

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA



**DETERMINACION DE LOS PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD
ANTIBIOTICA DE *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.*,
y *Serratia marcescens* EN EL HOSPITAL NACIONAL DE
CHIMALTENANGO EN EL PERIODO 2004-2006**

Ana Victoria García Zúñiga

QUÍMICA BIÓLOGA

Guatemala, junio del 2008

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA



**DETERMINACION DE LOS PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD
ANTIBIOTICA DE *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus sp.*,
y *Serratia marcescens* EN EL HOSPITAL NACIONAL DE
CHIMALTENANGO EN EL PERIODO 2004-2006**

Informe de Tesis

Presentado por

Ana Victoria García Zúñiga

Para optar al título de

Química Bióloga

Guatemala, junio del 2008

JUNTA DIRECTIVA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

Oscar Cóbar Pinto, Ph. D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto	Secretario
Licda. Lillian Raquel Irving Antillón M.A.	Vocal I
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal II
Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez	Vocal III
Br. Mariesmeralda Arriaga Monterroso	Vocal IV
Br. José Juan Vega Pérez	Vocal V

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

Por ser la mejor institución educativa y por los conocimientos que me brindo todos estos años.

A Licda. Miriam Barrera

Por su amistad, apoyo, y colaboración en la realización de la investigación, mis más sinceros agradecimientos.

A mi asesor:

Lic. Martín Gil

Por todo su apoyo, tiempo, ayuda y conocimientos durante la carrera y en la realización de la investigación. Gracias.

A mis revisores:

Licda. Alba Marina Valdés de García Rubén Velásquez, Ph. D.

Mi agradecimiento por su colaboración y por su tiempo en la revisión de esta tesis.

Al Hospital Nacional de Chimaltenango

Por brindarme todo lo necesario para realizar la investigación.

ACTO QUE DEDICO

A DIOS

Por ser la luz que me guía e ilumina mi camino, por estar siempre conmigo y hacer de mí cada día una mejor persona. Por darme la fuerza para seguir y llevarme siempre en sus brazos. Por bendecirme y cubrir todas mis necesidades espirituales y materiales.

A MIS PADRES

Verónica Zúñiga Vela

Conrado García Mencos

Por darme la vida y ser los mejores padres a quienes amo muchísimo y respeto. Gracias por guiar con sabiduría mi vida, confiar en mí, apoyarme, aconsejarme, estar siempre en todo momento y darme lo mejor de ustedes siempre. Los amo y siempre van a ser lo mejor que tengo.

A MIS HERMANOS

Claudia, Pablo Roberto y José Carlos

Por su cariño, apoyo, amistad, confianza y por todos los momentos que hemos compartido. Los quiero muchísimo y siempre serán mis mejores amigos.

A MIS ABUELITOS

Griselda Vela de Zúñiga

Por sus consejos y cariño

Roberto Zúñiga (†)

Muy especialmente porque para mí siempre va a ser mi ejemplo y mi ángel de la guarda.

Mardoqueo García Arenas (†)

Victoria Mencos Conde (†)

A MI FAMILIA

Lucrecia Zúñiga, Roberto Zúñiga, Dina Zúñiga y Carlos García.

Por su cariño, amor, lealtad y apoyo. Mi agradecimiento muy sincero y especial.

A MIS AMIGAS Y AMIGOS

En especial a Claudia García, Mercedes Mazariegos, Odra Lara, Hilda Aguilar, Brenda Estrada, Nadya Domínguez, Rosario Villatoro, Cecilia Castillo, Lucky Rodríguez, Edgar García y Josué García. Por todos los momentos compartidos y el contar con su amistad. En mi corazón está el mejor recuerdo de cada uno de ustedes.

A MI PADRINO

Nelson Menéndez por su apoyo.

INDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCION	3
III. ANTECEDENTES	5
A. ENTEROBACTERIAS	
1. Características Generales	5
2. Propiedades	5
3. Características Generales de <i>Escherichia coli</i>	7
4. Características Generales de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	8
5. Características Generales de <i>Proteus</i> sp.	10
6. Características Generales de <i>Serratia marcescens</i>	11
B. ANTIBIOTICOS	12
1. Origen	12
2. Espectro de actividad	13
3. Mecanismos de acción y clasificación	13
a) Betalactámicos	14
b) Glucopéptidos	19
c) Aminoglucósidos	20
d) Quinolonas	20
e) Macrólidos	21
f) Tetraciclinas	22
g) Anfénicoles	22
h) Lincomicina y Clindamicina	23
i) Sulfonamidas	23
C. RESISTENCIA BACTERIANA	24
1. Generalidades	24
2. Tipos de resistencia	25

3. Datos epidemiológicos	25
4. Bases genéticas de la resistencia	27
5. Mecanismos Bioquímicas de la resistencia	28
6. Detección de la resistencia en el laboratorio	36
7. Emergencia de las infecciones nosocomiales	40
8. Medidas terapéuticas en las infecciones terapéuticas	40
9. Prevención y control de las infecciones nosocomiales	42
10. Estrategias para la prevención	43
IV. JUSTIFICACION	45
V. OBJETIVOS	46
VI. HIPOTESIS	47
VII. MATERIALES Y METODOS	48
VIII. RESULTADOS	53
IX. DISCUSION DE RESULTADOS	57
X. CONCLUSIONES	61
XI. RECOMENDACIONES	62
XII. REFERENCIAS	63
XIII. ANEXOS	70

I. RESUMEN

La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente caracterizado por una refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico, el cual es generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de los antibióticos y por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico (1, 2).

El objetivo principal de la investigación fue determinar los patrones de resistencia antibiótica de los aislamientos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp. y *Serratia marcescens* obtenidos en el Hospital Nacional de Chimaltenango, así como evaluar el tipo de muestra, servicio de procedencia y la resistencia asociada a otros antibióticos no betalactámicos cuando hay presencia de betalactamasas de espectro ampliado y extendido en el período 2004-2006.

El estudio se realizó en dos partes, la primera correspondiente a los años 2004 y 2005 fue de tipo retrospectivo incluyéndose a todos los aislamientos de las bacterias de interés reportados en los libros de microbiología y la segunda se realizó en el año 2006 y fue de tipo prospectivo, se incluyeron los aislamientos de las bacterias en estudio. En total para ambos períodos se incluyeron 663 aislamientos de *Escherichia coli* (n=630), *Proteus* sp. (n=29), *Klebsiella pneumoniae* (n=3) y *Serratia marcescens* (n=1); los que fueron analizados utilizando el método de difusión en disco ó método de Bauer – Kirby, en el que se emplean discos de papel impregnados de antibiótico localizados en zonas libres de microorganismos con dosis seriada de 30 microgramos. Midiendo el tamaño del halo de inhibición de crecimiento se pueden obtener resultados semicuantitativos.

La resistencia hacia ampicilina y ticarcilina indicó la presencia de BLEA (betalactamasas de espectro ampliado), mientras que la resistencia hacia ceftazidima y cefotaxima indicó la presencia de BLEE (betalactamasas de espectro extendido).

Del total de 663 aislamientos: 168 presentaron BLEA (25.3%) y 37 presentaron BLEE (5.5%). *Escherichia coli* presentó 161 aislamientos BLEA (95.8%) del total de BLEA y 33 aislamientos de tipo BLEE (89.2%) del total de BLEE.

Del total evaluados *Proteus* sp., presento 7 aislamientos BLEA (4.2%) y 4 aislamientos BLEE (10.8%). Para ambos microorganismos el resto del porcentaje es de resistencia variada o que no tiene alguno de los dos patrones de resistencia analizados.

En conclusión según la muestra analizada se encontró que el patrón de resistencia tipo BLEE se encuentra con frecuencia más alta en las heridas operatorias y se relaciona con las salas de cirugía de mujeres y hombres del hospital y el patrón BLEE encontrado en los servicios fue de tipo cefotaximasa.

Existe un mayor número de aislamientos positivos de *Escherichia coli* productores de BLEA en la consulta externa de donde provienen la mayoría de urocultivos y se encontró también la codificación de resistencia asociada hacia antibióticos no betalactámicos: aminoglucósidos, quinolonas y sulfonamidas.

II. INTRODUCCIÓN

La utilización de antibióticos plantea problemas y preocupación mundial ante la creciente resistencia a los antibióticos que se registra tanto en agentes que infectan a pacientes hospitalizados como a los que adquieren la enfermedad en la comunidad. Actualmente se observa un resurgimiento de las infecciones bacterianas y virales. Aunque se trata de un fenómeno biológico general, la adquisición de genes de resistencia por prácticamente todos los patógenos bacterianos más relevantes, es una de las causas que contribuyen a ese fenómeno (1).

La selección de bacterias resistentes es un proceso complejo y progresivo que se ha observado en la mayoría de las especies bacterianas luego del uso prolongado e inadecuado de diferentes antibióticos. Ya se han reconocido más de 100 genes de resistencia, cromosómicos o plasmídicos, que pueden transferirse entre bacterias de la misma especie o de una especie a otra. Diversos factores han contribuido al proceso de selección de bacterias resistentes. El aumento exponencial del consumo de antibióticos, tanto en el tratamiento de infecciones humanas como en la cría de animales, agricultura, etcétera, así como la estrategia de la industria farmacéutica procurando en cada nuevo fármaco ampliar su espectro, selecciona aún más a las bacterias resistentes. También influye la sobrevida de individuos con enfermedades crónicas que requieren hospitalizaciones y antibioterapias prolongadas, o el uso de técnicas invasivas en esos pacientes y en inmunodeprimidos. Además, la creencia arraigada en médicos y pacientes que las ventajas de la antibioterapia sobrepasan los riesgos potenciales empeoran la situación. La falta de diagnósticos etiológicos, de información que oriente los tratamientos empíricos y de normas severas que restrinjan su uso indiscriminado, van invalidando fármacos valiosos (2).

En la última década se ha observado la emergencia de multirresistencia en importantes patógenos comunitarios. En 1,990 las infecciones nosocomiales causadas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y betalactamasas de espectro ampliado (BLEA), fueron una preocupación constante de los médicos responsables de la atención de tales infecciones, el fenómeno de la resistencia

bacteriana alcanzó en 1,999 una magnitud colosal, al grado de que hay quienes llamaron a esta problemática un desastre médico o el fin de los fármacos (antibióticos) milagrosos. Estudios de epidemiología molecular han documentado la rápida diseminación de clones resistentes de un país y de un continente a otro (1,2).

Para enfrentar estos problemas tan complejos, los organismos sanitarios internacionales han advertido a los gobiernos para que tomen conciencia de la trascendencia presente y futura de la situación, implementando programas de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y fortaleciendo a los laboratorios nacionales de salud. Estos están llamados a cumplir una labor clave, al centralizar información actualizada y de calidad garantizada, que permita orientar políticas de antibioterapia y pautas para tratamientos empíricos particularmente importantes frente a infecciones sistémicas. En la presente investigación se estudiaron cuatro microorganismos *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., y *Serratia marcescens*, ya que son ellos los que con más frecuencia se han visto involucrados en brotes nosocomiales graves en años recientes. Se determinaron los patrones de resistencia, comparando los datos de los tres años del estudio, clasificándolos según el lugar de procedencia (servicio del cual proviene la muestra) y el tipo de muestra del cual se aislaron con mayor frecuencia. En el estudio se determinó, tanto la resistencia a antibióticos betalactámicos como a las distintas familias de antibióticos no betalactámicos; ya que la presencia de BLEE y BLEA en el microorganismo no solo podría codificar resistencia hacia un solo grupo de antibióticos, dando como resultado la disminución de las opciones terapéuticas para el paciente (3).

El presente trabajo se enmarca en esas líneas de acción, para que en el Hospital Nacional de Chimaltenango se de el monitoreo permanente de la resistencia y así formar parte del Sistema Guatemalteco de Vigilancia de Antimicrobianos (SIGVAN).

III. ANTECEDENTES

A. ENTEROBACTERIAS

1. Características generales

La familia *Enterobacteriaceae* es el grupo más grande y heterogéneo de bacilos Gram negativo, aerobios y anaerobios facultativos, relacionados por sus propiedades bioquímicas y genómicas, algunos de cuyos miembros son huéspedes habituales del tubo digestivo del hombre y de los animales. Se han descrito un total de 32 géneros con más de 130 especies, y a pesar de la complejidad de esta familia, menos de 20 especies son las responsables de más del 95% de las infecciones (1).

Se caracterizan por ser poco exigentes en sus necesidades nutritivas y relativamente resistentes a la acción de los agentes externos por lo que se encuentran muy difundidos. Aunque cierto número se comportan como saprófitas del medio ambiente (agua, suelo, plantas), en su mayoría se encuentran asociadas con el hombre o los animales y constituyen la mayor parte de la microbiota aerobia Gram negativa que coloniza el tubo digestivo, pero, además, en ocasiones pueden intervenir en procesos patogénicos intra o extraintestinales (2).

En relación con su acción patogénica puede distinguirse un grupo reducido de especies que se consideran patógenos estrictos y la gran mayoría que se consideran como patógenos potenciales (capaces de expresar su acción patógena sólo cuando las condiciones ecológicas del huésped se encuentran modificadas), lo que hace que se encuentren en el origen de un gran número de infecciones al igual que los bacilos Gram negativo no fermentadores y constituyan la causa más importante de infecciones hospitalarias oportunistas entre las que se encuentran del 30% al 35% de las septicemias, mas del 70% infecciones del tracto urinario y muchas infecciones intestinales(1, 2).

2. Propiedades

La clasificación de las Enterobacterias se efectúa sobre la base de sus propiedades bioquímicas y antigénicas (3).

a. Propiedades bioquímicas

Las Enterobacterias se definen como bacilos Gram negativo aerobios y anaerobios facultativos de 2-4 μm de longitud por 0.5-0.6 μm de ancho, con extremidades redondeadas, pueden ser móviles por flagelación peritrica o inmóviles, no forman esporas; no producen oxidasa, pero reducen los nitratos y descomponen la glucosa por fermentación, además pueden crecer en varios medios no selectivos (Agar Sangre) y selectivos (MacConkey) (1, 3).

Las Enterobacterias presentan, además una gran variedad de propiedades bioquímicas o metabólicas, pues son capaces de fermentar diversos azúcares y alcoholes, utilizar diversas vías metabólicas con formación de ácidos, a veces gas, descomponer diferentes sustratos (ácidos orgánicos, sustancias nitrogenadas) y aún producir gran variedad de fermentos por actividad enzimática (ureasas, descarboxilasas, desaminasas, dihidrolasas) y productos finales (indol, H_2S), por los que se pueden reconocer y diferenciar. La determinación de estas propiedades mediante pruebas bioquímicas constituye la base de la clasificación de las Enterobacterias en géneros y especies (2).

También se pueden producir variaciones en las propiedades bioquímicas, como en la capacidad de fermentar un determinado azúcar, sintetizar un exofermento, producir exotoxinas, y en la susceptibilidad o resistencia a los antibióticos (2, 3).

b. Clasificación:

Atendiendo a su acción patógena, las enterobacterias se pueden dividir en dos grandes grupos (1):

i. Enterobacterias patógenas

Escherichia coli, productores de diarrea (O157:H7), *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*. Son microorganismos que por lo general no forman parte de la microbiota intestinal, pero que pueden dar lugar a procesos diversos en huéspedes normales, en su mayoría en el tubo digestivo (enteritis). Se caracterizan por su susceptibilidad a un gran

número de antibióticos, aunque solamente algunos se administran para la resolución del proceso infeccioso (1, 2).

ii. Enterobacterias Oportunistas

Escherichia coli, *Klebsiella-Enterobacter*, *Serratia-Hafnia*, *Citrobacter*, *Edwardsiella*, *Proteus*, *Morganella-Providencia*. Son microorganismos que forman parte de la microbiota comensal del tubo digestivo o que se encuentran como saprofitos en el medio externo que normalmente no se comportan como patógenos, pero, cuando se presentan factores predisponentes, pueden dar lugar a cuadros clínicos diversos por lo general fuera del aparato digestivo (infecciones urinarias, supuraciones de diversa localización y sepsis). En su mayoría son cepas resistentes o multirresistentes a los antibióticos, que generalmente son necesarios para la curación del proceso (1, 2).

3. Características generales de *Escherichia coli*

En los últimos 100 años la *E. coli* se ha estudiado de manera tal que es actualmente la forma de vida libre más perfectamente comprendida sobre la tierra (4). Es un bacilo Gram negativo, móvil, facultativo, oxidasa negativo, reductor de nitritos, no esporulados, fermenta la glucosa con producción de ácido y gas y presenta 3 antígenos: Antígeno O llamado somático, Antígeno H llamado flagelar y Antígeno K denominado de superficie (5, 6).

a. Reservorio:

Los humanos pueden servir como reservorio para la transmisión persona a persona, sobre todo en establecimientos (hospitales, viviendas, escuelas, etc.) con alto grado de hacinamiento (7).

b. Epidemiología

La incubación oscila entre 12 y 72 h. La transmisibilidad se desconoce, pero se supone que puede transmitirse mientras dure la formación de colonias en las heces que puede ser una semana o más (5, 6).

