



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

“FRECUENCIA DE ESCHERICHIA COLI BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE), EN INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS, EN PACIENTES QUE ACUDEN AL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA” DEL INSTITUTO ECUATORIANO DEL SEGURO SOCIAL.

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA.

AUTOR

Q.F. REINA MARÍA MACERO MÉNDEZ.

TUTOR

DR. TELMO BENJAMÍN GALINDO BANEGAS, M.SC.

GUAYAQUIL-ECUADOR

2013

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Esta Tesis cuya autoría corresponde a la **Q. F. Reina María Macero Méndez**, ha sido aprobada, luego de su defensa pública, en la forma presente por el Tribunal Examinador de Grado nominado por la Universidad de Guayaquil, como requisito parcial para optar el Grado de **MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**.

Q.F. César Muñoz Iturralde, M.SC.
DECANO-PRESIDENTE DEL TRIBUNAL

Dr. Wilson Pozo Guerrero, PhD
MIEMBRO DEL TRIBUNAL

Dr. Tomás Rodríguez León
MIEMBRO DEL TRIBUNAL

Q. F. Héctor Núñez Aranda, M.SC
MIEMBRO DEL TRIBUNAL

AB. Mirencha Espinoza Mosquera
SECRETARIA
FAC. CIENCIAS QUÍMICAS

CERTIFICADO DEL TUTOR

EN CALIDAD DE TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE **MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**, DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS DE LA UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL.

CERTIFICO QUE: HE DIRIGIDO Y REVISADO LA TESIS DE GRADO PRESENTADA POR LA SRA. **Q.F. REINA MARÍA MACERO MÉNDEZ**, CON LA C.I. # 010358281-3.

CUYO TEMA DE TESIS ES **“FRECUENCIA DE ESCHERICIA COLI BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS, EN PACIENTES QUE ACUDEN AL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA”** DEL INSTITUTO ECUATORIANO DEL SEGURO SOCIAL.

REVISADO Y CORREGIDO QUE FUE LA TESIS, SE APROBÓ EN SU TOTALIDAD, LO CERTIFICO:

DR. THELMO BENJAMÍN GALINDO BANEGAS, M.CS.

TUTOR

CERTIFICADO DE LA ESTRUCTURA GRAMATICAL DE TESIS

Dr. BOLÍVAR ARÉVALO GALARZA, **DOCTOR EN CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN**, con de domicilio en la ciudad Cuenca, por medio de la presente,

CERTIFICA:

Que he revisado la tesis de grado, elaborada por la Químico Farmaceuta **REINA MARÍA MACERO MÉNDEZ**, con cédula 0103582813, previo a la obtención de título de **MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**, siendo su tema su tesis: **“FRECUENCIA DE ESCHERICHIA COLI BETALACTAMASA DE EXPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS, EN PACIENTES QUE ACUDEN AL HOSPITAL: JOSÉ CARRASCO ARTEAGA”** del Instituto Ecuatoriano del Seguro Social.

La tesis revisada ha sido escrita de acuerdo con las normas gramaticales y de sintaxis vigentes en la Lengua Española.

Dr. Bolívar Arévalo Galarza

CI. 0100738814

Tef. 0984721107

DEDICATORIA

De manera especial, a mi esposo Antonio Campoverde y, a mis hijos: Christopher y Rafael, quienes con su comprensión y apoyo moral han constituido el baluarte para la culminación de mis estudios.

A mis padres Julio César Macero y Rosa María Méndez y a toda mi familia por la confianza y apoyo que siempre me han brindado.

AGRADECIMIENTO

Expreso mis sinceros agradecimientos al director de tesis Dr. Thelmo Galindo Banegas, quién con sus acertadas orientaciones posibilitó culminar con la investigación.

Al Dr. Marco Rivera, Director del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital José Carrasco Arteaga, mi gratitud por darme la oportunidad de realizar la investigación en la Institución; de igual manera, a las profesionales que están en el Área de Microbiología por la ayuda brindada.

A los señores docentes de la Maestría en Bioquímica Clínica, por los sabios conocimientos impartidos.

A todas las personas que han apoyado de alguna manera en la culminación de la presente investigación.

