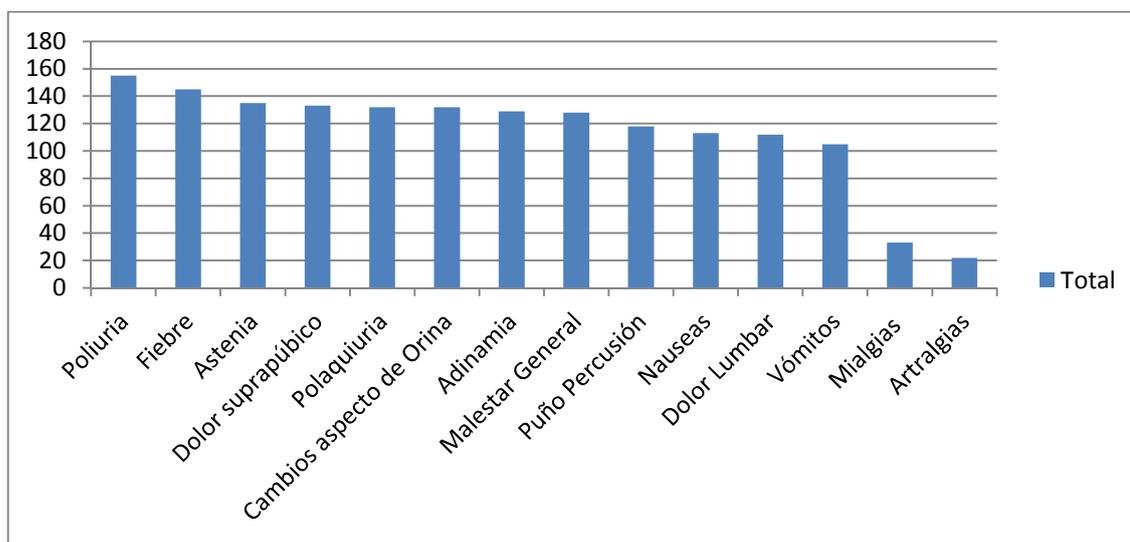
Fuente: Boleta de recolección de datos.

Gráfica No.1 Factores de riesgo (comorbilidades) en pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo ingresados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante 2012.



IRC= Insuficiencia renal crónica. Fuente: Boleta de recolección de datos.

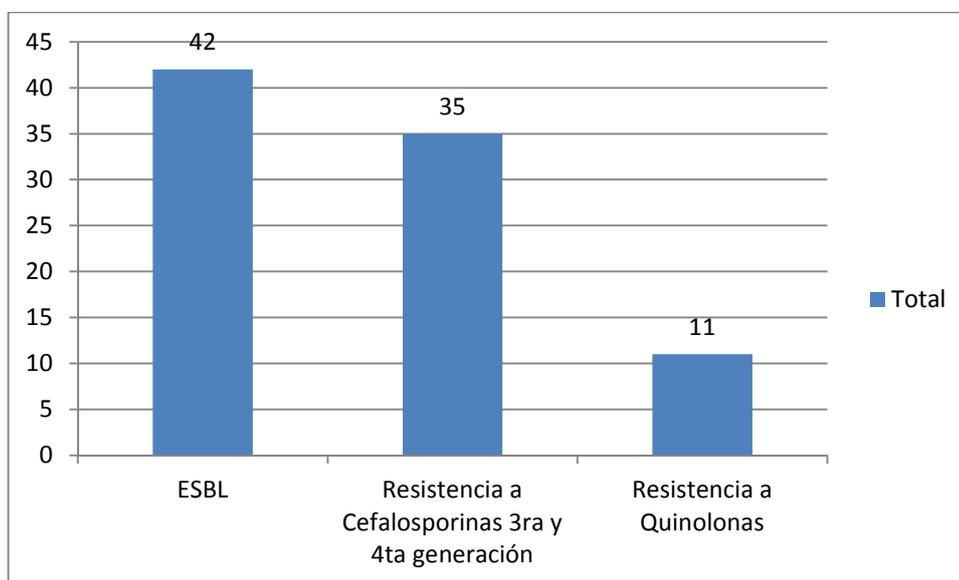
Gráfica No.2 Signos físicos y síntomas en pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo ingresados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante 2012.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

TIPO DE RESISTENCIA

Gráfica No.3 Tipos de resistencia en pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo ingresados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante 2012.