E. coli es uno de los microorganismos más importantes en ocasionar diarreas sobre todo a niños, así como también, infecciones oportunistas como bacteremias, infecciones a nivel del tracto urinario, meningitis neonatal y sepsis en personas inmunocomprometidas; pero también está vinculado en la transmisión de resistencia a los antibióticos tanto en la comunidad como en los hospitales, generando así grandes problemas, en su mayoría económicos. Generalmente se encuentra el mecanismo de resistencia AmpC (natural en *E. coli*), el cual hace que la bacteria sea resistente a algunas penicilinas, pero en la actualidad *E. coli* presenta no solo resistencia por AmpC sino que también por Betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) (natural en *Klebsiella*) y Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), por lo que la bacteria se ha hecho resistente a todas las cefalosporinas, dependiendo el tipo de mecanismo que posea (7).

4. Características generales de *Klebsiella pneumoniae*

Los agentes cuantitativamente más importantes causantes de los cuadros neumónicos son sin duda los estreptococos. Sin embargo, el estudio de la etiología de los procesos neumónicos está también ligado al estudio del género *Klebsiella* (9).

a. Características morfológicas y estructurales, antigénicas y fisiológicas de *Klebsiella*.

Morfología y estructura. Son bacilos rectos, de 0.3-1.0 μm de diámetro y 0.6-6.0 μm de longitud. Las células se disponen individualmente, en parejas o en cadenas cortas (10). Son inmóviles, Gram negativo y la mayor parte capsuladas. En los cultivos en medios sólidos, las cepas que producen cápsula permiten observar colonias mucosas de una consistencia viscosa. Estructuralmente al ser Gram negativas, presentan el citoplasma envuelto por una membrana citoplasmática o interna, el peptidoglicano, el espacio periplásmico, y una membrana externa. Adicionalmente, algunas cepas poseen fimbrias (pilis) (10).

La membrana citoplasmática actúa de barrera osmótica siguiendo el modelo de bicapa fosfolipídica. Es un importante centro de actividad metabólica debido a la gran cantidad de proteínas que presenta (10).

El peptidoglicano es un heteropolímero de aminoazúcares (N-acetil-glycosamina y N-acetilmurámico), y aminoácidos (D-glutámico, meso-diaminopimédico, L- y D-alanina). Las cadenas peptídicas se unen entre sí mediante la D-alanina de una cadena y el ácido mesodiaminopimédico de otra cadena; a través de la L-alanina se unen al N-acetil-murámico, ambas uniones utilizan un enlace amida. El peptidoglicano está involucrado en el mantenimiento de la forma y la ósmosis celular (10, 11).

El *periplasma* queda circunscrito entre la membrana celular y la externa. Está formado por una matriz polipeptídica y polisacárida. Su función estaría centrada en la captación de solutos, la transformación de ciertos compuestos, como los antibióticos, y el control de la presión osmótica (10, 11).

La *membrana externa* recubre la delgada estructura del peptidoglicano en las bacterias Gram negativo. La importancia fisiológica estriba en que: delimita externamente al periplasma; su superficie externa cargada negativamente le permite evitar la fagocitosis y la acción del complemento; y actúa a modo de barrera de permeabilidad frente a varios agentes tóxicos. Su estructura es típica de una membrana unitaria con proteínas (estructurales y porinas) en la que, en la capa más externa, aparece un lípido especial, el *lipopolisacárido* (LPS) (11).

El LPS que reemplaza a los fosfolípidos en la capa más externa de la membrana externa, presenta una estructura amplificada que está compuesta por tres regiones: El *lípido A*, la *región central R (core)* y la *cadena lateral O*. El lípido A es la región hidrofóbica de anclaje a la membrana y es endotóxico. En esta región se une un núcleo oligosacárido (*core*) y a éste el polisacárido de características antigénicas (*antígeno O*).

La *cápsula*, que presentan muchas cepas de esta especie, es la capa más externa y está constituida por una trama laxa, hidratada y más o menos amorfa de carácter polisacárido (12).

Las *fimbrias* son estructuras proteicas filamentosas. La función principal es la adhesión a superficies (13).

b. Reservorio y Epidemiología de *Klebsiella*

El género *Klebsiella* presenta una amplia distribución en la naturaleza (aguas potables, residuales y de fábricas textiles, vegetales, suelos, etc.), de lo que se deriva que la especie *K. pneumoniae* sea un huésped habitual saprofita del hombre y los animales. El 95 % de los aislamientos clínicos lo constituye *Klebsiella pneumoniae* este microorganismo es causante de enteritis grave en infantes, neumonía, septicemia, meningitis, infecciones en heridas, peritonitis y más frecuentemente infecciones en las vías urinarias, el período de incubación para ambos microorganismos oscila entre 6–36 horas, dependiendo de la dosis infectiva, forman parte del 40–80% de la microbiota intestinal, sobre todo en el intestino grueso y en ocasiones también de la piel, (14).

Las personas inmunodeprimidas (neonatos, ancianos, pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos, etc.) y especialmente el ambiente hospitalario (portadores, presión antibiótica, instrumentación) son los factores más importantes para la colonización y/o el riesgo de sufrir un proceso infeccioso causado por *K. pneumoniae* (14).

Klebsiella pneumoniae no había sido considerada tradicionalmente como una especie especialmente patógena para el hombre. Sin embargo, quizás debido al incremento del uso de antibióticos y al empleo de procedimientos diagnósticos más agresivos, en los últimos años su papel como agente etiológico responsable de patología inespecífica ha ido en aumento, sobre todo de origen nosocomial representando una proporción muy significativa también de las infecciones del tracto urinario, respiratorio, septicemias e infecciones de tejidos blandos. Es causante de entre un 3-10% de todas las bacteriemias hospitalarias y un 3% de las neumonías, pudiendo llegar a representar hasta el 40% de las neumonías nosocomiales; hay que considerar que del orden del 60% de los casos en las neumonías comunitarias y del 50% de las nosocomiales no es posible aislar el agente causal de la patología. El principal reservorio de *Klebsiella pneumoniae* lo constituye el tracto gastrointestinal, siendo el más importante vehículo de transmisión las manos del personal hospitalario. Debido a su gran habilidad para extenderse por el ambiente hospitalario, estas bacterias tienden a causar brotes nosocomiales, especialmente en salas de neonatos (en el 50% de los brotes), de cepas multirresistentes productoras de las denominadas betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) (13,15).

5. Características generales de *Proteus* sp:

Causa más comúnmente infecciones de vías urinarias en la población general y hospitalaria.

a. Características morfológicas, estructurales, antigénicas y fisiológicas de *Proteus* sp.

Morfología y Estructura: estos bacilos Gram negativos se distinguen de otras enterobacterias por su propiedad de sintetizar la enzima fenilalanina desaminasa, además, producen la enzima ureasa, que degrada la urea en NH_3 y CO_2 . Ciertas especies tienen gran movilidad presentando el sorprendente efecto de “pulular” o “bullir” en agar sangre, caracterizado por círculos concéntricos en expansión (ondas) de microorganismos en la superficie del medio (13).

Los antígenos O de pared celular de ciertas cepas, como OX—2, OX-19 y OX-K, dan una reacción cruzada con antígenos de varias especies de rickettsias. Estos antígenos pueden usarse en pruebas de laboratorio para detectar la presencia de anticuerpos contra ciertas rickettsias en sueros humanos. Este análisis, llamado reacción de Weil-Felix por los primeros que lo practicaron, se está usando cada vez con menor frecuencia conforme se van descubriendo procedimientos más específicos (12,14).

En el laboratorio cultivarlos en agar sangre enriquecido con alcohol feniletilo inhibe la movilidad y permite aislar colonias. No fermenta la lactosa en agar MacConkey o en el agar Eosina Azul de Metileno (EMB), producen H_2S que ennegrece el fondo del agar TSI (14).

b. Reservorio y Epidemiología de *Proteus* sp.

Las bacterias se encuentran en el colon humano, y también en el suelo y el agua. Es probable que su tendencia a causar infecciones urinarias se deba a su presencia en el colon y a la colonización en la uretra en particular en mujeres. La vigorosa movilidad puede contribuir a su habilidad para invadir las vías urinarias (14).

La producción de ureasa es una característica importante de la patogenia de infecciones urinarias de este grupo. La ureasa hidroliza la urea de la orina para formar amoníaco, que eleva el pH y predispone a la formación de cálculos de hidróxidos de calcio

y magnesio. Dado que la orina alcalina también favorece la proliferación de microorganismos y un daño renal más extenso, el tratamiento se orienta a conservar la orina con pH bajo (14).

6. Características generales de *Serratia marcescens*

Es un patógeno oportunista que causa infecciones hospitalarias, en especial neumonía e infecciones de vías urinarias (13).

a. Características estructurales y de laboratorio

Bacilo Gram negativo, causa choque séptico y la patogenia de este se relaciona con las endotoxinas de sus paredes celulares (14).

Produce colonias que fermentan la lactosa (coloreadas) en agar diferencial como MacConkey y EMB, aunque *Serratia* es un fermentador tardío de la lactosa y puede dar una reacción negativa. En el agar TSI el declive es alcalino, fondo ácido, no produce gas ni H₂S. *S. marcescens* es DNAsa positivo, gelatina positivo y L-arabinosa negativo que es lo que la diferencia de otras especies (14).

b. Reservorio

La especie más común es *Serratia marcescens* en infecciones humanas. Con frecuencia se encuentra en el intestino grueso, pero también existe en el agua y suelo.

Las infecciones se relacionan en forma clara con hospitalización, en especial con procedimientos invasivos como cateterismo intracavitario, intubación respiratoria y manipulación de vías urinarias. Debido a que ciertas cepas producen colonias pigmentadas en rojo que se reconocen con facilidad, el microorganismo se introdujo de manera intencional en el aire y el agua hace muchos años como marcador en estudios epidemiológicos y de ingeniería (15).

B. ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos, o agentes antimicrobianos, son sustancias (obtenidas de bacterias u hongos, o por síntesis química) que se emplean en el tratamiento de infecciones. La elección de uno u otro antibiótico en el tratamiento de una infección depende del

microorganismo (obtenido por cultivo o supuesto por la experiencia), de la susceptibilidad del microorganismo (obtenida por un antibiograma o supuesta por la experiencia), la gravedad de la enfermedad, la toxicidad, los antecedentes de alergia del paciente y el costo. En infecciones graves puede ser necesario combinar varios antibióticos (16).

1. Origen

- Naturales: se obtienen a partir de microorganismos como hongos, bacterias, etc.
- Sintéticos: se obtienen totalmente por síntesis química.
- Semi-sintéticos: se obtienen por modificaciones químicas de antimicrobianos naturales, con el fin de mejorarlos (16).

2. Espectro de actividad

- Amplio: actúan sobre un gran número de especies microbianas (tetraciclinas).
- Intermedio: actúan sobre un número limitado de microorganismos (macrólidos).
- Reducido: actúan sobre un pequeño número de especies microbianas (polimixina) (16).

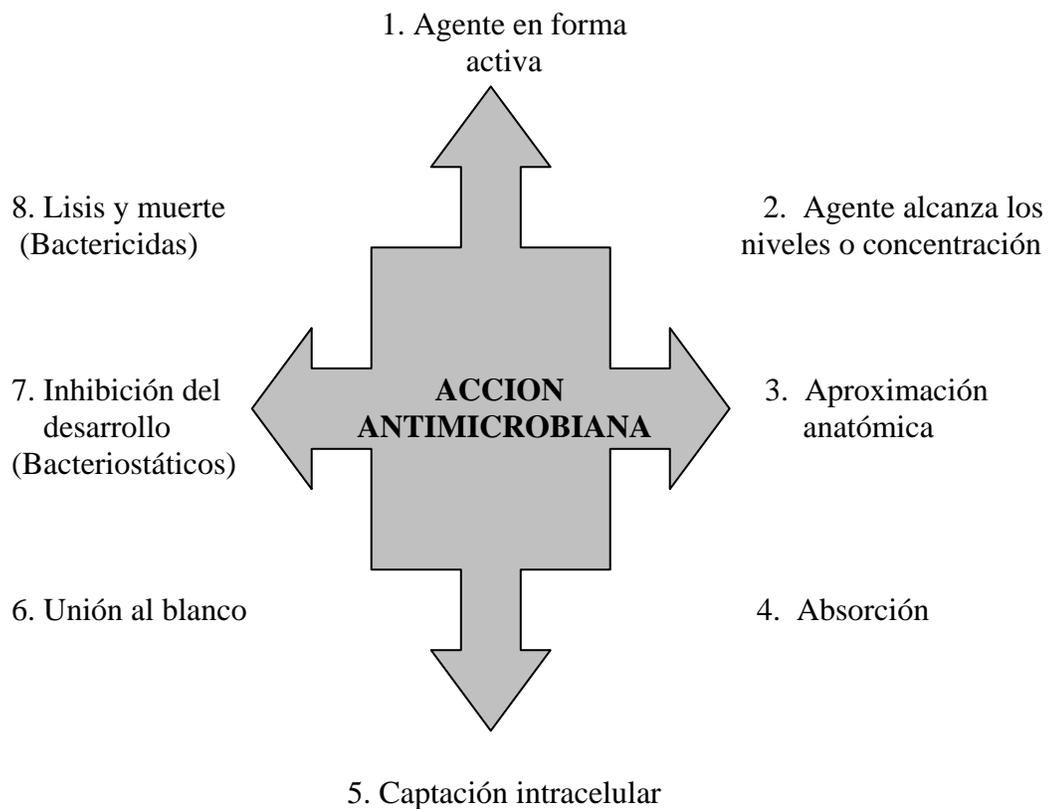
3. Mecanismos de acción (efecto) y clasificación

Los antibióticos actúan a través de dos mecanismos principales: matando los microorganismos existentes (acción bactericida), e impidiendo su reproducción (acción bacteriostática), como se presenta en la figura 1. Su mecanismo de acción predominante los divide en dos grandes grupos (17):

- Bactericidas
 - ❖ Betalactámicos
 - ❖ Glicopéptidos
 - ❖ Aminoglucósidos

- ❖ Quinolonas
- ❖ Polimixinas
- Bacteriostáticos
 - ❖ Macrólidos
 - ❖ Tetraciclinas
 - ❖ Cloramfenicol
 - ❖ Clindamicina
 - ❖ Lincomicina
 - ❖ Sulfamidas

Figura 1. Principio de acción antimicrobiana



Fuente: Campaña de prevención de la resistencia antibiótica en los servicios de salud. Programa master del CDC y NNLS. 2005.

a. Betalactámicos

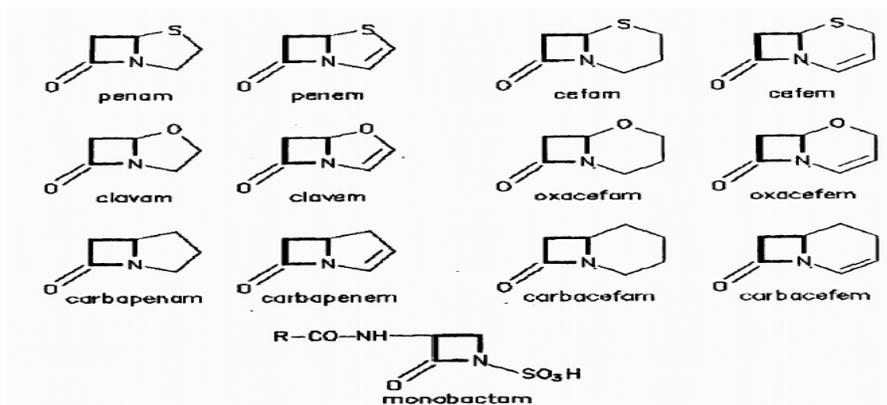
i. Generalidades

Los antibióticos betalactámicos representan un amplio grupo de moléculas con actividad bactericida. La característica común a todos los miembros de esta familia la determina la presencia de una lactama de cuatro miembros. Casi todos los preparados son bicíclicos es decir, el núcleo betalactámico está unido a un segundo anillo que varía en los diferentes grupos; las penicilinas presentan una thiazolidina, mientras las cefalosporinas tienen una thiazina.

Existen algunos preparados que carecen de este segundo anillo, los monobactamos, que son compuestos monocíclicos y el N-amídico del anillo betalactámico está unido a un radical ácido (17).

Atendiendo a la estructura del núcleo, los antibióticos betalactámicos, se han clasificado de la siguiente manera (ver figura 2):

Figura 2. Estructura de los núcleos de los antibióticos betalactámicos.