RESUMEN

Las infecciones de vías urinarias es un problema frecuente; puede causar insuficiencia renal, cuando son recurrentes. La presencia de microorganismos multiresistentes es cada vez más usual. La *Escherichia coli* (*E. coli*), es el principal patógeno. Actualmente existe cepas de *E. coli* productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido (BLEE), cuya aparición en los años ochenta se atribuyó al uso masivo de cefalosporinas, de amplio espectro y aztreonam. Las infecciones por *E. coli* BLEE han pasado importantes cambios epidemiológicos en los últimos tiempos y actualmente la atención se centra en el aumento de infecciones y migraciones en pacientes provenientes de la comunidad. En nuestro país la incidencia de infecciones de vías urinarias (IVU) por *E. coli* es del 80%, no existen publicaciones en nuestro país sobre BLEE, en infecciones de vías urinarias. Se ha tomado como referencia estudios de otros países; en Madrid, con una frecuencia de 3.7%; Cuba con una frecuencia del 20%; Colombia, con una frecuencia del 12,3%. **El objetivo** de esta investigación fue determinar la frecuencia de *E. coli*, BLEE, en infecciones de vías urinarias en nuestra comunidad, a nivel de atención pública, para que el médico tratante seleccione la mejor opción en el tratamiento y no presente mucha resistencia a un gran número de antibióticos. **Los métodos** utilizados para el diagnóstico es el urocultivo y la prueba confirmatoria para BLEE. Se tomó estadísticamente una muestra de pacientes con infecciones de vías urinarias, determinando filiación. El universo fue constituido por todos los pacientes que acuden al hospital y la muestra estadística fue conformada por pacientes con infecciones de vías urinarias, producidas por *E. coli*. El estudio se realizó en el periodo comprendido Septiembre del 2012 a Enero del 2013. **Los resultados** encontrados es del 16,50% de *E. coli* productora de BLEE, en infecciones de vías urinarias, las mismas que serán puestos en conocimiento del personal de salud de la Institución y otros profesionales, relacionados con el área.

PALABRAS CLAVE: INFECCIÓN -VIAS URINARIAS -E. COLI -
BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) -CULTIVO.

ABSTRACT

Urinary tract infections is a common health problem, which is still of great concern today. When it is recurrent, urinary tract infections could cause renal insufficiency; the presence of a wide range resistance microorganisms is usually more encountered. Escherichia coli (E. coli) is the main pathogen, today there are strains of E-coli producers of Extended Spectrum Beta lactamase ESBL. Its offspring in the 80s was attributed to the massive use of cephalosporin of extended spectrum and aztreonam. The infections caused by E. coli ESBL have passed through many important epidemiological changes in the last years and nowadays the attention focuses on the increase of infections and migrations in patients from the community. The incidence of urinary tract infections caused by E. coli in Ecuador is 80%, there are not publications concerning EEBL urinary tract infections. Studies from other countries have been taken as reference. Madrid with a frequency of 3.7%, Cuba with a frequency of 20 %, Colombia with a frequency of 12.3%. The scope of this research was to determine the prevalence of E. coli producers of EEBL in urinary tracts in our community at public attention level to make doctors select the best treatment option to avoid resistance in a great number of antibiotics. Urine culture and confirmatory test for EEBL are the methods used for the diagnosis. A sample of patients with urinary tract infections was statistically taken, determining filiation. The total was constituted by all patients who visit the hospital and the statistical sample of patients with urinary tract infections caused by E. coli. The study was made through september and january 2013. The results found are at the range of 16,50% of E. coli producer of EEBL in urinary tract infections. The results will be available for personnel health care of the institution and related professionals.

KEY WORDS:

INFECTION, URINARY TRACTS, E. COLI, EXTENDED SPECTRUM BETA LACTAMASE (EEBL), CULTURE.

REPOSITARIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS

TÍTULO Y SUBTÍTULO: “FRECUENCIA DE ESCHERICHIA COLI BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS, EN PACIENTES QUE ACUDEN AL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA” DEL INSTITUTO ECUATORIANO DEL SEGURO SOCIAL.		
AUTOR/ES: Q. F. REINA MARÍA MACERO MÉNDEZ	REVISORES: DR. HELMO BENJAMÍN GALINDO BANEGAS, M.CS.	
INSTITUCIÓN: UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL	FACULTAD: CIENCIA QUÍMICAS	
CARRERA: BIOQUÍMICA CLÍNICA		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	N. DE PAGS: 62	
ÁREAS TEMÁTICAS: MICROBIOLOGÍA		
PALABRAS CLAVE: INFECCIÓN -VIAS URINARIAS -E. COLI -BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) -CULTIVO.		
RESUMEN: Las infecciones de vías urinarias es un problema frecuente; puede causar insuficiencia renal, cuando son recurrentes. La presencia de microorganismos multiresistentes es cada vez más usual. La <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>), es el principal patógeno. Actualmente existe cepas de <i>E. coli</i> productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido (BLEE) cuya aparición en los años ochenta se atribuyó al uso masivo de cefalosporinas, de amplio espectro y aztreonam. Las infecciones por <i>E. coli</i> BLEE han pasado importantes cambios epidemiológicos en los últimos tiempos y actualmente la atención se centra en el aumento de infecciones y migraciones en pacientes provenientes de la comunidad.		
N. DE REGISTRO (en base de datos):	N. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		
ADJUNTO URL (tesis en la web):		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTORES/ES:	Teléfono: 4173018-0987215388	E-mail: reinna_macero@yahoo.es
CONTACTO EN LA INSTITUCIÓN:	Nombre: Sra. Rosemery Velasteguí	
	Teléfono: 22936680 - 0997821581	
	E-mail:	