BLEE= Betalactamasa de espectro extendido.

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla No.2 Microorganismo aislados y tipo de resistencia en pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo ingresados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante 2012.

Microorganismo Aislado	Tipo de Resistencia					Total
	BLEE	MDR	Ninguna	Resistencia a Cefalosporinas 3ra y 4ta generación	Resistencia a Quinolónas	
<i>E. Coli</i>	29	0	48	21	8	106
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	10	0	5	2	1	19
<i>E. Faecium</i>	0	0	5	0	1	7
Morganella M.	0	0	2	2	1	5
Staf. <i>Epidermidis</i>	2	0	1	1	0	4
ACBC	0	2	1	1	0	4
<i>E. Faecalis</i>	0	0	2	1	0	3
<i>Pseudomona Aeuroginosa</i>	0	1	1	1	0	3
SAMR	0	0	0	2	0	2
<i>Serratia Marcenses</i>	0	0	0	2	0	2
SAMS	0	0	2	0	0	2
<i>Strepto. Agalactiae</i>	0	0	2	0	0	2
<i>Providencia Rettgeri</i>	1	0	1	0	0	2
<i>Citrobacter</i>	0	0	1	1	0	2
<i>Salmonella spp</i>	0	0	0	1	0	1
<i>Proteus Mirabilis</i>	0	0	0	1	0	1
Total	42	3	71	35	11	162

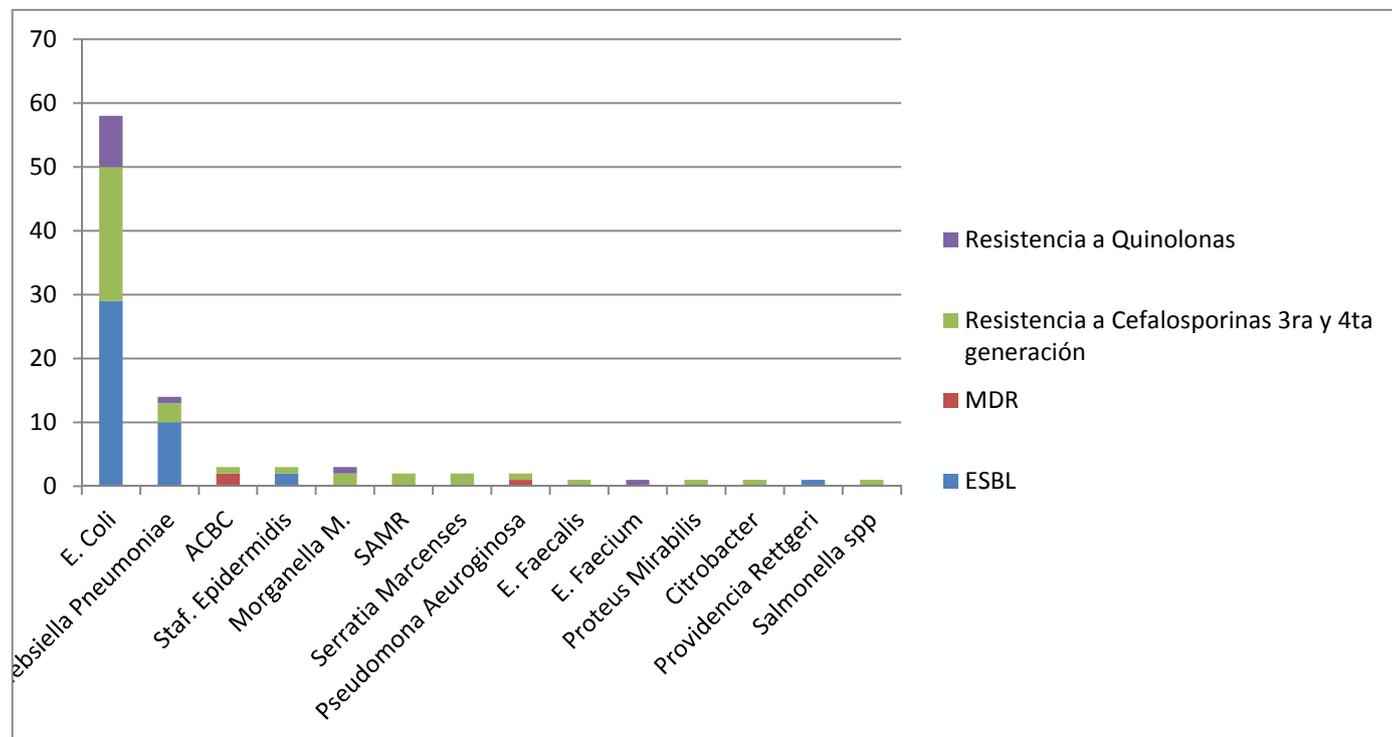
ACBC= Acinetobacter Calcicoaceticus Baumannii Complex.