Penicilinas (núcleos): Penam, penem, clavam, clavem, carbapenam y carbapenem.

Cefalosporinas (núcleos): Cefam, cefem, oxacefam, carbacefam y carbacefem.

Las cefalosporinas se clasifican y denominan en "generaciones", según el tipo de bacterias que atacan o su actividad antimicrobiana:

- **Cefalosporinas de 1ª generación:** activas contra cocos Gram positivo (excepto *S. pneumoniae* resistente a penicilina y *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* meticilino resistente), su efecto contra los Gram negativo es menor, tienen espectro reducido. Ejemplos: cefadroxilo, cefalexina, cefalotina, cefazolina
- **Cefalosporinas de 2ª generación:** su actividad es contra bacilos Gram negativo (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *H. influenzae* y anaeróbicos) y cocos Gram negativo (*Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae*), poseen un espectro ampliado. Ejemplos: cefaclor, cefuroxima, cefonicid, cefamandol
- **Cefalosporinas de 3ª generación:** activas contra Gram positivo y más potentes contra bacilos Gram negativo, pero no todas son activas contra *Pseudomona aeruginosa*, tienen un amplio espectro. Ejemplos: cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefixima
- **Cefalosporinas de 4ª generación:** activas contra enterobacterias, *Pseudomona aeruginosa* y cocos Gram positivo, poseen máximo espectro. Ejemplo: cefepima y cefpiroma.

Monobactamos: activos frente a bacilos Gram negativo aerobios, pero inactivos frente a anaerobios o cocos Gram positivo. Ejemplo: aztreonam.

Desde el casual descubrimiento de la penicilina por Fleming en 1929 y la posterior purificación llevada a cabo por Florey y Chain en 1940, han aparecido toda una serie de preparados naturales y semisintéticos que han ido mejorando tanto su espectro de actividad como las características farmacológicas. El uso extendido de los antibióticos betalactámicos radica no sólo en la excelente capacidad antibacteriana, sino en la escasa toxicidad que presentan sobre las células eucariotas (14).

ii. Mecanismo de acción

Se han descrito dos mecanismos que intervienen de una manera más o menos directa en la acción antibiótica de los betalactámicos. El primero es la inhibición directa de las proteínas fijadoras de penicilina (PFP) de la membrana citoplasmática. El segundo mecanismo, inductor de la lisis celular, viene determinado por la acción concomitante de las autolisinas (16, 17).

Las proteínas PFPs son la diana por excelencia de los antibióticos betalactámicos a las que se unen por el residuo de serina análogamente a como lo haría el sustrato natural de las PFPs, los residuos acil-D-alanil-D-alanina del peptidoglicano.

En la primera reacción, de carácter reversible, la enzima fijadora de penicilina (PFP) reconoce al sustrato (antibiótico betalactámico) produciéndose una serie de cambios conformacionales en la enzima que acaban formando un complejo no covalente. En una segunda reacción, que ocurre de una manera rápida, el sustrato acila un residuo de serina del centro activo de la enzima uniéndose covalentemente el antibiótico a la enzima mediante un enlace tipo éster. La reacción final de desacilación libera la enzima y un producto resultante de la inactivación del antibiótico. Un antibiótico betalactámico será considerado mejor, cuanto más rápidamente se una de forma covalente a la enzima (elevada K_3) y, permanezca unido el mayor tiempo posible (baja K_4) bloqueando y saturando las enzimas (16, 17).

Las betalactamasas podrían haber evolucionado a partir de enzimas relacionadas con la síntesis del peptidoglicano (PFPs). De la misma forma que ciertas betalactamasas son inducibles por exposición a los antibióticos betalactámicos, también algunas PFPs son inducibles. Sin embargo no ocurre el proceso inverso, ya que no se ha observado ninguna betalactamasa con una función directa en el metabolismo de la pared bacteriana (17).

Las autolisinas intervienen en el crecimiento de la pared celular generando una serie de rupturas en la estructura del peptidoglicano, en la separación de las células en el momento de la división celular, en el proceso de transformación génica y en la liberación de fagos. Una vez bloqueado el crecimiento celular por la inhibición de las PFPs parece que la acción lítica de las autolisinas acabaría por completar el proceso (17).

iii. Factores coadyuvantes de los Betalactámicos: Inhibidores de las Betalactamasas

El término de inhibidores de betalactamasas engloba a compuestos de estructura química muy diversa y mecanismos de acción variados. En general, los compuestos betalactámicos que pueden actuar como inhibidores, se caracterizan por ser malos sustratos de las betalactamasas. Aunque la existencia de los inhibidores de las betalactamasas se conoce desde los años 50, su utilidad terapéutica no fue una realidad hasta el descubrimiento del ácido clavulánico en 1977, cuando fue administrado juntamente con un antibiótico betalactámico favoreciendo la actividad antibacteriana de éste último, los inhibidores de las betalactamasas se pueden clasificar en las siguientes categorías (17, 18):

- Inhibidores reversibles

Son aquellos que no modifican la actividad enzimática de la enzima; es decir, no inactivan la enzima una vez se ha retirado el inhibidor. Existen de dos tipos:

- Competitivos

Son los que compiten por el mismo centro activo que el sustrato; la inhibición desaparece en presencia de elevadas concentraciones de sustrato. Su estructura es muy similar a la del sustrato, pero a diferencia de éstos, no son hidrolizados (p.e. peniciloatos y peniloatos) o lo son muy lentamente (p.e.cefexitina, moxalactam, cefuroxima, cefotaxima y carbenicilina) (18).

- No competitivos

Se unen a un locus diferente del centro activo de la enzima y por ello no revierte su acción aumentando la concentración de sustrato (18).

- Inhibidores irreversibles

Son aquellos que modifican uno o más grupos funcionales de la enzima, de modo que ésta es incapaz de catalizar nuevamente la conversión de sustrato en producto. Los hay de tres tipos diferentes:

- Modificadores de aminoácidos: reaccionan covalentemente con un aminoácido susceptible de la enzima produciendo la inactivación de la misma (18).
- Inhibidores del centro activo: estructuralmente semejantes al sustrato, pero con un grupo funcional muy reactivo que se une a la enzima de forma irreversible (p.e. aztreonam) (18).
- Inhibidores suicidas: son poco reactivos, pero al unirse al centro activo provocan un cambio catalítico que inactiva la enzima. Su actividad como antibiótico es escasa, pero son potentes inhibidores. El ácido clavulánico, es el ejemplo más representativo, es activo sobre casi todas las betalactamasas con excepción de las de clase 1, 3 y 4 de la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros, 1995. Otros ejemplos de este tipo de fármacos serían el sulbactam y el tazobactam. El sulbactam es ligeramente más activo sobre las cefalosporinasas y sobre las enzimas productoras de betalactamasas tipo TEM. El tazobactam presenta una buena actividad inhibitoria frente a enzimas de tipo plasmídico (TEM-1, SHV-1, OXA.1, etc.) y sobre algunas enzimas cromosómicas cefalosporinasas (19, 20).

b. Glucopéptidos

i. Definición

Son antibióticos muy activos frente a microorganismos denominados Gram positivo, incluso los resistentes a penicilinas y cefalosporinas. Por ello se emplean en infecciones hospitalarias graves, sobre todo en alérgicos a penicilina.

Este grupo está integrado en la actualidad, solamente por dos antibióticos de uso clínico, la vancomicina y la teicoplanina. Estos constituyen la única alternativa para el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, *Corynebacterium jeikeium* y cepas de *Streptococcus pneumoniae* con resistencia de alto nivel a betalactámicos (23, 24).

a. Mecanismo de acción

Actúan al nivel de la biosíntesis de la pared celular de bacterias en división, inhibiendo la síntesis del peptidoglicano en su segunda fase, un estadio previo al momento de acción de los betalactámicos, por lo que no hay resistencia cruzada ni competencia por los sitios de unión. Secundariamente la vancomicina actuaría por otros mecanismos como es la afectación de la permeabilidad de la membrana citoplasmática e inhibición de la síntesis de ARN, que se ejerce después que el fármaco se unió al peptidoglicano. (23, 24).

b. Espectro de actividad

Son antibióticos de espectro restringido fundamentalmente a bacterias Gram positivo, activos frente a cocos y algunos bacilos Gram positivo, aerobios y anaerobios. Si la infección es por *Enterococcus* spp., resistente a penicilina, es necesario asociar gentamicina a la vancomicina (23, 24).

c. Aminoglucósidos

Entre los aminoglucósidos más utilizados clínicamente figuran la estreptomina, neomicina, gentamicina, kanamicina, tobramicina (25).

i. Espectro de Actividad

Estreptomina, actualmente se usa (generalmente asociada) para tratar tuberculosis y brucelosis, y en infecciones raras como tularemia y peste.

Neomicina, se usa sólo por vía tópica (pomadas, colirios, gotas para los oídos, etc), por su toxicidad. Puede producir alergias de contacto.

Gentamicina, tobramicina, amikacina y netilmicina se usan sólo en infecciones graves por microorganismos Gram negativo (25).

ii. Mecanismo de acción

Se debe a dos factores:

Inhiben la síntesis proteica, los aminoglucósidos se unen en forma irreversible a la unidad ribosómica 30S, provocando cambios configuracionales en los sitios dadores y aceptores, lo que da lugar a un complejo de iniciación incapaz de formar uniones peptídicas. Esto implica que se bloquea el ciclo ribosomal en una etapa temprana.

Provocan errores de lectura del ARN mitocondrial, algunos aminoglucósidos interfieren en la traducción cuando se unen a la unidad 30S y provocan errores de lectura del mRNA, lo que lleva a que se sintetice una cadena peptídica diferente a la que se debería sintetizar (25).

d. Quinolonas

i. Clasificación y espectro de actividad

Hay 2 subgrupos de quinolonas. Las más antiguas (ácido nalidíxico, ácido pipemídico) sólo actúan contra algunos microorganismos Gram negativo y se utilizan sólo como antisépticos urinarios (en infecciones leves de orina). Las más recientes, o fluoroquinolonas, incluyen fármacos como norfloxacin, ciprofloxacino y ofloxacino, y son activos frente a otras muchas bacterias, incluyendo *Pseudomonas*. Se reconocen en el momento actual dos grandes grupos de quinolonas: las cuatro quinolonas y las seis fluoroquinolonas (26, 27).

ii. Mecanismo de acción

El mecanismo o los mecanismos mediante los cuales las quinolonas ejercen su acción, son aún motivo de discusión. De modo general se acepta que la acción bactericida de las quinolonas puede lograrse por (27):

- Penetración del compuesto en el citoplasma celular.
- Inhibición de la girasa del ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano.
- Inhibición en la síntesis de replicación del ADN.
- Inducción de una reacción de alarma y efectos deletéreos sobre la estructura celular y bioquímica de la bacteria.

e. Macrólidos

Se denominan así porque en su estructura básica contienen un anillo de lactona macrocíclico unido a dos azúcares, desoxamina y cladinosa. Son inhibidores de la síntesis de proteínas, la eritromicina y fármacos similares (claritromicina, azitromicina, etc) son activos, sobre todo, frente a microorganismos Gram positivo y tienen utilidad en muchas infecciones (amigdalitis, infecciones bucales, neumonías ,etc), sobre todo en alérgicos a penicilina. (21).

Eritromicina: Mecanismo de acción y espectro de actividad.

Es un antimicrobiano macrólido generalmente bacteriostático, pero puede ser bactericida, que actúa sobre la unidad ribosomal 50S y compite por el sitio de unión con el cloranfenicol, que aunque parecen ser diferentes interactúan entre sí. La eritromicina bloquea la translocación del ribosoma debido a que no permite que el Ácido Ribonucleico de transcripción (ARNt) descargado abandone el sitio P (Peptidil) (21).

Este antimicrobiano es utilizado para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos Gram positivo tales como: *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*, además, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Campylobacter* y *Clostridium tetanii* en pacientes alérgicos a la penicilina (21).

f. Tetraciclinas: Claritromicina y Azitromicina

i. Espectro de Actividad

Inhibidores de la síntesis de proteínas, las tetraciclinas (oxitetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, minociclina, aureomicina) tienen un espectro de actividad muy amplio. Las tetraciclinas actúan sobre cocos Gram positivo y Gram negativo, enterobacterias y se utilizan para el tratamiento de infecciones producidas por *Brucella*, *Mycoplasma*, *Rickettsia* y *Chlamydia*. Se utilizan en infecciones de boca, bronquitis, e infecciones por bacterias relativamente raras como rickettsias, clamidias, brucelosis, etc, y

en la sífilis en alérgicos a penicilina. Nunca deben usarse en niños menores de 8 años y en el primer trimestre de gestación (21).

ii. Mecanismo de Acción

Actúan sobre bacterias que se multiplican rápidamente y son bacteriostáticas. Son introducidas en la célula por un sistema de transporte activo formando un complejo con iones Magnesio (Mg^{2+}). Dentro de la célula, el complejo Tetraciclina- Mg^{2+} se une a residuos fosfatos de la subunidad 30S, bloquean la unión de los ARNt-aminoácido al sitio aminoacil del ribosoma e impiden el alargamiento de la cadena peptídica en formación. Además interfieren en la formación del complejo de iniciación 30S (21).

g. Amfenicoles

Inhibidores de la síntesis de proteínas, es un antibiótico de espectro muy amplio, pero puede producir una anemia aplásica (falta completa de glóbulos rojos por toxicidad sobre la médula ósea). Por ello, su empleo se limita al uso tópico en colirios y gotas para los oídos ("*chemicetina*"); así como para infecciones muy graves cuando los otros antibióticos son menos eficaces o más tóxicos, por ejemplo fiebre tifoidea y algunas meningitis (22).

i. Cloranfenicol: Mecanismo de Acción

Es un antimicrobiano bacteriostático que inhibe la síntesis proteica. El cloranfenicol se une estereoespecíficamente a las unidades ribosomales 50S inhibiendo la formación de uniones peptídicas (no interfiere con la iniciación de la síntesis proteica) (22).

h. Lincomicina y Clindamicina:

i. Espectro de Actividad

Inhibidores de la síntesis de proteínas, son activos también frente a microorganismos Gram positivo, pero además pueden con otros microorganismos

llamados anaerobios. También se emplean en infecciones de hospital, sobre todo en alérgicos a penicilina. La clindamicina se utiliza tópicamente en algunas infecciones de piel (22).

ii. Mecanismo de acción

Se unen a la unidad 50S, compiten con el cloranfenicol por el sitio de unión al ribosoma y su acción bacteriostática es similar, inhiben la formación de las uniones peptídicas, pero además producen una rápida destrucción de los polirribosomas (22).

i. Sulfamidas:

i. Espectro de Actividad

Son agentes antimicrobianos sintéticos, bacteriostáticos, con un espectro amplio que abarca la mayoría de bacterias Gram positivo y muchos Gram negativo. Actualmente en relativo desuso, a excepción de algunas sulfamidas tópicas (sulfadiazina argéntica, mafenida), y de la combinación trimetoprim-sulfametoxazol (o cotrimoxazol) que se usa en infecciones urinarias y bronquiales, en la fiebre tifoidea y en otras infecciones, y que es de elección para el tratamiento y la prevención de la neumonía por el hongo *Pneumocystis carinii*, que afecta a los pacientes con SIDA (28).

ii. Mecanismo de acción de las sulfamidas

Las bacterias sintetizan ácido fólico y las sulfamidas actúan inhibiendo esta síntesis.
Pteridina + PABA (ácido p-aminobenzoico: nutriente esencial para las bacterias) → ácido dihidropteroico → ácido dihidrofólico → ácido tetrahidrofólico.

Las sulfamidas son análogos del PABA → compiten con él y no pueden sintetizar el ácido fólico → son bacteriostáticas.

Las sulfamidas son antibióticos de amplio espectro: “Gram positivo”, “Gram negativo”, así como: Clamydia y Toxoplasma (28).

iii. Sulfamidas en combinación con trimetoprim

Esta combinación ha hecho que se incremente el uso de sulfamidas, es un bacteriostático, pero la asociación es bactericida, las reacciones adversas son mínimas ya que solamente causan problemas gástricos, por ejemplo náuseas; se usan mayormente en infecciones urinarias (cuando las sales sulfuradas al ejercer su efecto ocasionan respuestas inadecuadas en el paciente), respiratorias, gastrointestinales, meningitis (porque es más liposoluble), mastitis (porque tiene muy buena distribución) (28).

iv. Mecanismo de acción del trimetoprim + sulfonamida

El trimetoprim inhibe la dihidrofolato reductasa que transforma el ácido dihidrofólico (precursor) en ácido tetrahidrofólico.

Como actúan a niveles diferentes, las resistencias aparecerán más lentamente o no se producirán. También es un bacteriostático, pero la asociación es bactericida (28).