Quito: Av. Whymper E7-37 y Alpallana, edificio Delfos, teléfonos (593-2) 2505660/ 1; y en la Av. 9 de octubre 624 y Carrión, Edificio Prometeo, teléfonos 2569898/ 9. Fax: (593 2) 2509054

ÍNDICE

	Págs
1.- INTRODUCCIÓN	1
1.1.- OBJETIVOS	3
1.1.1.- OBJETIVO GENERAL	3
1.1.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
1.2.- HIPÓTESIS	3
1.3.- VARIABLES	3
2.- MARCO TEÓRICO	5
2.1.- INFECCIONES DE LA VÍAS URINARIAS	5
2.1.1.- DEFINICIÓN	5
2.1.2.- ETIOLOGÍA	5
2.1.3.- FISIOPATOLOGÍA	6
2.1.3.1.- Ascendente	6
2.1.3.2.- Hemática	6
2.1.3.3.- Linfática	6
2.1.4.- FACTORES PREDISPONENTES	7
2.1.4.1.- Alteraciones anatómicas o funcionales de las vías urinarias	7
2.1.4.2.- Instrumentación del árbol urinario	7
2.1.4.3.- Embarazo	7
2.1.4.4.- Otros	7
2.1.5.- DIAGNÓSTICO	7
2.1.6.- CLASIFICACIÓN DE LAS INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS	7
2.1.6.1.- IVU Inferior	7

2.1.6.2.- IVU Superior	7
2.1.6.3.- IVU no Complicada	7
2.1.6.4.- IVU Complicada	8
2.2.- ESCHERICHIA COLI	8
2.2.1.- INFECCIÓN DEL APARATO URINARIO	9
2.2.2.- PATOGENIA E INMUNIDAD	9
2.2.2.1.- Adhesinas	10
2.2.2.2.- Exotoxinas	10
2.2.3.- ESTRUCTURA	11
2.3.- BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)	12
2.3.1.- DEFINICIÓN	12
2.3.2.- GENERALIDADES	12
2.3.3.- CLASIFICACIÓN	13
2.4.- ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS	14
2.4.1.- MECANISMO DE ACCIÓN	14
2.4.2.- CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA QUÍMICA	15
2.4.2.1.- Estructura química de las penicilinas	16
2.4.2.2.- Estructura química de las cefalosporinas	17
2.4.2.3.- Estructura química de los carbapenemes	18
2.4.2.4.- Estructura química de los monobactámicos	19
2.4.2.5.- Estructura química de los inhibidores de las Betalactamasas	19
2.5.- MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA	21
2.6.- MÉTODOS PARA EL DIAGNÓSTICO	23
2.6.1.- CULTIVO	23
2.6.2.- MÉTODO DE MICROSCAN	24

2.6.2.1.- Fundamentos técnicos	24
2.6.2.2.- Identificación bacteriana (ID)	25
2.6.2.3.- Fundamentos técnicos AST	25
2.6.2.4.- Susceptibilidad AST	25
2.6.2.5.- Paneles	26
2.6.2.6.- Inoculación de paneles	26
2.6.2.7.- AST: MIC Verdadera	26
2.6.3- PRUEBA CONFIRMATORIA FENOTÍPICA DE BLEE	27
2.7.- ESTUDIOS REALIZADOS	28
2.7.1.- MADRID-ESPAÑA	28
2.7.1.1.- Escherichia coli productores de BLEE aislados de uro- cultivo: implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria	28
2.7.2.- SEVILLA-ESPAÑA	29
2.7.2.1.- Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicentrico (proyecto GEIH-BLE 2006)	29
2.7.3.- SEVILLA-ESPAÑA	29
2.7.3.1.- Epidemiología y Características Clínicas de las infeccio- nes causadas por Escherichia coli productoras de Betalactamasa de Expectro Extendido en pacientes no hospitalizados	29
2.7.4.- MÉXICO	30
2.7.4.1.- Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae comunitaria	