SAMR= Stafilococo *Aureus* Meticilino Resistente.

SAMS= Stafilococo *Aureus* Meticilino Sensible.

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Gráfica No.4 Microorganismo aislados y tipo de resistencia en pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo ingresados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante 2012.



ACBC= Acinetobacter Calcicoaceticus Baumannii Complex.

SAMR= Stafilococo *Aureus* Meticilino Resistente.

SAMS= Stafilococo *Aureus* Meticilino Sensible.

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla No.3 Factores de riesgo y relación con resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta Generación en pacientes con ITU y antibiótico previo ingresados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante 2012.

FACTOR DE RIESGO	Resistencia a Cefalosporinas 3ra y 4ta Generación (30 ptes)	No Resistencia a Cefalosporinas 3ra y 4ta Generación (57 ptes)	OR	Valor de P	Total Ptes
					87
Diabetes Mellitus II	17 (43%)	22 (56.4%)	2.08	0.1	39
IRC	8 (66.6%)	4 (33.3%)	4.81	0.01	12
Uso de esteroides	7 (87.5%)	1 (12.5%)	17.1	0.0009	8
Cambio de Pareja sexual	1 (33.3%)	2 (66.6%)	0.94	0.96	3
VIH +	2 (100%)	0	-	0.05	2
Sexo anal	1 (100%)	0	-	0.16	1
Uso previo de antibiótico	27 (61.3%)	17 (38.6%)	21	0.000001	44
2 ó mas ITU en 1 año	24 (55%)	20 (45%)	7.4	0.00007	44

IRC= insuficiencia renal crónica

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla No.4 Factores de riesgo y relación con resistencia tipo BLEE pacientes con ITU y antibiótico previo ingresados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante 2012.

FACTOR DE RIESGO	BLEE + (40 ptes)	BLEE - (57 ptes)	OR	Valor de P	Total Ptes
					97
Diabetes Mellitus II	26 (54%)	22 (46%)	2.95	0.01	48
IRC	14 (77%)	4 (23%)	7.1	0.0005	18
Uso de esteroides	7 (87.5%)	1 (12.5%)	11.8	0.005	8
Cambio de pareja sexual	1 (33.3%)	2 (66.6%)	0.75	0.77	3
Uso previo de antibiótico	35 (67%)	17 (33%)	16.47	<0.005	52
2 ó más ITU en 1 año	36 (64%)	20 (36%)	16.1	0.000001	56

ESBL = Betalactamasa de espectro extendido.

IRC= insuficiencia renal crónica

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla No.5 Uso de antibióticos previo (Betalactámicos o Quinolonas) y relación con resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta Generación pacientes con ITU y antibiótico previo ingresados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante 2012.

FACTOR DE RIESGO	Resistencia a Cefalosporinas 3ra y 4ta Generación (21 ptes)	No Resistencia a Cefalosporinas 3ra y 4ta Generación (48 ptes)	OR	Valor de p	Total Ptes
					69
Uso Betalactámicos	18 (85.7%)	3 (14.3%)	2.26	0.000001	21
Uso Quinolonas	7 (70%)	3 (30%)	18.6	0.00005	10

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla No.6 Uso de antibióticos previo (Betalactámicos o Quinolonas) y relación con resistencia tipo BLEE en pacientes con ITU y antibiótico previo ingresados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante 2012.