C. RESISTENCIA BACTERIANA

1. Generalidades

La resistencia bacteriana se define como una condición microbiológica caracterizada por la capacidad natural o adquirida, por parte de una cepa bacteriana de permanecer refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico. La resistencia bacteriana obliga al desarrollo y utilización de nuevos antibacterianos, que son más costosos y a veces más tóxicos que los empleados habitualmente. Cuando se lanza al mercado un fármaco antibacteriano, se define el espectro de microorganismos sobre los cuales es eficaz, pero luego este patrón va cambiando a medida que la droga se utiliza clínicamente, llegando en algunos casos a caer en el desuso (29).

2. Tipos de resistencia

a. Natural o Intrínseca

Es una propiedad específica de las bacterias. Todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos (29).

b. Adquirida

Constituye un problema en la clínica. Se detecta con pruebas de sensibilidad y se pone de manifiesto en los fracasos terapéuticos en un paciente infectado con cepas de un microorganismo en otros tiempos sensibles (29).

La aparición de la resistencia en una bacteria se produce a través de mutaciones (cambios en la secuencia de bases de cromosomas) y por la transmisión de material genético extracromosómico procedente de otras bacterias (29).

c. Cruzada

Es cuando se debe a un mismo mecanismo de resistencia, en general, afecta a varios antibióticos dentro de una misma familia (ejemplo: la resistencia a la oxacilina en los estafilococos se cruza con todos los beta lactámicos) (29).

d. Asociada

Afecta varios antibióticos de familias distintas, se debe a la asociación de varios mecanismos de resistencia (ejemplo: la resistencia de los estafilococos a la oxacilina va frecuentemente asociada a las quinolonas, aminoglucósidos, macrólidos y ciclinas) (29).

3. Datos epidemiológicos

El descubrimiento de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos surgió poco después de iniciado el uso de la penicilina. Ya en 1944 se reportaron cepas productoras de betalactamasas que hidrolizaban la penicilina y la hacían inefectiva. Aunque inicialmente este tipo de resistencia sólo sucedía esporádicamente, rápidamente se propagó. La industria farmacéutica desarrolló nuevos fármacos, derivados a partir de los iniciales, para obviar este problema: nuevas penicilinas, cefalosporinas, combinaciones con inhibidores de betalactamasas, y carbapenems. Sin embargo, la introducción de nuevos antibióticos da lugar a la selección de cepas resistentes (29, 30).

En cuanto a los microorganismos Gram negativo, tenemos que las enterobacterias están desarrollando resistencia frente al aztreonam y las cefalosporinas de tercera y cuarta generación mediante la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). El primero de estos casos se reportó en Alemania en 1983. Luego este tipo de resistencia se fue difundiendo y actualmente *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* son los microorganismos más frecuentemente asociados con producción de BLEE. Al observar los porcentajes de sensibilidad de *E. coli*, tal como lo reporta un estudio en seis países latinoamericanos, vemos que en general mantienen una buena actividad imipenem 98%, amikacina 95%, cefalosporinas de tercera generación 88-92% y cefpirome 91%, al analizar los porcentajes de resistencia de las enterobacterias según las características de la muestra, se encuentra que la resistencia de *E. coli* es más baja en pacientes pediátricos, intermedia en adultos y más alta en pacientes adultos mayores; esto se explicaría porque los adultos mayores tienen un mayor número de ingresos hospitalarios, asociado a una mayor predisposición a infecciones lo que obliga a un mayor uso de antibacterianos favoreciendo el desarrollo de la resistencia. Es destacable una clara tendencia de *E.coli* a presentar una mayor resistencia a diferentes grupos de antibióticos, lo cual se pone de manifiesto por un aumento constante y mantenido de aislamientos resistentes a ciprofloxacina (quinolona) y ampicilina (betalactámico). Encontramos muy pocos aislamientos con betalactamasa de espectro ampliado (BLEA), pues la resistencia a cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima) es prácticamente nula. Los aminoglucósidos (especialmente amikacina) mantienen una buena actividad frente a *E.coli* en algunas localidades latinoamericanas (31).

En 1993 según algunos estudios realizados en América Latina *K. pneumoniae* muestra en general altos porcentajes de susceptibilidad, sin embargo debe recordarse, que este microorganismo es intrínsecamente resistente a ampicilina, cefalosporinas de primera y segunda generación. En uno de los hospitales que participaron en el estudio los datos correspondientes a los años 1993 y 1994, se encuentra un 45% de aislamientos resistentes a cefotaxima, aztreonam y amoxicilina/clavulánico, y aproximadamente un 40% a aminoglucósidos; corresponden a un probable brote nosocomial de microorganismos con BLEA (32).

La incidencia es variable, en el año 2001 se cuenta con un estudio en los Estados Unidos donde se encontró que el 9% de 906 aislamientos de Enterobacterias entre ellas *Klebsiella pneumoniae* eran cepas productoras de BLEE.

Según datos obtenidos por el Nacional Nosocomial Infections Surveillance System (NNIS) existe una prevalencia de cepas productoras de BLEE en América Latina en general para *Proteus* sp. es 1% (32).

De igual forma en Guatemala durante el año 2001, se realizó un estudio con los seis hospitales que constituyen la red de monotireo/vigilancia de la resistencia a los antibióticos: Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios, Hospital del Seguro Social (IGSS), Hospital Nacional del Quiché, Hospital Nacional de Cobán y Hospital Nacional de Zacapa; los resultados fueron los siguientes: de 1298 aislamientos de *Escherichia coli* se reporta un 74% de resistencia a ampicilina, 23 % a ciprofloxacina, 64 % a trimetoprim sulfametoxazol, 10 % a gentamicina y 14 % a ceftazidima. Para *Klebsiella* spp. de 1531 aislamientos, se reporta: 48% de resistencia a gentamicina, 5% a ciprofloxacina, 51% a cefalotina, 48% a ceftazidima, 9% a cefotaxima y 38% a trimetoprim sulfametoxazol; según los resultados obtenidos por la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, podría existir presencia de BLEE, en cualquiera de los hospitales que conforman la red (30).

4. Bases Genéticas de la Resistencia

La aparición de resistencia bacteriana se debe a cambios estructurales y fisiológicos que van a neutralizar los efectos del antibiótico. Estos cambios ocurren por dos mecanismos genéticos principales (29):

a. Mutaciones en un gen cromosómico

Los cambios en el cromosoma pueden ser debidos al azar o a la influencia de agentes físicos o químicos y no necesariamente debido a la exposición al antibacteriano. Es posible que cualquier población grande de bacterias susceptibles a antibióticos contenga algunos mutantes que sean relativamente resistentes al fármaco (29, 32).

b. Introducción de un Plásmido R de resistencia

Es la adquisición, por parte del microorganismo, de genes para la resistencia transportados en plásmidos extracromosomales, mediante transducción, transformación o conjugación. Este mecanismo es más frecuente que el mutacional, se disemina rápidamente aún entre diferentes especies bacterianas, puede conferir resistencia a varios antibióticos a la vez y a diferencia del anterior, no suele producir una desventaja adaptativa, es decir, no disminuye la tasa de crecimiento de la bacteria ni la hace perder sus propiedades de virulencia (32).

5. Mecanismos Bioquímicos de Resistencia

- Los eventos genéticos descritos anteriormente dan lugar a diversos tipos de alteraciones bioquímicas en el metabolismo bacteriano.
- Disminución de la permeabilidad de la membrana celular
- Disminución de la concentración intracelular del antibiótico
- Modificación de la estructura de las proteínas blanco

a. Inactivación Enzimática

Este tipo de mecanismo depende en muchos casos de la mutación de plásmidos, tipo TEM, SHV. El ejemplo más común es la producción de enzimas betalactamasas, y recientemente la producción de betalactamasas de espectro extendido en *Enterobacterias*, que inactivan al aztreonam y las cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Otras enzimas que inactivan antibióticos para cloranfenicol son la cloranfenicol acetiltransferasa y en el caso de los aminoglucósidos, las enzimas adenilantes, acetilantes y fosforilantes (32, 33).

i. Generalidades sobre Betalactamasas:

Las betalactamasas, también llamadas penicilin (cefalosporín) amido-betalactam hidrolasas, son enzimas que pueden hidrolizar el enlace amida característico del anillo betalactámico. Estas enzimas son la causa más frecuente de las resistencias a los antibióticos betalactámicos (32, 33).

ii. Mecanismo de acción

Las betalactamasas (enzima) unen el antibiótico betalactámico (sustrato) formando un complejo no covalente (enzima•sustrato). Si el complejo no se disocia, se forma un enlace entre el enzima y el sustrato produciéndose una estructura acil-enzima por unión del antibiótico con el grupo hidroxilo de la serina del centro activo. Finalmente el producto de la hidrólisis se desprende de la enzima quedando ésta nuevamente libre para su acción (34).

Cuando el núcleo betalactámico de las penicilinas es hidrolizado por una betalactamasa se produce estequiométricamente el correspondiente peniciloato, compuesto inactivo, relativamente estable y fácilmente detectable. El primer producto generado tras el ataque de la betalactamasa sobre una cefalosporina es hipotéticamente, un cefalosporato análogo al peniciloato. Sin embargo, los cefalosporatos son muy inestables y se degradan rápidamente a moléculas más sencillas por lo que son muy difíciles de detectar como tales (34).

iii. Betalactamasas bacterianas: Clasificación

Las betalactamasas bacterianas son un complejo grupo de enzimas con propiedades diferenciales en función del sustrato que hidrolizan o las inhibe, su localización (intra o extracelular), su codificación (cromosómica y/o extracromosómica), expresión genética (constitutiva o inducible) y otras propiedades físico-químicas (peso molecular, punto isoelectrico, inmunología).

La Clase A, penicilinasas que poseen un residuo de serina en el centro activo; y la Clase B, cefalosporinasas, metalo-betalactamasas que requieren zinc como cofactor, la Clase C, cefalosporinasas con una serina en su centro activo. A finales de los años 80, se segregó la Clase D, enzimas que hidrolizan oxacilina (34).

iv. Betalactamasas en Bacterias Gram negativo

Las betalactamasas producidas por estas bacterias presentan una gran diversidad. Se localizan en el espacio periplásmico, casi todas las bacterias Gram negativas producen una, o más de una, betalactamasa codificada por genes cromosómicos (gen AmpC en *Escherichia coli*) y en ocasiones pueden expresar otras de origen extracromosómico (BLEA

y BLEE en *Klebsiella*) las cuales son codificadas por genes localizados en plásmidos o en transposones.

Las betalactamasas cromosómicas son codificadas por un gen (ampC), las cuales existen inducibles y en algunas oportunidades y por procesos de mutación no inducibles. Las betalactamasas inducibles (*Serratia*) solo aparecen cuando el gen AmpC se activa solamente en presencia del antibiótico, por tal razón se han clasificado los antibióticos en tres grupos según la inducción y la sensibilidad que presenten frente a las betalactamasas (35).

Grupo 1. Antibióticos que son buenos inductores y sensibles a la enzima

Cefalosporinas de Primera Generación

Cefalosporinas de Segunda Generación

Cefamicinas (cefoxitina)

Inhibidores de betalactamasas: ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam

En el antibiograma se verán como resistentes.

Grupo 2: Antibióticos que son buenos inductores y resistentes a betalactamasa

CARBAPENEMS: imipenem, meropenem

En el antibiograma se verán sensibles.

Grupo 3: Antibióticos que son malos inductores y sensibles a la betalactamasa

Cefalosporinas de Tercera Generación

(cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona)

ticarcilina, piperacilina

En el antibiograma se verán sensibles.

Las betalactamasas no inducibles están presentes siempre, a este mecanismo se le conoce como Amp-C dereprimida en el cual la población mutante produce la betalactamasa constantemente sin necesidad de inducción, por lo que se presentará resistencia a ticarcilina y cefalosporinas de tercera generación (36).

Las betalactamasas extracromosómicas en general, son enzimas con actividad hidrolítica de amplio espectro y se inhiben por ácido clavulánico. Suman su actividad, que por lo general es más elevada, a la de la betalactamasa cromosómica. Se encuentran ampliamente distribuidas entre los diferentes géneros y especies bacterianas (29).

BLEA: Las betalactamasas de espectro ampliado (BLEA), naturales en *Klebsiella*, son un grupo de enzimas de codificación plasmídica, derivadas de las betalactamasas clásicas (TEM-1, TEM-2 y SHV-1) confieren resistencia a amino y ureidopenicilinas, amplían el espectro hidrolítico a cefalosporinas de segunda generación y monobactames. En 1983, se detectaron en Alemania los primeros aislamientos clínicos de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación y sensibles a cefoxitina. El análisis de estas cepas, demostró con posterioridad que la resistencia era debida a la producción de una betalactamasa plasmídica transferible derivada de SHV-1 que se denominó SHV-2. (37)

Las BLEA hidrolizan amino y ureidopenicilinas, cefalosporinas (excepto cefamicinas) y monobactámicos; no hidrolizan carbapenemes. La acción hidrolítica de estas enzimas se ve contrarrestada por los inhibidores de las betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam).

Las enterobacterias productoras de BLEA se han aislado con mayor frecuencia en muestras procedentes de pacientes hospitalizados, pero también pueden encontrarse en muestras de origen comunitario. Estos aislamientos pueden aparecer de forma esporádica, sin relación epidemiológica, o dar lugar a brotes nosocomiales. La mayoría de estas epidemias afectan a pocos pacientes (de 10 a 20) en un periodo corto de tiempo, pero cada vez es más frecuente la descripción de brotes nosocomiales más extensos (37). La codificación plasmídica de este tipo de resistencia hace que sea fácilmente transferible por conjugación entre diferentes especies bacterianas. Además, estos plásmidos pueden llevar asociada resistencia a otros grupos de antimicrobianos por lo que nos encontramos con microorganismos multirresistentes. De este modo, podemos detectar brotes debidos a la diseminación de un plásmido (diferentes especies de enterobacterias BLEA con un plásmido común), o bien a la diseminación de una cepa multirresistente (epidemia clonal)

(38). El tubo digestivo actúa como reservorio de estos microorganismos multirresistentes; además es el nicho ecológico adecuado para que la resistencia se transmita a otras especies bacterianas. En casos de epidemia, la colonización fecal de los pacientes ingresados en unidades de riesgo puede llegar a más del 40% (28). Dentro de las enterobacterias productoras de BLEA, *K. pneumoniae* es la especie que con mayor frecuencia causa brotes nosocomiales, seguida de *E. coli*. También se han encontrado otras especies como *Salmonella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, etc. (28). Las primeras epidemias de infección hospitalaria por *K. pneumoniae* productora de BLEA fueron descritos en Francia a finales de los ochenta. Desde entonces se han documentado por todo el mundo numerosos brotes nosocomiales causados por enterobacterias productoras de BLEA. Un estudio multicéntrico realizado en Unidades de Cuidados Intensivos de 10 países europeos, demostró que el 22.8% de aislamientos de *Klebsiella* spp. eran productoras de BLEA, siendo *K. pneumoniae* la especie más importante (28), entre los años 1988-1990 se detectaron los primeros aislamientos de enterobacterias productoras de BLEA. Se encontraron 59 aislamientos que producían una BLEA tipo SHV-2; el 61% eran cepas de *K. pneumoniae* y el 3% de *E. coli*. El brote nosocomial más importante descrito hasta el momento en España, tuvo lugar entre los años 1993-1995 en el Hospital de Bellvitge, esta epidemia fue debida a la diseminación clonal de una cepa de *K. pneumoniae* productora de BLEA. Este brote afectó a 150 pacientes, de los que el 69.6% estaban ingresados en UCI. La cepa epidémica era resistente a cefalosporinas de tercera generación, aztreonam, gentamicina y ciprofloxacina y producía dos tipos de betalactamasas tipo SHV transferibles por conjugación (37).

La aparición de brotes nosocomiales debidos a estos microorganismos depende tanto de las condiciones ambientales (elevado consumo de cefalosporinas de tercera generación, manipulación de los pacientes, etc.) como de las características especiales del microorganismo (factores de virulencia, adherencia, etc). Los factores de riesgo para adquirir infección/colonización son el consumo de antibióticos (especialmente cefalosporinas) y la cateterización arterial y/o urinaria (38).

Para el control de estos brotes nosocomiales se han aplicado medidas como restricción en el consumo de cefalosporinas de tercera generación, aislamiento cutáneo de

los pacientes colonizados/infectados y educación de personal sanitario en el lavado de manos y en el cuidado de la manipulación de los pacientes. La restricción en el consumo de cefalosporinas se relaciona en muchas ocasiones con el control del brote, señalándose como la medida más efectiva. La descontaminación intestinal selectiva como medida de control en estos brotes, sugerida por algunos autores, pueden ocasionar el desarrollo de nuevas resistencias o la selección de otros microorganismos multirresistentes por lo que su utilidad está en entredicho y hoy día no se recomienda (38).

BLEE: Las betalactamasas de espectro extendido, sin actividad sobre cefalosporinas de tercera y cuarta generación es una betalactamasa de espectro extendido, causada por mutación de plásmidos, tipo TEM, SHV, CTX-M, OXA y ya hay más de 150 enzimas conocidas. La resistencia a cefalosporinas fue detectada por primera vez en Alemania en 1983, luego en una epidemia en Francia en 1985. La BLEE se han reportado en bacterias como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Proteus*, *Aeromonas* y *Pseudomonas*. Esta betalactamasa presentaba actividad hidrolítica frente a cefalosporinas de tercera generación y monobactamos. Estas mutaciones les confieren al microorganismo que produce cierta resistencia a cefotaxime, ceftazidime y otras cefalosporinas de amplio espectro y a aztreonam pero no aportan resistencia a la acción de las cefamicinas o imipenem. Las enzimas se encuentran codificadas en plásmidos lo que les otorga una capacidad de diseminación en distintas cepas que ha hecho que se hayan difundido en pocos años (39), se inhiben por ácido clavulánico por el que presentan una gran afinidad, son inhibidos además por otros inhibidores como el sulbactam y el tazobactam. Esta propiedad se emplea en el laboratorio para su detección mediante la técnica denominada de sinergia en doble disco. Inicialmente se les denominó con los términos ceftazidimasas (CAZ) o cefotaximasas (CTX) según su fenotipo de resistencia fuese preferentemente activo frente a ceftazidima o cefotaxima.

Las diferentes BLEE varían en la eficiencia cinética y en el grado de la resistencia que causan. Algunas tienen una actividad muy amplia con actividad similar frente a cefotaxima y ceftazidima y dan lugar a resistencia para todas las cefalosporinas de amplio espectro. Otras tienen un fenotipo de ceftadizimasa, con mayor actividad frente a

ceftazidima, que frente a otras cefalosporinas. Las ceftazidimasas dan una resistencia a ceftazidima, pero causa solo una pequeña reducción en la sensibilidad a cefotaxima, ceftriaxona y ceftizoxime (39).

La sensibilidad frente al imipenem permanece inalterable. La mayoría de estas betalactamasas han sido aisladas en cepas de *K. pneumoniae* de origen hospitalario.

La mayoría de los aislamientos clínicos que producen BLEE emparentadas con TEM o SHV son de pacientes hospitalizados y causan con cierta frecuencia brotes nosocomiales. La epidemiología de aquellas cepas que producen betalactamasas de amplio espectro no difiere de la del resto de las enterobacterias. El principal reservorio es el tracto digestivo y las manos la ruta de transmisión. La infección se desarrolla en el 50 % de los pacientes colonizados, siendo la mitad infección del tracto urinario. Los factores de riesgo para la colonización o infección son la duración del tiempo de exposición a una cepa epidémica y la frecuencia del contacto con personal sanitario. La predilección de estas enzimas por *Klebsiella* refleja parcialmente el que estas bacterias sobreviven más que otras enterobacterias sobre la piel y otras superficies facilitándose la infección-cruzada (40).

Las cepas productoras de BLEE, especialmente *K. pneumoniae*, son responsables de infecciones nosocomiales graves, aunque se ha visto que no solamente *Klebsiella pneumoniae* es causante de dichas infecciones sino que también se han visto involucrada a *Escherichia coli* productora de BLEE, el perfil de multirresistencia antibiótica que expresan estas cepas ocasiona, especialmente en el ámbito hospitalario, un problema terapéutico de notables dimensiones. Los genes que codifican las BLEE y los que codifican la resistencia a otros antimicrobianos, pueden residir en el mismo plásmido conjugativo y, por lo tanto, se transmiten juntos de un microorganismo a otro, confiriendo el perfil de resistencia antibiótica múltiple. Por otro lado, los problemas clínicos también son consecuencia de que las cepas productoras de BLEE con frecuencia podrían parecer sensibles *in vitro* a los oximino betalactámicos, ello ocasiona que los laboratorios de microbiología puedan tener dificultades para identificar de forma adecuada los fenotipos de BGN productores de BLEE y que algunos pacientes reciban un tratamiento antibiótico poco adecuado. En este sentido algunos estudios han demostrado que las cefalosporinas de amplio espectro no son eficaces en las infecciones producidas por BGN con BLEE, incluso

cuando estos son aparentemente sensibles *in vitro*, en 1983, la prevalencia de BGN con BLEE no ha cesado de aumentar, alcanzando cifras preocupantes durante esta última década. Los datos de resistencia antibiótica proporcionados por el proyecto SENTRY, procedentes de aislamientos en pacientes hospitalizados desde 1997 hasta 1999, han demostrado que los BGN con BLEE tienen una amplia distribución mundial, aunque con grandes diferencias según las áreas geográficas. El mayor porcentaje corresponde a América Latina, con el 45% de las cepas de *K. pneumoniae*-BLEE, seguido de la región del Pacífico Este y de Europa, con el 25 y el 20%, respectivamente, siendo la incidencia mucho menor en Estados Unidos y Canadá con cifras del 8 y 5%. Aunque en términos absolutos el número de aislamientos de *E. coli* fue muy superior al de *K. pneumoniae*, el porcentaje de *E. coli*-BLEE fue mucho menor, de alrededor del 8% en América latina y Pacífico este, del 5% en Europa y entre el 3 y el 4% en Estados Unidos y Canadá (41).

b. Disminución de la permeabilidad de la membrana celular

Los cambios bioquímicos que reducen la captación, ya sea porque reducen el ingreso o porque aumentan la salida o eflujo del antimicrobiano, se han encontrado los siguientes casos: Aumento del eflujo, para tetraciclinas, macrólidos y quinolonas, y reducción del ingreso por disminución de permeabilidad, si el medicamento no accede al interior bacteriano por algún mecanismo de transporte, esto supone una mayor resistencia al antibiótico, esto ocurre para trimetoprim, quinolonas, tetraciclinas cloranfenicol y betalactámicos. Por ejemplo en *Escherichia coli* el reemplazo de la porina OmpF por OmpC causa un aumento en la CIM de varios antibióticos betalactámicos, debido a los cambios en la constitución de la membrana celular externa del microorganismo (32).

c. Disminución de la concentración intracelular del antibiótico

El ejemplo más típico es la resistencia a las tetraciclinas desarrollada por muchas bacterias ya que el efecto inhibitor de las tetraciclinas depende de la acumulación activa de este tipo de antibióticos por parte de las bacterias. Ciertos plásmidos R poseen transposones que codifican un sistema para bombear tetraciclina desde el interior bacteriano hacia el

exterior, en contra de la gradiente de concentración (32,33).

d. Modificación de la estructura de las proteínas blanco

Se ha encontrado este tipo de resistencia frente a varios antibióticos. Por ejemplo los cambios en la proteína receptora de la subunidad 30S producen resistencia a los aminoglucósidos; las alteraciones o aparición de nuevas proteínas fijadoras de penicilinas, a los betalactámicos; la metilación del ARN ribosomal en la subunidad 50S, confiere resistencia cruzada a eritromicina y clindamicina y las alteraciones en la ADN girasa, producen resistencia a quinolonas; para trimetoprim, cambios en la dihidrofolato reductasa bacteriana; para sulfonamidas, cambios en la dihidropterioico sintetasa; para vancomicina, cambios en los péptidos de la pared celular bacteriana (32).

e. Susceptibilidad a los patógenos nosocomiales

Las infecciones nosocomiales típicamente afectan a los pacientes inmunocomprometidos debido a su edad, a enfermedades subyacentes o a tratamientos médicos o quirúrgicos. El envejecimiento de nuestra población (más en países desarrollados que en otros como el nuestro) y las intervenciones médicas y terapéuticas cada vez más agresivas, como lo son los implantes de cuerpos extraños, los trasplantes de órganos y los xenotrasplantes, han creado un grupo de pacientes especialmente vulnerables a infecciones nosocomiales. Como resultado de lo anterior, los más altos índices de infección recaen en los pacientes de cuidados intensivos, los índices de infecciones nosocomiales en las unidades de cuidados intensivos de adultos y en las pediátricas se triplican en comparación a las infecciones en el resto de las unidades hospitalarias. Es importante recalcar que la localización de la infección y el tipo de patógenos involucrados se relacionan directamente con los procedimientos terapéuticos que se realizan en cuidados intensivos (42).

6. Detección de la resistencia bacteriana en el laboratorio

Existen técnicas para saber cómo actúa un antimicrobiano ante una bacteria: *in vivo* (en el paciente) e *in vitro* (en el laboratorio). El médico utiliza un antibiótico adecuado gracias al antibiograma o prueba de susceptibilidad antimicrobiana reportado por el laboratorio (42).

El NCCLS (Comité Nacional de Control de Calidad de los Estándares) tiene aprobadas 3 técnicas:

- Difusión en disco.
- MIC Concentración mínima inhibitoria sistematizada.
- Test E.

a. Interpretación del antibiograma

Desde el punto de vista práctico es importante deducir desde el antibiograma el perfil de betalactamasas que produce un aislamiento.

Así una *Klebsiella* que sea resistente a penicilina, cefalosporina de Primera generación, ceftazidima y aztreonam, pero sensible a cefotaxima y cefoxitin se debe considerar que produce una BLEE que actúa sobre ceftazidima de manera preferente. Se debe de considerar a esta bacteria capaz de resistir a la cefotaxima *in vivo* y se debe de informar como resistente a cefotaxima. Puede ser interesante estudiar en este caso como actúa frente a la administración de un inhibidor de la betalactamasa (41).

Si esta misma *Klebsiella* es también resistente a cefoxitin y cefotaxima posiblemente tiene un enzima AmpC mediada por plásmido que no se afecta por un inhibidor de la betalactamasa (38).

Para *Serratia* que sea resistente a cefotaxime, aztreonam, ceftazidime, cefoperazona y sensible a cefoxitin e imipenem, así como también inhibición de sulbactam y ácido clavulánico se considera esta bacteria como productora de BLEA derivada de TEM y SVH (48).

Fundamental desde este punto de vista es realizar la identificación de la especie aislada así como estudiar una serie de betalactámicos que aunque pueden no ser una opción terapéutica nos informan del perfil de betalactamasa producida por una cepa, para identificar BLEE, según su halo de inhibición como se presenta en la tabla 1 y para el uso de discos combinados de antibióticos (41), como se observa en la tabla 2.

Tabla 1 Zona de inhibición para detectar BLEE en *K. pneumoniae* y *E. coli* (41).

Antibiótico	Zona de inhibición para cepas sensibles	Zona de inhibición con posible producción de BLEE
Aztreonam	30g >= 22 mm	<= 27 mm
Cefotaxime	30g >= 23 mm	<= 27 mm
Cefpodoxime	10g >= 21 mm	<= 22 mm
Ceftazidime	30g >= 18 mm	<= 22 mm
Ceftriaxone	30g >= 21 mm	<= 25 mm

Tabla 2 Discos combinados para detectar la BLEE (41).

DISCOS COMBINADOS	CONCENTRACIÓN EN ug
Cefpodoxime/ácido clavulánico	10/1
Cefpriome/ácido clavulánico	30/7.5
Cefotaxime/ácido clavulánico	30/10
Ceftazidime/ácido clavulánico	30/10

Cuando hay una diferencia mayor de 5 mm de los discos combinados con relación al halo de los sencillos se confirma la producción de BLEE o con el procedimiento sistematizado cuando da >2mg/L. Por ejemplo, con el método de difusión en disco, si el combinado tiene un halo de inhibición de 20 mm y el sencillo de 14 mm, quiere decir, que sí es productora de BLEE (41).

El Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos afirma además que la forma alargada de la cefalexina con el augmentin (amoxicilina + ácido clavulánico) y la forma elíptica de la cefotaxima con el imipenem indican la presencia de la enzima BLEE en la técnica de difusión en disco (41).

Así mismo, si el halo de inhibición de ampicilina es superior al diámetro de la cefotaxima, se detecta la cefalosporinasa (41).

Según las recomendaciones del National Comitee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) de los EEUU, la subcomisión de Antimicrobianos de la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC), la asociación Argentina de Microbiología (AAM) y de un grupo de expertos se realizó una caracterización fenotípica de los perfiles de resistencia hallados en las enterobacterias (49), los datos se presentan en la tabla 3.

Tabla 3 Caracterización Fenotípica de resistencia de *Proteus* y *Serratia* (49).

Especie	*AMP	AMS	PIP	CEF	CXT	CFU	CXT/CAZ	CFP	IMP	CRO	MER	Interpretación
<i>Proteus</i> spp.	R	S	S	S	R	V	R	S	S	S	S	Blsa crom
	R	S	R	S	R	V	R	S	S	S	S	BLEA
	R	S	R	S	R	V	R	S	R	S	S	Hiper Blsa crom
<i>Serratia</i>	R	R	S	S	R	V	R	S	S	S	S	Amp C b.
	R	R	R	S	R	R	R	S	S	S	S	Amp C + BLEA
	R	R	R	V	R	V	R	R	R	R	S	BLEE
	R	S	R	S	R	V	R	S	R	S	S	Amp C derreprimido

Nota: antibióticos usados*

AMP= ampicilina

AMS=ampicilina/sulbactam

PIP=piperacina

CEF= cefalotina

CXT=cefoxitina

MER=meropenem

IMP=imipenem

CFP=cefepima

CFU=cefuroxima

CXT/CAZ= cefoxitina/ Ceftazidima

7. Emergencia de las infecciones nosocomiales

Existen tres fuerzas importantes que involucran a las infecciones nosocomiales. La primera es el uso de antimicrobianos relacionado a una larga estancia intrahospitalaria. El creciente interés en las infecciones por bacilos Gram negativos durante 1970 y 1980 conllevó al exagerado uso de cefalosporinas. Al volverse éstos resistentes a las primeras generaciones de cefalosporinas, nuevas generaciones de cefalosporinas fueron creadas. El uso indiscriminado de cefalosporina se considera una de las causas de surgimiento de enterococos como patógenos nosocomiales. El uso prolongado de antimicrobianos y la transferencia de pacientes de manera intra y extrahospitalaria, han creado un reservorio importante de cepas resistentes en asilos para ancianos (42).

En segundo lugar, el personal hospitalario no sigue al pie de la letra los métodos de control de infecciones, como lo es el lavarse las manos entre paciente y paciente. En las unidades de cuidados intensivos, la emergencia muchas veces se antepone a la asepsia (42).

En tercer lugar, cada vez más pacientes hospitalarios se hallan inmunocomprometidos. La nueva medicina ambulatoria hace que los pacientes más vulnerables sean los que permanecen internados en el hospital. Este cambio ha provocado el dominio de infecciones hematógenas asociadas al acceso vascular y a neumonías relacionadas a los ventiladores (42).

Muchos otros factores precipitantes se deben al manejo intra-hospitalario. Los trasplantes son un arma de doble filo debido a los efectos combinados de la inmunosupresión en los pacientes transplantados y a las enfermedades infecciosas que conlleva el transplante de órganos. La transfusión sanguínea seguirá siendo una fuente importante de enfermedades infecciosas (43).

8. Medidas terapéuticas en las infecciones por BLEE.

No existen investigaciones aleatorias, controladas, que permitan guiar un tratamiento óptimo al encontrar BLEE's, sin embargo, estudios *in vitro* y "de observación" sugieren que los carbapenems (imipenem y meropenem), constituyen la

mejor alternativa terapéutica para el manejo de infecciones severas causadas por enterobacterias productoras de BLEE (42). Los carbapenems son muy estables a la hidrólisis producida por las betalactamasas y la penetración de las porinas se facilita notablemente por el tamaño molecular compacto y su estructura zwitteriónica (44).

El beneficio de cambiar a estos medicamentos se confirma en el estudio de Meyer y colaboradores en 48 pacientes, en los cuales la respuesta más favorable se logró en aquellos que recibieron Imipenem. Resultados similares se obtuvieron en el estudio internacional multicéntrico de bacteremia por *K. pneumoniae* productora de BLEE (44).

Sin embargo, el uso generalizado de estos agentes condiciona la aparición de microorganismos resistentes. Cuando Rahal y colaboradores decidieron restringir el uso de cefalosporinas en su hospital de Queens (Nueva York), con el fin de controlar la infección o colonización de los pacientes con *Klebsiellas* resistentes a cefalosporinas, obtuvieron un aumento de 69% en *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a imipenem (42). Algo similar ocurrió en otra institución neoyorkina, cuando el sobreuso de imipenem para *Klebsiellas* resistentes a cefalosporinas generó un incremento notable de colonización e infección por cepas de *Acinetobacter baumannii* resistentes a imipenem (43).

Desafortunadamente, por tanto, el cambio a carbapenems y su uso aumentado como tratamiento de primera intención, puede sustituir un problema de resistencia por otro y los efectos de esta práctica no se han medido en términos de mortalidad y de estancia en la unidad de cuidado intensivo (43).