Factor de riesgo	BLEE + (25 ptes)	BLEE - (48 ptes)	O R	Valor de p	Total Ptes
					73
Uso de Betalactámico	20 (71%)	8(29%)	20	0.000001	28
Uso Quinolonas	14 (73%)	5 (27%)	18	0.000001	19

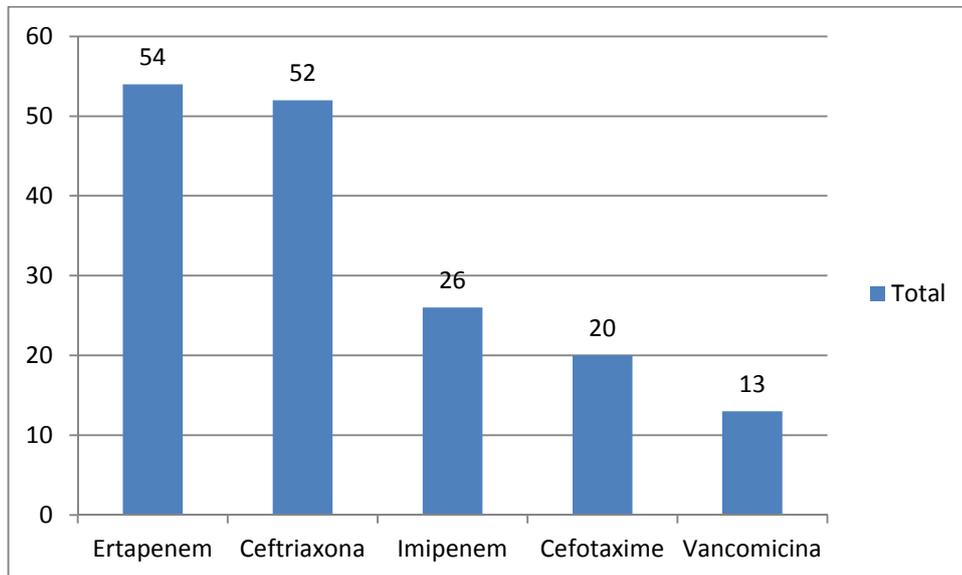
Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla No.7 Tratamiento antibiótico específico previamente utilizado y tipos de resistencia en pacientes con ITU ingresados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante 2012.

Antibiótico Previo	Tipo de Resistencia					Total
	BLEE	MDR	Ninguna	Resistencia a Cefalosporinas 3ra y 4ta generación	Resistencia a Quinolonas	
Ceftriaxona	11	1	2	12	0	26
Ciprofloxacina	10	0	5	7	1	23
Amoxicilina-Clavulanato	4	0	2	3	0	9
Nitrofurantoina	2	0	2	2	0	6
Levofloxacina	4	0	0	1	1	6
Amoxicilina	4	0	2	0	0	6
TMP-SMZ	0	0	2	0	3	5
Desconocido	0	0	1	0	2	3
Cefexime	1	0	1	1	0	3
Cefotaxime	0	2	0	1	0	3
Cefadroxilo	0	0	1	1	0	2
Cefepime	0	0	1	0	0	1
Ampicilina Sulbactam	1	0	0	0	0	1
Total general	37	3	19	28	7	94