En general, puede decirse que si la prevalencia de BLEE es baja en un hospital (asumiendo que las pruebas para detección se hagan correctamente), el uso de cefalosporinas de tercera generación podría permitirse. Sin embargo, esta no parece ser la situación en la mayoría de centros hospitalarios en donde la prevalencia es alta y por tanto el uso de cefalosporinas de Tercera generación y aztreonam debe prohibirse como tratamiento de primera intención. Cefepima o Piperacilina/Tazobactam podrían usarse como "caballos de batalla" en el paciente convencional (guiados por los datos locales de sensibilidad) y así poder reservar los carbapenems para el individuo que se sabe que alberga una cepa productora de BLEE o que ha recibido una cefalosporina previamente y en el que, por tanto, el riesgo de tener un bacilo Gram negativo resistente es especialmente

alto. Sin embargo, otros autores piensan que cefepina o piperacilina-tazobactam no son convenientes como terapia de primera línea (43).

Como medidas complementarias fundamentales para controlar la diseminación de microorganismos productores de BLEE se deberá en primer lugar, mejorar la detección de BLEE por parte del laboratorio y en segunda instancia, establecer medidas estrictas de control de la infección nosocomial (11). Entre estas deben destacarse las de aislamiento, que incluyen habitación individual, uso de guantes y bata, cambio de guantes y lavado de manos con solución antiséptica entre pacientes, agrupar los individuos colonizados o infectados con microorganismos productores de BLEE, cultivo periódico rectal y de orina en todos los pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) para buscar productores de BLEE y por último, evitar epidemias en otras áreas del hospital o en otros hospitales mediante información acuciosa sobre el estatus del paciente trasladado, ya sea que esté infectado o enfermo. (44).

9. Prevención y control de las Infecciones nosocomiales

El control de las infecciones puede ser muy costoso. Aproximadamente una tercera parte de las infecciones nosocomiales se pueden prevenir, y sobrepasar, para lo cual se deben realizar una serie de estrategias simultáneas (41). Antes que nada, debe buscarse la mejora de la vigilancia nacional de infecciones nosocomiales para que, de esta manera, se obtengan datos más representativos. Se debe estudiar la sensibilidad y especificidad del sistema de vigilancia y establecer parámetros para hacer diagnósticos difíciles de infecciones como neumonías asociadas al ventilador. De igual modo, deben desarrollarse sistemas de vigilancia de aquellas infecciones nosocomiales que ocurren fuera del hospital, donde gran parte del cuidado de la salud se realiza, hoy en día (45, 46).

En segundo lugar, debemos asegurar que los sistemas de vigilancia sean válidos. La iniciativa ORYX del Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization para monitorizar, tanto los procedimientos del cuidado de la salud como sus resultados, producirán indicadores mundiales importantes. Sucesivamente, la vigilancia

extrahospitalaria se incrementará, lo cual provocará un sistema mundial de vigilancia eficiente (45, 46).

En tercer lugar, el éxito del control de las infecciones nosocomiales recae en la mejora del diseño del equipo invasivo. Esto es particularmente importante debido al incremento significativo de las infecciones hematógenas asociadas a los métodos de acceso vascular, específicamente en los pacientes de cuidados intensivos. Dada la opción de cambiar el comportamiento humano (como el mejorar las técnicas de asepsia) o el diseñar un mejor equipo, la última opción siempre será la más exitosa. Es de suma importancia el desarrollo de métodos no invasivos de monitoreo y de técnicas quirúrgicas de invasión mínima que eviten el alto riesgo asociado al traspaso de las barreras de defensa naturales del huésped (la piel y la mucosa) (45, 46).

En cuarto lugar, el resistir la era post-antibiótica requerirá de programas agresivos de control de antibióticos. El riesgo de cepas resistentes a antibióticos también puede reducirse en el futuro al controlar su colonización mediante la adecuada inmunización así como microbiota competente (45, 46).

10. Estrategias para la prevención

Existen cuatro estrategias para la prevención de infecciones nosocomiales:

1. Prevención de la infección
2. Diagnostico y tratamientos eficaz
3. Uso acertado de los antimicrobianos
4. Prevención de la transmisión

Los objetivos de la estrategia en general son: informar a médicos, pacientes y demás interesados, crear conciencia sobre el creciente problema de la resistencia a los antibióticos en los servicios de salud y despertar interés en los programas de intervención para prevenir la resistencia (50).

La campaña de prevención de resistencia antibiótica en los servicios de salud perteneciente al programa master del CDC y NNLS del año 2005 indico que existen 12 pasos para prevenir la resistencia a los antibióticos y están dirigidos a adultos hospitalizados, pacientes quirúrgicos, pacientes que necesitan atención prolongada, pacientes en diálisis, inmunosuprimidos, niños hospitalizados, etc (50).

Ejemplo: adulto hospitalizado

Para prevenir la infección:

1. utilice la vacunación
2. retire catéter

Para un diagnóstico y tratamiento eficaz:

3. adapte el tratamiento al agente patógeno
4. consulte a los expertos

Para un uso acertado de los antimicrobianos:

5. practique el control de los antibióticos
6. use datos locales
7. trate la infección no la contaminación
8. trate la infección no la colonización
9. sepa rechazar la vancomicina
10. deje de tratar si hay cura

Para la prevención de la transmisión:

11. aislar el agente patógeno
12. romper la cadena de contagio

IV. JUSTIFICACION

La emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana es un hecho inevitable que sucede en forma posterior a la introducción de agentes antimicrobianos. El problema es común a todas las unidades hospitalarias; sin embargo, es alarmante la aparición de microorganismos multirresistentes.

En Guatemala se utiliza inadecuada e indiscriminada de los antibióticos tanto betalactámicos como no betalactámicos, causando un aumento de la resistencia antimicrobiana por parte de diversos microorganismos, lo que hace necesario realizar una investigación con respecto a ello; sobre todo porque a nivel intrahospitalario se dan las denominadas enfermedades nosocomiales y los agentes causales de estas enfermedades son susceptibles al traspaso de información genética, llevando esto a empeorar el cuadro clínico del paciente y alargar la estancia hospitalaria del mismo.

Se ha observado que dentro de la familia *Enterobacteriaceae* específicamente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* y *Serratia marcescens*, han desarrollado un patrón de resistencia para cada una de las poblaciones estudiadas, lo cual tiene un gran impacto a nivel clínico, epidemiológico y económico para el país, por ello fue de suma importancia realizar el estudio para dicho hospital y dar a conocer esta información a la Junta Medica del Hospital Nacional de Chimaltenango para tomar medidas adecuadas en el manejo de los pacientes al presentar BLEA, BLEE o Amp C, y así, en un futuro evitar brotes e incluso epidemias que podrían en algún momento ser causa de muerte en la población.

V. OBJETIVOS

A. General

Determinar y comparar por cada año del periodo estudiado los patrones de susceptibilidad y resistencia antibiótica de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp., y *Serratia marcescens* en el Hospital Nacional de Chimaltenango.

B. Específicos

1. Determinar los patrones de resistencia más frecuentes frente a distintos antibióticos según el tipo de muestra ingresada al laboratorio.
2. Determinar la resistencia según el servicio/ área del cual provengan.
3. Determinar la resistencia hacia otros antibióticos cuando hay presencia de betalactamasas de espectro extendido.

XII. HIPÓTESIS

La presente investigación no contiene hipótesis, ya que el estudio es de tipo descriptivo.

XIII. MATERIALES Y METODOS

A. Universo

Aislamientos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp. y *Serratia marcescens* obtenidos de muestras de los pacientes del Hospital Nacional de Chimaltenango en el periodo comprendido del año 2004 -2006.

B. Recursos humanos e institucionales

Recursos humanos

- Tesista: Br. Ana Victoria García Zúñiga
- Asesor: Lic. Martín Gil

Recursos institucionales

- Hospital Nacional de Chimaltenango

C. Materiales

1. Asa de nicromo
2. Hisopos estériles
3. Estándar de MacFarland 0.5
4. Caldo y Agar tripticasa soya.
5. Agar Muller Hinton: El pH del medio debe ajustarse entre 7.2-7.4, almacenarse entre 2-8°C y utilizarse dentro de los siete días siguientes a su preparación. El medio debe dejarse a temperatura ambiente unas dos horas antes de utilizarlo. Si existe agua en la superficie del agar, las placas pueden colocarse en el incubador a 37°C durante unos 30 minutos con la tapa ligeramente entreabierta.
6. Agar sangre de Carnero (ASC)

7. Discos impregnados de antibióticos (Difco).
 - a. Penicilina: ampicilina (AMP)
 - b. Carboxipenicilina: ticarcilina (TIC)
 - c. Cefalosporina de 1era. Generación: cefalotina (CEP)
 - d. Cefalosporina de 2 da. Generación: cefuroxima (CXM)
 - e. Cefalosporina de 3era. Generación: ceftazidima (CAZ)
 - f. Cefalosporina de 3era. Generación: cefotaxima (CTX)
 - g. Inhibidor Suicida: ácido clavulánico + amoxicilina (AMC)
 - h. Cefamicina: cefoxitina (FOX)
 - i. Carbapenemas: imipenem (IPM)
 - j. Aminoglucósido: gentamicina (GEN)
 - k. Quinolona: ciprofloxacina (CIP)
 - l. Sulfamida: trimetropim sulfametoxazol (SXT)
 - m. cefotaxima/ácido clavulánico (CD 2)
 - n. ceftazidima/ácido clavulánico (CD 3)

Los discos de antimicrobianos no betalactámicos se guardaron a 4°C, luego se dejaron a temperatura ambiente una hora antes de utilizarlos. Todos los discos de antimicrobianos betalactámicos se congelaron y se usaron luego de una semana (por regla general, se recomienda reemplazar los discos de betalactámicos que están refrigerados con aquellos que se encuentran congelados). El deterioro de los discos ocurre si son sometidos a humedad o a frecuentes fluctuaciones de temperatura. En el caso de utilizar dispensador, éste debe tener una tapa muy ajustada y un desecante, que debe de ser substituido cuando por exceso de humedad cambie de color el indicador. El dispensador debe mantenerse refrigerado cuando no se vaya a utilizar.

8. Cajas de petri
9. Tubos con rosca
10. Regla graduada en milímetros

11. Tablas con perfiles de Susceptibilidad antibiótica de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp. y *Serratia marcescens*, de la NCCLS. o Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI).
12. Pinzas
13. Mechero
14. Equipo: Incubadora y campana bacteriológica

D. Metodología

1. Se obtuvieron los aislamientos de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp. y *Serratia marcescens* de el Hospital Nacional de Chimaltenango (HNCh); se colectaron los datos epidemiológicos del paciente (diagnóstico, sala hospitalaria y tipo de muestra) por medio de fichas medicas del HNCh.
2. Se preenriquecieron los aislamientos en caldo tripticasa soya durante 4 horas y se resembraron en agar sangre de carnero (ASC), durante 24 horas a 37° C.
3. A partir de una placa de cultivo en ASC incubado de 18 a 24 horas, se obtuvieron colonias aisladas, se ajustó el inóculo en solución salina a una turbidez equivalente al estándar de MacFarland 0.5.
4. Antes de que transcurrieran 15 minutos de haber preparado el inóculo, se introdujo un hisopo estéril dentro de la suspensión rotando varias veces contra la pared del tubo por encima del nivel del líquido con el fin de disminuir el exceso de inóculo.
5. Se inoculó la superficie de la placa de Agar Mueller-Hinton, sin dejar ninguna zona libre. Para lo cual se deslizó el hisopo por la superficie del agar en tres direcciones, se rotó la placa unos 60° cada vez y se pasó por último por la periferia del agar para conseguir una siembra uniforme. Se dejó secar de 3 a 5 minutos antes de colocar los discos de antibióticos.

6. Los discos se colocaron manualmente con pinzas estériles, asegurándose de que contactaran perfectamente con la superficie del agar, para ello se presiona ligeramente. Se situaron a no menos de 15 mm del borde de la placa, y se distribuyeron de forma que no se produjera superposición de los halos de inhibición. Para detectar la betalactamasa, los discos de antibióticos se colocaron de la siguiente manera: hacia la izquierda cefotaxima, en el medio ácido clavulánico y a la derecha ceftazidima, cefoxitina se coloca debajo de cefotaxima, la distancia entre los discos de antibiótico es preferentemente de 20 mm. Las placas de 150 mm no deben contener más de 12 discos y las de 100 mm no más de 6 (ver anexo 1).
7. Antes de que transcurrieran 15 minutos, se incubaron las placas invertidas (agar en la parte superior) entre 20 - 24 horas, en grupos no superiores a 5 placas, a 37°C en atmósfera aeróbica.
8. Se midieron los halos de inhibición a las 24 horas de incubación, utilizando una regla milimetrada.
9. La información de los aislamientos por paciente se analizó utilizando el programa Whonet versión 5.4.

E. Interpretación de Resultados

1. Las zonas o halos de los medios transparentes se midieron sobre el reverso de la placa. Cuando aparecen colonias dentro del halo de inhibición, puede tratarse de mutantes resistentes, contaminaciones, poblaciones heterogéneas o cultivos mixtos y conviene volver a identificarlas y realizar otra vez el ensayo de sensibilidad antimicrobiana. La resistencia a AMP, TIC y cefalosporinas de primera generación (CEP) indica presencia de BLEA. La deformación del halo entre cefotaxima, ácido clavulánico y ceftazidima indica presencia de BLEE

(ver nexos 2). La interpretación de los resultados puede realizarse en función de las normas del CLSI.

2. En los casos que presentaron sospecha de la presencia de BLEE, se hace la prueba confirmatoria (repetir pasos 3–8), teniendo en cuenta que para esta prueba se utilizan discos con antibióticos combinados: cefotaxima/ácido clavulánico (CD 2) y ceftazidima/ácido clavulánico (CD 3), en los cuales de evidenciarse incremento en los halos de inhibición se reportó la prueba como positiva para BLEE.

F. Diseño de la Investigación

i. Diseño de Muestreo

Se realizó un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo de donde se tomaron únicamente los aislamientos de las bacterias de interés. Para los años 2004 y 2005 se recolectaron todos los aislamientos reportados en los libros de microbiología y para el año 2006 se analizaron todos los aislamientos de las bacterias en estudio.

ii. Análisis de Resultados

Se obtuvo el valor porcentual de la frecuencia de la resistencia antibiótica que se presentó en cada microorganismo, comparándose estos valores por año (2004-2005-2006), luego se realizó un análisis descriptivo utilizando tablas y gráficas, por servicio y tipo de muestra.

Se introdujeron los datos en formatos proporcionados por el programa Whonet versión 5.4 y diferenciando la resistencia encontrada frente a los distintos tipos de antibióticos (betalactámicos y no betalactámicos).

El control de calidad se realizó a los medios ASC y Agar Mueller-Hinton, con las cepas de *E. coli* ATCC 25922 y *K. pneumoniae* ATCC 700603.

VIII. RESULTADOS

En este estudio descriptivo se aislaron 663 microorganismos de muestras clínicas de pacientes que acuden al HNCh, durante el período del 2004-2006.

En la tabla 1 se observa la distribución de los aislamientos de los microorganismos estudiados, en donde *Escherichia coli* es el microorganismo con el mayor número de casos registrados, seguido de *Proteus sp.*, y se determinó que el patrón de resistencia que predomina es del tipo BLEA (resistencia mostrada a ampicilina y ticarcilina), seguido del tipo de resistencia BLEE (deformación del halo entre ceftazidima, amoxicilina/ácido clavulánico y cefotaxima).

Tabla 1

Total de aislamientos y frecuencia de resistencia tipo BLEA y BLEE de *Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Klebsiella pneumoniae* y *Serratia marcescens* en el Hospital nacional de Chimaltenango (n=663)

MICROORGANISMOS	AISLAMIENTOS		BLEA		BLEE		R. Variada*	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>E. coli</i>	630	95.0	161	95.8	33	89.2	436	95.2
<i>Proteus sp.</i>	29	4.3	7	4.2	4	10.8	18	4.0
<i>K. pneumoniae</i>	3	0.5	0	0	0	0	3	0.6
<i>S. marcescens</i>	1	0.2	0	0	0	0	1	0.2
TOTAL	663	100	168	100	37	100	458	100

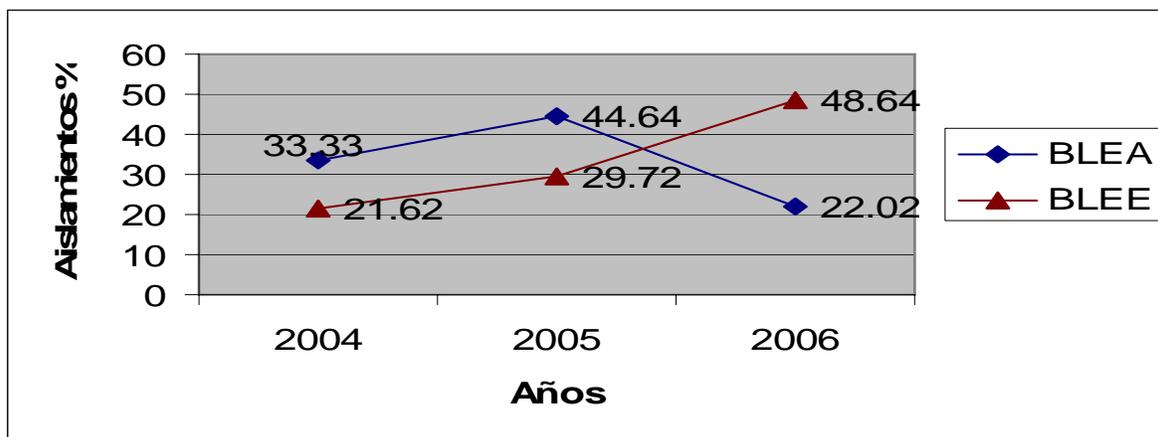
* Resistencia variada

Fuente: datos experimentales.

Como se observa en la gráfica 1 la frecuencia (%) de los aislamientos de microorganismos que presentan BLEA y BLEE varía cada año.

Gráfica 1

Comparación de patrones tipo BLEA y BLEE por año del período estudiado
2004-2006 en el Hospital Nacional de Chimaltenango



Fuente: datos experimentales.

En la tabla 2 se observa que *E. coli* es el microorganismo más aislado en los distintos tipos de muestras, seguido de *Proteus sp.*, ambos microorganismos se aislaron en su mayoría de heridas operatorias y urocultivos; el resto de la distribución de las diferentes localizaciones anatómicas se puede observar en forma detallada en la tabla, incluyendo si es de tipo BLEA y BLEE.

Tabla 2

Dispersión de patrones de resistencia tipo BLEA y BLEE en *Escherichia coli* y *Proteus sp.*, según el Tipo de Muestra ingresada al Laboratorio Clínico en el Hospital nacional de Chimaltenango

TIPO DE MUESTRA	<i>Escherichia coli</i>				<i>Proteus sp.</i>			
	BLEA		BLEE		BLEA		BLEE	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Herida Operatoria	63	39.1	15	45.5	6	85.7	4	100
Urocultivo	42	26.1	12	36.3	0	0	0	0
Coprocultivo	29	18.0	0	0	0	0	0	0
Secreción Vaginal	6	3.8	0	0	1	14.3	0	0
Secreción Abdominal	11	6.8	4	12.1	0	0	0	0
Secreción de Pierna	10	6.2	2	6.1	0	0	0	0
TOTAL	161	100	33	100	7	100	4	100

Fuente: datos experimentales.

La distribución de los aislamientos según el lugar de procedencia (servicio/área), se observa en la tabla 3. *E. coli* con patrón de resistencia tipo BLEA y BLEE se encuentra localizada en todas las áreas o servicios, a diferencia de *Proteus sp.*, que se localiza en cirugía de hombres, mujeres y consulta externa.

Tabla 3
Distribución de Patrones de Resistencia tipo BLEA y BLEE en *Escherichia coli* y *Proteus sp.*, según el servicio/área de procedencia de la muestra, en el Hospital Nacional de Chimaltenango

SERVICIO/ ÁREA	<i>Escherichia coli</i>				<i>Proteus sp.</i>			
	BLEA		BLEE		BLEA		BLEE	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cirugía de Mujeres	35	21.7	9	27.3	4	57.1	2	50
Cirugía de Hombres	28	17.4	12	36.4	2	28.6	2	50
Consulta Externa	43	26.7	2	6.1	1	14.3	0	0
Emergencia	17	10.6	0	0	0	0	0	0
Pediatría	23	14.3	1	3.0	0	0	0	0
Recién Nacidos	9	5.6	9	27.2	0	0	0	0
Ginecología	6	3.7	0	0	0	0	0	0
TOTAL	161	100	33	100	7	100	4	100

Fuente: datos experimentales.

En la tabla 4 se observan los patrones de resistencia generales de todos los antibióticos: betalactámicos y no betalactámicos comparados cuando se presentan patrones tipo BLEA y BLEE; en donde aumenta la resistencia significativamente cuando se presenta el patrón tipo BLEE en *Escherichia coli* y *Proteus sp.*

Tabla 4

Comparación del porcentaje de patrones de resistencia generales, patrones de resistencia tipo BLEA y patrones de resistencia tipo BLEE asociados a *Escherichia coli* y *Proteus sp.*, en el Hospital Nacional de Chimaltenango

ANTIBIÓTICOS	<i>Escherichia coli</i> %			<i>Proteus sp.</i> %		
	R. General % (n=630)	BLEA (n=161)	BLEE (n=33)	R. General % (n=29)	BLEA (n=7)	BLEE (n=4)
AMP	70	100	100	50	100	100
TIC	71	100	100	55	100	100
CAZ	8	0	100	3	0	100
CTX	9	0	100	7	0	100
FOX	0	0	0	0	0	0
IPM	0	0	0	0	0	0
GEN	18	20	58	15	19	54
CIP	35	44	85	25	34	75
SXT	59	85	89	43	65	69

Fuente: datos experimentales.

Abreviaturas de antibióticos usados: Ampicilina (**AMP**), Ticarcilina (**TIC**), Ceftazidime (**CAZ**), Cefotaxima (**CXT**), Acido clavulánico (**AMC**), Cefoxitina (**FOX**), Imipenem (**IPM**), Gentamicina (**GEN**), Ciprofloxacina (**CIP**) y Trimetoprim Sulfametoxazol (**SXT**).

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos de este estudio revelan que el microorganismo aislado con mayor frecuencia en el Hospital Nacional de Chimaltenango es *Escherichia coli*, seguido por *Proteus* sp., de allí la importancia del estudio, ya que son los microorganismos que comúnmente transmiten plásmidos de resistencia ocasionando brotes en hospitales (32).

Escherichia coli y *K. pneumoniae* son los microorganismos que con más frecuencia tienen presencia de BLEA y BLEE (3), lo cual puede estar probablemente relacionado con el hecho de que dichas especies forman parte de la microbiota normal, donde sobreviven durante mucho tiempo sobre la piel y los fomites (2).

La CLSI (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio), anteriormente NCCLS (Nacional Comitee for Clinical Laboratory Standard), introdujo recientemente a *Proteus* dentro de los microorganismos productores de BLEE (29).

El patrón predominante fue BLEA y seguidamente BLEE; esto debido a la adaptación rápida de las bacterias a un determinado ecosistema, en nuestro caso, el uso de ticarcilina y ampicilina en la comunidad es más frecuente, lo que desarrolla un aumento en la resistencia tipo BLEA, lo que coincide con datos recogidos en la bibliografía (37).

En 1999 según estudios realizados en el Instituto de Patología Infecciosa y Experimental Dr. Francisco Ruiz Sánchez, Guadalajara México (31), muestran en general altos porcentajes de aislamientos productores de BLEA. Estos resultados concuerdan con los resultados de este estudio ya que es el patrón tipo BLEA el que se presenta con mayor frecuencia en la mayoría de aislamientos de *Escherichia coli*.

En la gráfica 1 se muestra una comparación del porcentaje de aislamientos de BLEA y BLEE con base a cada año estudiado, donde el patrón tipo BLEA empieza a disminuir la frecuencia de los aislamientos en el año 2005, mientras que en patrón tipo BLEE cada año transcurrido va en aumento, puede ser porque en el hospital se está utilizando cada vez más las cefalosporinas de tercera y cuarta generación como opción terapéutica inicial.

No se recomienda la utilización de cefalosporinas de últimas generaciones como primera elección para el tratamiento de pacientes con infecciones por parte de

microorganismos con BLEA o BLEE, sino que debe emplearse como terapia de primera elección una cefalosporina de primera o segunda generación que presente sensibilidad en el antibiograma (31).

En la tabla 2 se muestra la resistencia obtenida de las heridas operatorias que está relacionada con las salas de cirugía de mujeres y hombres del hospital (tabla 3); ambas son las más afectadas por el patrón tipo BLEE, debido a que los pacientes se encuentran con una fuerte presión antibiótica, además de que las medidas complementarias como lavado de manos, desinfección de equipo y del ambiente se encuentran deficientes y es allí donde deben tomarse medidas para controlar la diseminación de microorganismos productores de BLEE.

Existe un mayor número de aislamientos positivos de *Escherichia coli* productores de BLEA en la consulta externa de donde provienen la mayoría de urocultivos, esto porque los antibióticos (ampicilina y ticarcilina) que dan este patrón de resistencia, se distribuyen en farmacias o droguerías y la mayor parte de la población tiene acceso a dichos fármacos.

Esta información revela que el mayor porcentaje de resistencia tipo BLEA se presume proviene de pacientes que no se encuentran internados en el momento de la toma de muestra, mientras que el mayor porcentaje de resistencia tipo BLEE es hospitalario.

Inicialmente a las BLEE se les denominó con los términos ceftazimasas (CAZ) o cefotaximasas (CTX) según su fenotipo de resistencia fuese preferentemente activo frente a ceftazidima o cefotaxima (35), en el caso del Hospital Nacional de Chimaltenango la enzima BLEE predominante es de tipo cefotaximasa, razón por la cual los aislamientos BLEE productores encontrados en el estudio son más afines a destruir el antibiótico cefotaxima, esto lleva implícito el error que se comete en la interpretación del antibiograma, pues en muchos casos se toma el antibiótico ceftazidima como opción terapéutica para el paciente, ocasionando falla de tratamiento.

Cuando se compara la resistencia general de *E. coli* y *Proteus* sp., con la resistencia hallada para los aislamientos que contienen BLEA (tabla 4), se puede observar que la resistencia hacia ampicilina y ticarcilina aumenta, lo que no ocurre a ceftazidima y a cefotaxima para los cuales la resistencia general se halla aumentada en comparación a la existente en los aislamientos que contienen BLEA. Esto se debe a una sencilla razón, en la

resistencia general se involucra a los aislamientos que presentan BLEA y BLEE lo cual hace aumentar los porcentajes de resistencia.

Aquí radica la importancia de identificar patrones tipo BLEA y BLEE en el laboratorio, así como el seguimiento de una correcta vigilancia epidemiológica con estudios periódicos, pues no solo se observa incremento de resistencia hacia betalactámicos en presencia de BLEE (como era de esperarse) sino también hacia no betalactámicos como ciprofloxacina, gentamicina y trimetoprim sulfametoxazole. Esto indica que los microorganismos están adaptándose a sobrevivir en pacientes con fuerte presión antibiótica, por lo que las opciones de terapia disminuyen a solamente dos antibióticos: imipenem y ceftazidim.

Dicha información puede residir en el mismo plásmido conjugativo y por lo tanto se transmite de un microorganismo a otro, confiriendo el patrón de resistencia antibiótica múltiple. El patrón de multiresistencia antibiótica que expresan estas cepas ocasiona, especialmente en el ámbito hospitalario, un problema terapéutico de notables dimensiones (35).

Los carbapenems son muy estables a la hidrólisis producida por las betalactamasas, razón por la cual este antimicrobiano permanece siempre susceptible en los antibiogramas de *Escherichia coli* y *Proteus* sp., productores de BLEA y BLEE; no existen investigaciones que permitan guiar un tratamiento óptimo al encontrar BLEE, sin embargo, estudios *in vitro* y "de observación" sugieren que los carbapenems (imipenem y meropenem), constituyen la mejor alternativa terapéutica para el manejo de infecciones severas causadas por enterobacterias productoras de BLEE.

Desafortunadamente el cambio a carbapenems y su uso aumentado e irracional como tratamiento de primera intención, puede sustituir un problema de resistencia por otro al igual del que se observa con el uso de quinolonas. En general, puede decirse que si la prevalencia de BLEA y BLEE es baja en un determinado hospital, el uso de cefalosporinas de tercera generación podría permitirse y así poder reservar los carbapenems para el individuo que se sabe que alberga una cepa productora de BLEE o que ha recibido una cefalosporina previamente y en el que el riesgo de tener un bacilo Gram negativo resistente es especialmente alto.

Como medidas complementarias fundamentales para controlar la diseminación de microorganismos productores de BLEE se deberá en primer lugar, vigilar la detección de BLEE por parte del laboratorio y en segunda instancia, establecer medidas estrictas de control de la infección nosocomial, entre estas deben destacarse las de aislamiento, que incluyen: habitación individual, uso de guantes y bata, cambio de guantes y lavado de manos con solución antiséptica entre pacientes, agrupar a los individuos colonizados o infectados con microorganismos productores de BLEE, cultivos periódicos de manos y superficies, la educación del personal de la unidad y especialmente de los médicos y enfermeras que actúan como consultantes no permanentes (50).

Debido a que en algunos servicios del HNCh, se presentan cepas con BLEE, dentro de poco tiempo los casos de multirresistencia se pueden incrementar si no se cuenta con un programa de vigilancia epidemiológica eficiente, con el cual se tomen las medidas necesarias para identificar y controlar los focos de propagación, y evitar consecuencias graves que perjudiquen a los pacientes internados, pacientes de la consulta externa y comunidad consultante del mismo.

X. CONCLUSIONES

- A. Los patrones de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* y *Proteus* sp., en el Hospital Nacional de Chimaltenango son de tipo BLEA y BLEE.
- B. Los pacientes de consulta externa con urocultivos presentan el índice más alto de frecuencia de aislamientos productores de BLEA.
- C. Los pacientes hospitalizados en las salas de cirugía de hombres y mujeres poseen un mayor porcentaje de frecuencia del patrón de resistencia tipo BLEE.
- D. El patrón de resistencia tipo BLEE mayormente hallado en el estudio es de tipo cefotaxidimasa.
- E. La existencia del patrón tipo BLEE en los aislamientos de *Escherichia coli* y *Proteus* sp., en el Hospital Nacional de Chimaltenango, conlleva la resistencia hacia Sulfamidas, Quinolonas y Aminoglucósidos.

XI. RECOMENDACIONES

- A. Involucrar al comité de nosocomiales de manera activa en la vigilancia de la resistencia antimicrobiana, creando protocolos de acción preventivos para la eliminación de brotes causados por BLEA y BLEE intra hospitalarios.

- B. Vigilar activamente por parte del Laboratorio Clínico el aparecimiento de microorganismos productores de BLEA y BLEE, ya que el mismo constituye una de las líneas importantes de detección dentro del hospital.

- C. Restringir el uso de cefalosporinas cuando se detecten aislamientos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), por parte del Comité de Nosocomiales.

XII. REFERENCIAS

1. Koneman EW. Diagnóstico Microbiológico. 5^a edición. Estados Unidos: Editorial Médica Panamericana, 1999. 1359p. (172-250, 764-832).
2. Jawetz E. Manual de Microbiología Médica. 3^a edición. México: El Manual Moderno 1999. 589p. (209-253).
3. Linton AH. General Microbiology and Immunity. 8^a edición. Gran Bretaña: vol.1. 683p. (232-250).
4. Murray P. *et. al.* Microbiología Médica. Trad. Servicios integrales de edición. España: Mosby, 1995. 725p. (107-116).
5. Brenner DJ. Escherichia coli como causa de diarrea infantil a los antibióticos. Mayo 2004. Fecha de consulta: febrero, 2005. <http://www.infomed.sld.cu/revistas/ped/vol75_3_03/ped10303.htm >.
6. De la Roca M. *Escherichia coli* Verotoxigénica. Madrid, España. Abril, 2003. Fecha de consulta: febrero, 2005 <<http://www.ciencia-hoy.retina.ar/hoy55/escherichia.htm> >.
7. Kelly MT. Características Generales. *E. coli*. 2003. Fecha de consulta: marzo, 2005. <<http://biblioweb.dgsca.unam.mx/libros/microbios/Cap5/> >.
8. Gavini F. Calidad del diagnóstico clínico y microbiológico de la sepsis. Universidad de Cadiz. 2003. Fecha de consulta: marzo, 2005. <<http://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2003/in031d.pdf> >.