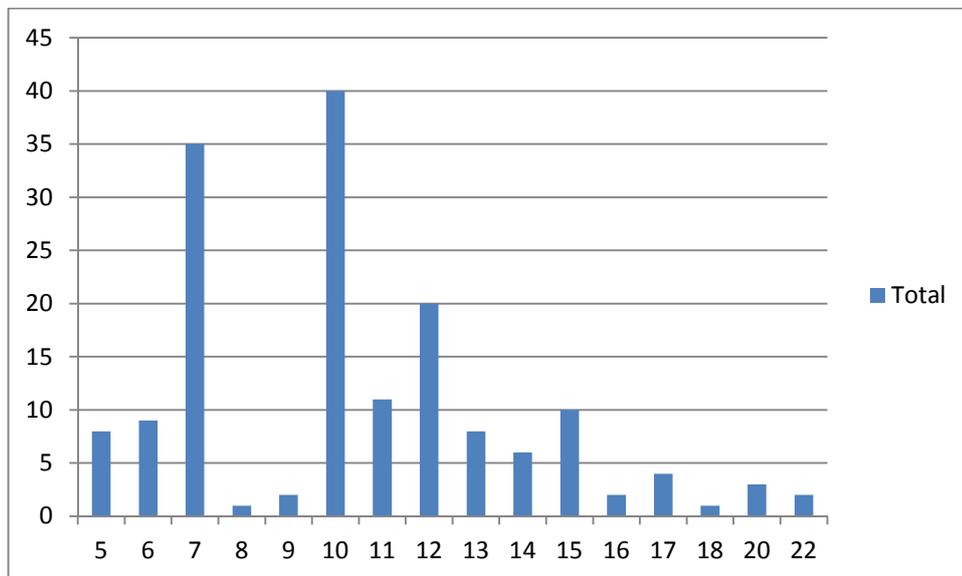
Fuente: Boleta de recolección de datos.

Gráfica No.5 Antibióticos utilizados como terapia inicial en pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo ingresados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante 2012.



Fuente: Boleta de recolección de datos.

Gráfica No.6 Días de hospitalización en pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo ingresados en el departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt



Fuente: Boleta de recolección de datos.

VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.

Según los datos obtenidos durante la investigación el 80% de pacientes ingresados durante el periodo de estudio pertenecen al género femenino y de estos el 53% se encuentra entre las edades de 31 a 60 años lo cual se correlaciona epidemiológicamente con lo descrito en la literatura ya que el sexo femenino comúnmente se ve más afectado. (Tabla No.1) Al analizar los factores asociados se evidenció que las enfermedades crónicas degenerativas que producen inmunosupresión como insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus II o el uso de esteroides fueron el común denominador en los pacientes con ITU. Es de notar que al evaluar aquellos pacientes con falla renal crónica estos tienen un mayor riesgo de infección por enterobacterias con mecanismos de resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación (Mantel-Haenszel, $p = 0.01$ con IC:95%; OR 4.81, 1.31/17.66). Así mismo en la relación de riesgo entre pacientes con diabetes mellitus II vs. no diabéticos se obtuvo un valor de p sin diferencia estadística significativa sin embargo estos tiene un OR de 2.08 lo que se traduce en dos veces más riesgo de padecer infecciones por enterbacterias con resistencia a cefalosporinas (Tabla No.3); el uso de esteroides se determinó como un factor de riesgo importante en el desarrollo de resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación ($p= 0.0009$ OR 17.4; IC:95%, 1.98/146). Los riesgos anteriormente mencionados no solo se relacionan con resistencia a cefalosporinas sino también se evidencia una fuerte conexión con el desarrollo de resistencia tipo BLEE (tabla No.4). Aquellos pacientes que reportaron haber utilizado antibióticos previos tiene 21 veces mas riesgo de desarrollar resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación ($p = <0.05$ IC: 95%; OR 21, 5.65/79.5) y 16 veces mas riesgo de padecer una ITU por enterobacterias productoras de BLEE ($p = <0.005$ IC: 95%; OR 16.1, 5.50/49.25) Otro factor de riesgo asociado para el desarrollo de resistencia es el haber padecido 2 o mas episodios de ITU en un año ($p = <0.05$ para resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación y resistencia tipo BLEE) ver tabla No.3 y 4.

Existe una correlación importante entre el uso de antibióticos previos (betalactámicos o quinolonas) y el desarrollo de resistencia a cefalosporinas de 3ra / 4ta generación y resistencia tipo BLEE (tabla No.5 y 6).

Del total de pacientes ingresados por infección del tracto urinario con tratamiento antibiótico previo el 57.4 % fueron reportados con algún tipo de resistencia (BLEE o Resistencia a cefalosporinas de 3ra / 4ta generación). *E. coli* representa el 65% de los microorganismos aislados en urocultivos. Así mismo se observa que el 54% de estas *E.coli* presentaron algún tipo de resistencia ya sea BLEE o Resistencia a cefalosporinas de 3ra / 4ta generación; esto alarmante puesto que sobrepasa la resistencia reportada para *E.coli* (33%) en la población general. (Ver tabla No.2)

Los 2 antibióticos con mayor reporte de haber sido utilizados como terapia previa en pacientes con resistencia a cefalosporinas fueron Ciprofloxacina y Ceftriaxona (52% del total). Estos son medicamentos de uso común en la práctica privada y debido a ello se utilizan como primera línea para infecciones del tracto urinario. Ver Tabla No.7 para otros antibióticos previamente utilizados.

De los pacientes que fueron ingresados por urocultivo positivo con algún tipo de resistencia 50% recibieron tratamiento con carbapenems (Ertapenem o Imipenem), el otro 50% de la población (antibiograma sin ninguna resistencia) recibió tratamiento con cefalosporinas de 3ra generación (cefotaxime o ceftriaxona) ya que estos son la primera línea de tratamiento ante microorganismos sin ningún tipo de resistencia. (Grafico No.5)

El promedio de estancia hospitalaria fue de 13 días, una mínima de 5 días y máxima de 22 (figura No.6). Esto debido a complejidad de los casos, puesto que en algunos no solo el tratamiento de la infección del tracto urinario prolongaba su estancia, sino otras comorbilidades asociadas como diabetes descompensada o falla renal con o sin necesidad de soporte hemodialítico.

6.1 CONCLUSIONES.

6.1.1 La incidencia cuantificada de resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación en pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo fue del 57.4 % de un total de 162 pacientes hospitalizados.

6.1.2 Insuficiencia Renal Crónica ($p = 0.01$ con IC:95%; OR 4.81, 1.31/17.66), uso de esteroides ($p= 0.0009$ OR 17.4; IC:95%, 1.98/146), haber utilizado betalactámicos o quinolonas previamente ($p = <0.05$ IC: 95%; OR 21, 5.65/79.5), padecer 2 o más episodios de ITU en un año (OR 16.1) son los factores de riesgo con mayor asociación para el desarrollo resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación en pacientes con ITU, sin embargo y aunque diabetes Mellitus (OR 2.95) no demostró tener resultados estadísticamente significativos en las pruebas no paramétricas representa un riesgo aumentado 2 veces más de padecer infecciones por enterobacterias con algún tipo de resistencia.

6.1.3 *E.Coli* fue el agente etiológico más frecuente que presentó mecanismo de resistencia a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación en los pacientes con ITU y tratamiento antibiótico previo. Representando el 65% de los microorganismos aislados en urocultivos.

6.1.4 Ertapenem e Imipenem fueron utilizados como tratamiento inicial en el 50% de los pacientes que presentaron resistencia antibiótica a cefalosporinas de 3ra y 4ta generación.

6.2 RECOMENDACIONES.

6.2.1 Realizar estudios posteriores en el Hospital Roosevelt en los cuales se incluya un número mayor de pacientes y comparar la eficacia del tratamiento antibiótico mediante urocultivo, ya que en el presente estudio únicamente se determinó la eficacia mediante la clínica.

6.2.2 Contar con métodos cuantitativos el laboratorio de microbiología del Hospital Roosevelt para detección de resistencia mediada por Amp C.

6.2.3 En estudios posteriores se debe asegurar la existencia de urocultivos para evitar sesgos como el sucedido en el presente, ya que en 6 meses del periodo de trabajo de campo no se disponía de éstos.