9. Prescott LM, Harley JP, y Klein DA. Microbiología. 4^a edición. McGraw-Hill Interamericana, 1999. (280-290).
10. Madigan MT, Martinko JM, Parker J. *Brock* Biología de los Microorganismos. 10^a edición. Trad.: Fernández, M. Et. Al. España Prentice-Hall Pearson. Educación S.A., 2004. (190-195)
11. Volk W. Microbiología Básica. 7^a edición. Trad.: A. Castilleja, México Harla S.A. 1996. (200-210).
12. Pelczar MJR, Reid, Chan ECS. Chan. Microbiología. 4^a edición. Trad.: A. Capella y J. Tay. México. McGraw Hill. 1982. (157-165).
13. Jawetz E. *et. al.* Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg. 14^a edición. Manual Moderno. 1992. (89-97).
14. Alcamo E. Fundamentals of Microbiology. Lones and Bartlett Publishers Inc. USA. 2000. (111-115).
15. Asensio A. Resistance to antibiotics and other antimicrobial agents. 2002. Fecha de consulta: marzo, 2005. < www.C.D.C.gov >.
16. Iáñez Pareja E. Resistencia Bacteriana a los Antibióticos. (17 de agosto de 1998). En: Iáñez Pareja, Enrique. Curso de Microbiología General. Universidad de Granada. España. Fecha de consulta: abril, 2005. <http://www.ugr.es/~eianez/Microbiologia/21_Micro.html#intro>.
17. Bagley ST. Estudio de la resistencia a los Antibacterianos. Fecha de consulta: abril, 2005. <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/Tesis/Salud/Avellaneda_M_J/generalidades>.

htm>.

18. Valsecia M. Farmacología Terapéutica Antiinfecciosa. 2003. Fecha de consulta: abril, 2005. <http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/clas4to/atbgralid_penicil.pdf>.
19. Ewing WH. Uso de Racional de Antibióticos: Mecanismos de Resistencia. 2003. Fecha de consulta: abril, 2005. <http://www.abcmedicus.com/articulo/medicos/id/185/pagina/1/uso_racional_antibioticos.html>.
20. Programas Educativos Especiales, Iladiba. (1999). “Enfoque Actual de la terapia antibiótica. En: Presencia UPR en la reforma de Salud y Educación Continua para el Médico Primario. N°5 de 1999. Fecha de consulta: abril, 2005. <<http://www.iladiba.com.co/upr/1999/No51999/HTM/ANTIBIO.asp>>.
21. Hill S. Antimicrobianos. Diciembre 2004. Fecha de consulta: abril, 2005. <<http://www.microbiologia.com.ar/antimicrobianos/proteinas.php>>.
22. Parell S. Tu otro medico: antibióticos. Octubre 2003. Fecha de consulta: abril, 2005. <<http://www.tuotromedico.com/temas/antibioticos.htm>>.
23. Reuman P. Mutaciones cromosómicas. Alteración de precursores de pared celular: resistencia a Glicopeptidos”. Diciembre 2003. Fecha de consulta: abril, 2005. <http://www.virtual.unal.edu.co/cursos/odontologia/52410/leccionesresistencia_bacteriana_mecanismos_resistencia>.
24. Castillo AM. Vancomicina. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Julio, 2001. Fecha de consulta: mayo, 2005. <<http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/atbfa/glico/glicopeptidos.htm>>.

25. Palomino J. Aminoglucósidos. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Enero 2003. Fecha se consulta: mayo, 2005. <<http://db2.doyma.es/pdf/28/28v21n02a13042869pdf001>>.
26. Neilson AH. Las Quinolonas: Mecanismo de Acción. Diciembre, 1999. Fecha de consulta: mayo, 2005. <http://www.infomed.sld.cu/revistas/sint/vol1_4_95/sint4495.htm>.
27. Selden R. Quinolonas y Terapia Antimicrobiana. Mayo, 2003. Fecha de consulta: mayo, 2005. <http://www.infomed.sld.cu/revistas/act/vol8_1_98/act08198.htm>.
28. Gonzalez S. Quimioterapia Antimicrobiana. Noviembre, 2003. Fecha de consulta: mayo, 2005. <<http://www.canal-h.net/webs/sgonzalez002/f%C3%A1rmaco/antimicrobiana.htm>>.
29. Avellaneda M. Generalidades: La resistencia bacteriana, 2003. Fecha de consulta: mayo, 2005. <http://sisbib.unmsm.edu.pe/BibVirtualData/Tesis/Salud/Avellaneda_M_J/Generalidades.pdf>.
30. Pérez A. Identificación y Determinación de los Patrones de susceptibilidad Antibiótica de Enterobacterias aisladas de Muestras Clínicas de Pacientes Internos en el Hospital “San Juan de Dios”. Universidad de San Carlos de Guatemala. (Tesis de Graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 2003. 76p, (24-26).
31. Rayo MO, Rodríguez Noriega E. Enterobacterias con Betalactamasas de Espectro Extendido: Su importancia como Patógenos Nosocomiales. Instituto de Patología Infecciosa y Experimental Dr. Francisco Ruiz Sánchez. Universidad de Guadalajara; Infectología, Hospital Civil de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco. México. Febrero, 1999.

32. Pujol M. El Significado Clínico de las Betalactamasas de Espectro extendido. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Bellvitge". Barcelona. España. Fecha de consulta: mayo, 2005. <<http://www.sciam.com/2003/0398issue/0398pujol.html>>.
33. Vázquez F. Microbiología Clínica en la Revisión de betalactamasas. Diciembre, 2003. Fecha de consulta: mayo, 2005. <<http://www.microbiologiaclinica.com/betalactamasas2.htm> - 32k>.
34. Jacoby GA, Medeiros AA. More extended spectrum β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1697-1704.
35. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1211-1233.
36. Matheu J. Detección de Betalactamasas por medio del Antibiograma. Laboratorio Nacional de salud. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guatemala. Septiembre, 2003.
37. Simmons N. β -lactamasas plasmídicas de espectro ampliado. Agosto, 2003. Fecha de consulta: junio, 2005.< http://www.seimc.org/control/revi_Bacte/pdf/bleas.pdf>.
38. Simmons S. β -lactamasas plasmídicas de espectro ampliado. Diciembre, 2003. Fecha de consulta: junio, 2005. < http://www.seimc.org/control/revi_Bacte/bleas.htm>.

39. Iiczyszyn, G, Hurí J. Resistencia Antimicrobiana. Publicación de Análisis y Unidades de Tendencias”. Noviembre, 1999. Fecha de consulta: junio, 2005. <<http://www.healthing.com/infecciones/congreso.html>>.
40. Escobedo ME. Estudio de la resistencia a los antibacterianos. Mayo, 2002. Fecha de consulta: junio, 2005. <http://www.sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/tesis/salud/avellaneda_m_j/referenciabib.htm>.
41. Emery CL, Weymouth LA. Detection and clinical significance of extended-spectrum β -lactamases in a tertiary medical center. J Clin Microbiol 1997;35: 2061-7.
42. Higüeros CM. Infecciones nosocomiales de vias urinarias. comité de control de infecciones nosocomiales. Cuba. Agosto, 2003. Fecha de consulta: junio, 2005. <<http://www.insp.mx/salud/36/361-3s.html>>.
43. Sánchez MJ. Infecciones nosocomiales de origen gineco-obstetrico. Comité de control de infecciones nosocomiales. Cuba. Agosto, 2003. Fecha de consulta: junio, 2005. <<http://www.insp.mx/salud/36/361-2s.html>>.
44. Sánchez J. Neumonía Nosocomial. Comité de control de infecciones nosocomiales. Cuba. Septiembre, 2003. Fecha de consulta: junio, 2005. <<http://www.encolombia.com/medicina/pediatria/pedi37102neumonia2.htm>>.
45. Avellaneda JM, Pecho G. Estudio de la resistencia a los antibacterianos en el centro médico naval de enero a diciembre del 2000. Buenos aires, Argentina. Enero, 2002. Fecha de consulta: junio, 2005. <http://www.sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/tesis/salud/avellaneda_m_j/discusion>

46. Luján ML. Tendencias y Pronósticos de las Infecciones Nosocomiales Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de Cienfuegos. Cuba. Septiembre. 2002. Fecha de consulta: junio, 2005. <http://www.infomed.sld.cu/revistas/hie/vol40_1_02/hie04102.htm>.
47. Informe anual regional de los países participantes en la red de Monitoreo / vigilancia de la resistencia a los antibióticos, realizado en Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, 17 – 19 de Abril del 2002.
48. Quintana A. Bases Microbiológicas del Uso de Antimicrobianos/ Antibióticos.2002. Fecha de consulta: julio, 2005. <<http://www.higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap%2028.pdf>>.
49. Famiglietti A. *et al.* Consenso sobre las Pruebas de sensibilidad a los Antimicrobianos en *Enterobacteriaceae*. Argentina.
50. Campaña de prevención de la resistencia antibiótica en los servicios de salud. Estados Unidos: Programa master del CDC y NNLS, Doc. Tec. 2005. Fecha de consulta: enero, 2006. <[http:// www. C.D.C..gov](http://www.C.D.C.gov)>.

XIII. ANEXOS

ANEXO 1.

Tabla 1. Patrones estándar del halo de inhibición, puntos de corte equivalente a la CIM para enterobacterias^a y diámetro del halo de inhibición para la cepa <i>E. coli</i> ATCC25922 empleada como control de calidad								
GRUPO	Antimicrobiano	Carga del disco (µg)	Diámetro del halo de inhibición (mm)			Punto de corte Equivalente a la CIM (µg/ml)		<i>E. coli</i> ATCC 25922 intervalo ^b
			Resistente	Intermedia	Sensible	Resistente	Sensible	
A	Ampicilina ^{a,c}	10	<13	14-16	>17	>32	<8	16-22
	Cefalotina ^{c,d}	30	<14	15-17	>18	>32	<8	15-21
	Cefazolina ^{c,d}	30	<14	15-17	>18	>32	<8	23-29
	Gentamicina ^c	10	<12	13-14	>15	>8	<4	19-26
B	Amoxicilina/ácido clavulánico	20/10	<13	14-17	>18	>16/8	<8/4	19-25
	Ampicilina/sulbactam	10/10	<11	12-14	>15	>32/16	<8/4	20-24
	Piperacilina/tazobactam	100/10	<17	18-20	>21	>128/4	<16/4	24-30
	Ticarcilina/ácido clavulánico	75/10	<14	15-19	>20	>128/2	<16/2	25-29
	Mezlocilina	75	<17	18-20	>21	>128	<64	23-29
	Ticarcilina	75	<14	15-19	>20	>128	<16	24-30
	Piperacilina	100	<17	18-20	>21	>128	<16	24-30
	Cefamandol	30	<14	15-17	>18	>32	<8	26-32
	Cefonicid	30	<14	15-17	>18	>32	<8	25-29
	Cefuroxima (oral)	30	<14	15-22	>23	>32	<4	20-26
	Cefpodoxima	10	<17	18-20	>21	>8	<2	23-28
	Cefixima	5	<15	16-18	>19	>4	<1	23-27
	Cefoxitina	30	<14	15-17	>18	>32	<8	23-29
	Cefotetan	30	<12	13-15	>16	>64	<16	28-34
	Cefmetazol	30	<12	13-15	>16	>64	<16	26-32

Continuación de Tabla 1. Patrones estándar del halo de inhibición, puntos de corte equivalente a la CIM para enterobacterias^a y diámetro del halo de inhibición para la cepa *E. coli* ATCC25922 empleada como control de calidad

GRUPO	Antimicrobiano	Carga del disco (µg)	Diámetro del halo de inhibición (mm)			Punto de corte Equivalente a la CIM (µg/ml)		<i>E. coli</i> ATCC 25922 intervalo
			Resistente	Intermedio	Sensible	Resistente	Sensible	
B	Cefotaxima ^{a, d}	30	<14	15-22	>23	>64	<8	29-35
	Ceftizoxima ^a	30	<14	15-19	>20	>32	<8	30-36
	Ceftriaxona ^{a, d}	30	<13	14-20	>21	>64	<8	29-35
	Cefepima	30	<14	15-17	>18	>32	<8	29-35
	Imipenem	10	<13	14-15	>16	>16	<4	26-32
	Meropenem	10	<13	14-15	>16	>16	<4	28-34
	Amikacina	30	<14	15-16	>17	>32	<16	19-26
	Ciprofloxacino	5	<15	16-20	>21	>4	<1	30-40
	Levofloxacino	5	<13	14-16	>17	>8	<2	29-37
	Trimetoprim/ sulfametoxazol ^{a, c}	1,25/23,75	<10	11-15	>16	>8/152	<2/38	24-32
C	Ceftazidima ^e	30	<14	15-17	>18	>32	<8	25-32
	Aztreonam ^e	30	<15	16-21	>22	>32	<8	28-36
	Kanamicina	30	<13	14-17	>18	>25	<6	17-25
	Netilmicina	30	<12	13-14	>15	>32	<12	22-30
	Tobramicina	10	<12	13-14	>15	>8	<4	18-26
	Tetraciclina ^c	30	<14	15-18	>19	>16	<4	18-25
	Cloranfenicol ^a	30	<12	13-17	>18	>32	<8	21-27
	D	Carbenicilina	100	<19	20-22	>23	>64	<16
Lomefloxacino		10	<18	19-21	>22	>8	<2	--
Norfloxacino		10	<12	13-16	>17	>16	<4	28-35
Ofloxacino		5	<12	13-15	>16	>8	<2	29-33
Nitrofurantoina		300	<14	15-16	>17	>128	<32	20-25

Elaborado con datos del NCCLS, 2006

Cepas de *Klebsiella* spp. y *E. coli* pueden ser resistentes a cefalosporinas y aztreonam mediante producción de betalactamasas de espectro extendido: a pesar de la aparente sensibilidad "*in vitro*", algunas cepas pueden ser reconocidas por resultados intermedios o resistentes a ceftazidima y aztreonam (o cefotaxima, cefpodoxima, ceftriaxona y ceftizoxima) y frecuentemente son resistentes a otros antimicrobianos como aminoglicósidos y trimetoprim-sulfametoxazol. Las cepas con betalactamasas de espectro-extendido deben ser informadas como resistentes a las cefalosporinas y al aztreonam.

ANEXO 2

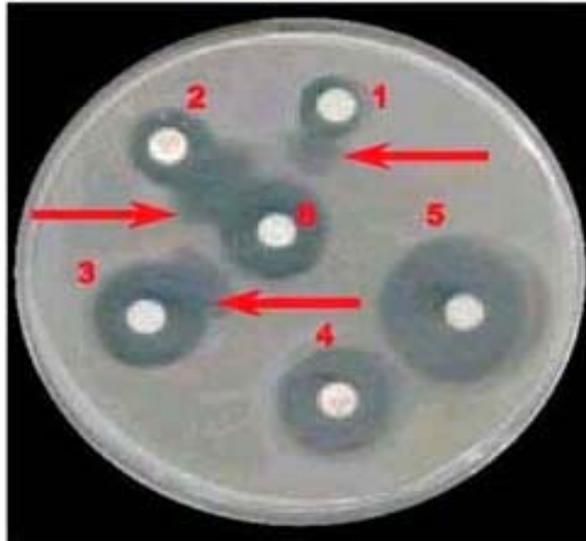


FIGURA 1. Prueba de sinergismo del doble disco en un aislamiento intrahospitalario de *Klebsiella pneumoniae*. Detección del sinergismo entre ceftazidima, cefotaxima, aztreonam y amoxicilina/ácido clavulánico. Típica apariencia (halos en forma de cola de pescado o incremento en extensión del halo) de una cepa de *K. pneumoniae* productora de BLEE (aislamiento N° 8), ver flechas. Antibióticos: 1 ceftazidime 30µg; 2 aztreonam 30ug; 3 cefotaxima 30ug; 4 cefoxitina 30 ug; 5 imipenem 10ug; 6 amoxicilina/acido clavulánico 20/10 ug.

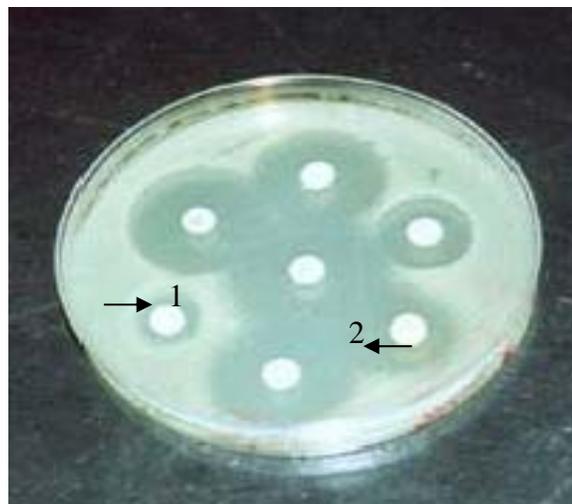


Figura 2. Detección de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA). Halos pequeños que indican resistencia hacia 1. ampicilina 30 µg y 2. ticarcilina 30 µg de una cepa de *Escherichia coli*.

Ana Victoria García Zúñiga

AUTORA

Lic. Martín Gil

ASESOR

Rubén Velásquez, Ph. D.

REVISOR

Licda. Alba Marina Valdez

REVISORA

MSc. Vivian Matta Ríos de García

DIRECTORA DE ESCUELA

Oscar Cobar Pinto, Ph. D.

DECANO