VII. BIBLIOGRAFIA.

1. Infección urinaria recurrente en la mujer Juan Pablo Valdevenito S. Rev. chil. infectol. v.25 n.4 Santiago ago. 2008
2. Dwyer P L, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. Curr Opin Obstet Gynecol 2002; 14: 537-43.
3. Kent MM, Yin S. Controlling Infectious Diseases, Population Bulletin, Vol. 61, No. 2. June 2006. Washington DC, USA.
4. World Health Organization, The World Health Report 2004 (2005), Switzerland.
5. Okeke IN, Lasminarayan R, Zulfiqar AB, Duse AG. Jenkins P, O'Brien TF et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. Lancet Infect Dis 2005; 5: 481-93.
6. Powers JH. Antimicrobial drug development—the past, the present, and the future. Clin Microbiol Infect. 2004;10 (Suppl 4): 23–31.
7. Weber JT, Courvalin P. An emptying quiver: antimicrobial drugs and resistance. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 2005 Jun,
8. JOSE DAVID TAFUR, JULIAN ANDRES TORRES, MARIA VILLEGAS. MECANISMO RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS EN BACTERIAS GRAM NEGATIVAS. ARTICULO DE REVISION, VOL 12, NO.3 SEPTIEMBRE 2008.
9. Douglas, Bennet Vignoli, TEMAS DE BACTERIOLOGÍA Y VIROLOGÍA MÉDICA. Madel Principles and Practice of Infectious Diseases. 4ta ed 2005.
10. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. OPS/DPC/CD/206/2004. Washington DC, Estados Unidos de América. 2004.
11. Recomendaciones del grupo MENSURA para la selección de antimicrobianos en el estudio de sensibilidad y criterios para la integración del antibiograma. MENSURA. Sociedad Española de Quimioterapia / Revista Marzo 2000.
12. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. N Engl J Med. 2005;352:380-91.
13. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:1-11.

14. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8:557-84.
15. Hanson ND, Sanders CC. Regulation of inducible AmpC beta-lactamase expression among Enterobacteriaceae. *Curr Pharm Des.* 1999;5:881-94.
16. Jones RN. Important and emerging beta-lactamase-mediated resistances in hospital-based pathogens: the Amp C enzymes. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998;31:461-6.
17. Naas T, Poirel L, Nordmann P. Minor extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(Suppl.1):42-52.
18. Martinez-Martinez L. Association of ESBL with other resistance mechanisms. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2007;25(Suppl.2):38-47.
19. Rice LB. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis.* 2006;43(Suppl.2):S100-5.
20. Howes DS, Henry SM. Urinary Tract Infection, Female. 2005..
21. Cohn EB, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infections in Adults. *Digital Urology.*
22. Kunin CM, White LV, Hua TH. A reassessment of the importance of 'low-count' bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. *Ann Intern Med.* 1993;119:454-560.
23. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med.* 1982;307:463-468.
24. Komaroff AL. Urinalysis and urine culture in women with dysuria. *Ann Intern Med.* 1986;104:212-218.
25. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med.* 2000;343(14):1037-1039.
26. Lipsky BA. Urinary tract infections in men: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med.* 1989;110:138-150.
27. Warren YW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin N Am.* 1987;1:823-824.
28. Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary tract infection: economic considerations. *Med Clin N Am.* 1991;75:495-513.

29. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10:509-15.
30. Dezell JE, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician.* 2000;61(3):713-725.
31. Abdelmarak JB, Potes JM. Urinary tract infectious in adults. The Cleveland Clinic Urological Institute. Reviewed January 6, 2004.
32. Esposito AL, Gleckman RA, Cram S, et al. Community-acquired bacteremia in the elderly: analysis of 100 consecutive episodes. *J Am Geriatr Soc.* 1980;28:315-319.
33. Mulholland SG. Urinary tract infection: *Clin Geriatr Med.* 1990;6:43-53.
34. Meyrier A. Urinary tract infection. In: *Atlas of Diseases of Kidney Vol 2 Chapter 7.* Ed: Glassock RJ, Cohen AH, Grünfeld JP. 1999. Current Medicine Inc.
35. Mehnert-Kay SA. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections. *Am Fam Physician.* 2005;72(3):451-456.
36. Wagenlehner FM, Naber KG. Treatment of bacterial urinary tract infections: present and future. *Eur Urol.* 2006;49(2):235-44.
37. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. *Am Fam Phy* 1999; 59:1225-1234.
38. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med.*
39. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, for the Infectious Diseases Society of America, American Society of Nephrology, American Geriatrics Society. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40:643-654.
40. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14(5):537-543.
41. Members of the Jury of the Consensus Conference on nosocomial urinary tract infections (NUTI) in adult patients. Consensus conference 2002, short text / *Médecine et maladies infectieuses* 2003;33:218s-222s
42. La Madrid SA, Fukuda FF, de Meritens AB, Menchola JV. Sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de infecciones urinarias en

- pacientes ambulatorios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Soc Per Med Inter.* 2004;17:5-8.
43. Hooton TM, Scholes D, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996;335(7): 468-474.
 44. Juan Echevarría-Zarate^{1,2}, Elsa Sarmiento Aguilar⁴, Fernando Osoro-Plenge. *Infección del tracto urinario y manejo antibiótico*, 2008.
 45. Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial Resistance, Determinants and Future Control. *Emerging Infectious Diseases* Vol. 11, No. 6, June 2005, 794-801.
 46. Okeke IN, Lasminarayan R, Zulfiqar AB, Duse AG, Jenkins P, O'Brien TF et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part II: strategies for containment. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 568-580.
 47. Duse AG, Siego R. Challenges posed by antimicrobial resistance in developing countries. In: Finch R, Williams RJ, eds. *Baillière's clinical infectious diseases*. London: Bailliere Tindall: 1999; 193-201.
 48. Hendrick TL, Sawyer RG. Health care-associated infections and prevention. *Surg Clin North Am* 2005 Dec; 85 (6): 1137-52, ix
 49. Juan Pablo Valdevenito S. Infección urinaria recurrente en la mujer *Rev. chil.infectol.* v.25 n.4 Santiago ago. 2008
 50. C.R. Mejía y M.R. Gordillo "Resistencia Antimicrobiana en el Hospital Roosevelt del periodo de 2008 a junio de 2011, *Revista del Colegio de Médicos de Guatemala*, julio-Diciembre de 2011, Volumen VI, No.3. páginas 8-20
 51. Gonzales, Luis D, Mena Ricardo y Perez Carlos, Resistencia antimicrobiana de los principales microorganismos aislados en el Hospital General San Juan de Dios durante el periodo 2005-2010, *Revista del Colegio de Médicos de Guatemala*, julio-Diciembre de 2011, Volumen VI, No.3. Páginas 21-24
 52. C.R. Mejía y M.R. Gordillo "Análisis de Resistencia en urocultivos 2005-2010 Hospital Roosevelt, Ciudad de Guatemala, *Revista del Colegio de Médicos de Guatemala*, julio-Diciembre de 2011, Volumen VI, No.3. páginas 51-56

VIII. ANEXOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

“USO DE ANTIBIÓTICOS Y PREDISPOSICIÓN A MECANISMOS DE RESISTENCIA A CEFALOSPORINAS 3RA Y 4TA GENERACION, EN PACIENTES CON INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO.

HOSPITAL ROOSEVELT
 DEPTO. MEDICINA INTERNA
 GUATEMALA, 2012

DATOS GENERALES		SÍNTOMAS y SIGNOS		DATOS MICROBIOLÓGICOS:	
Sexo	Poliuria.	Astenia.		Urocultivo No:	
Masculino:	Polaquiuria.	Adinamia.		Microorganismo:	
Femenino:	Dolor suprapúbico.	Malestar General.		Resistencia tipo:	
Edad:	Cambios en aspecto de orina:	Dolo lumbar.		BLEE (+)	
	Nauseas.	Vómitos.		RESISTENCIA A CEFALOSPORINAS (+)	
	Fiebre.	Mialgias.		Antibiótico previo	
Registro:	Puño percusión:	Artralgias.			
	Factores Asociados:			Amoxicilina-Clavulánico.	Ampicilina Sulbactam
	Diabetes Mellitus	Sexo Anal		Ceftriaxona	Cefexime
	VIH	Homosexualidad		Cefotaxima	Nitrofurantoina,
	IRC	Uso crónico de esteroides.		Cefadroxilo.	TMP-SMX
	Uso de Esteroides	Cambio de Parejas frecuente.		Ciprofloxacino	Otro.
Días de Hospitalización	Episodio de ITU en 1 año.			Terapia Inicial:	

IX. PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada "COLOQUE ACÁ EL TITULO DE SU TRABAJO" para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.