y hospitalarias productoras de β -lactamasas; en hospitales de Hermosillo, Sonora	31
2.8.5.- CUBA	32
2.8.5.1.- Aislamiento de cepas Escherichia coli productoras de Enzimas Beta-lactamasas de Espectro Extendido en pacientes Hospitalizados en el HDCQ Dr. Salvador Allende en el periodo 2005-2006	32
2.8.6.- TAIWAN	32
2.8.6.1.- Impacto de la Betalactamasa de Espectro Extendido producida por Escherichia coli y Klebsiella Pneumoniae en la Comunidad, en Infecciones del Tracto Urinario	32
2.8.7.- SUIZA	33
2.8.7.1.- Betalactamasa de Espectro Extendido producidos por patógenos Gram-negativos adquirida en la Comunidad en Infecciones del Tracto Urinario: un problema cada vez mayor de la Terapia Antimicrobiana	33
2.8.8.- COLOMBIA	34
2.8.8.1.- Resistencia a los antibióticos en Escherichia coli con Betalactamasas de Espectroextendido en un hospital de la Orinoquia Colombiana	34
DEFINICIÓN DE PALABRAS CLAVE	36
3.- MATERIALES Y MÉTODOS	37
3.1.- MATERIALES	37
3.1.1.- LUGAR DELA INVESTIGACIÓN	37
3.1.2.- PERIODO DE LA INVESTIGACIÓN	37

3.1.3.- RECURSOS EMPLEADOS	37
3.1.3.1.- Talento Humano	37
3.1.3.2.- Recursos Físicos	37
3.1.4.- UNIVERSO	38
3.1.5.- MUESTRA	39
3.2.- MÉTODOS	39
3.2.1.- Tipo de Investigación	39
3.2.2.- Diseño de Investigación	39
4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
5.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	49
5.1.- CONCLUSIONES	49
5.2.- RECOMENDACIONES	50
6.- BIBLIOGRAFÍA	51
7.- ANEXOS	57
7.1.- Anexo 1	57
7.1.1.- Encuesta	57
7.2.- Anexo 2	58
7.2.1.- Autoclave	58
7.3.- Anexo 3	58
7.3.1.- Estufa	58
7.4.- Anexo 4	59
7.4.1.- MicroScan	59

1.- INTRODUCCIÓN

Más del 80% de las infecciones de vías urinarias (IVU.) no complicadas son causadas por *Escherichia coli*, pero existen otros uropatógenos habituales como *Staphylococcus saprophyticus*, en IVU no complicadas, y bacilos gramnegativos (enterobacterias distintas de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) y cocos grampositivos en IVU complicadas.

Las betalactamasas, en los últimos tiempos, es una preocupación a nivel mundial, constituyendo un problema epidemiológico y terapéutico, sobre todo cuando las infecciones son causadas por *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, siendo alta la producción de BLEE en América Latina, en comparación con otros países del mundo. Son los principales agentes etiológicos, a nivel hospitalario. Se asoció, inicialmente, a brotes nosocomiales, principalmente en áreas de cuidados intensivos y quirúrgicas. Sin embargo, los últimos trabajos publicados centran su atención en los aislamientos en infecciones adquiridas en la comunidad y asilos, así como en muestras de orina y heces de portadores sanos.

Las β -lactamasas de Espectro Extendido (BLEE), son enzimas capaces de hidrolizar las penicilinas, cefalosporinas a excepción las cefamicinas y las monobactams, pero no a los carbapenems. Se caracterizan por ser inhibidas por el ácido clavulánico. Las BLEE han emergido en las tres últimas décadas como un problema creciente, que dificulta el tratamiento de infecciones producidas por las bacterias portadoras. El primer hallazgo de betalactamasas fue, en *Escherichia coli*, se hizo antes de que el primer betalactámico (la penicilina) fuese empleado, de forma generalizada, en la práctica médica. Sin embargo, el uso no siempre racional y, muchas veces, inadecuado de los antibióticos, ha hecho que este proceso de selección, lógico e inevitable, se haya visto sometido a una mayor frecuencia, de manera que ha superado la ventaja, en el crecimiento de las cepas resistentes. En 1961 el comité de Expertos sobre Antibióticos de la Organización Mundial de la Salud manifestaba, que; “La resistencia bacteriana a los antibióticos es el principal obstáculo para su uso con éxito” y, “a la larga es más importante su efecto

sobre la comunidad, ya que la eliminación de las cepas sensibles implica diseminación de las resistentes”. En la actualidad, sigue siendo un problema. Dentro de los mecanismos de resistencia bacteriana destaca el de las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), cuya aparición en los años ochenta se atribuyó al uso masivo de cefalosporinas, de amplio espectro y aztreonam. Son una familia de enzimas producidas por bacilos gramnegativos, que en su mayoría derivan de las betalactamasas clásicas TEM (Temoniera) y SHV (sulphydryl variable) a partir de una serie de mutaciones puntuales que afectan a su centro activo. Se han descrito fundamentalmente en cepas de *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp, aunque también, en microorganismos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa*.

La prevalencia de BLEE América del Norte es del 7%; en América Latina, 28%; Europa, el 4%; Madrid, en el laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico San Carlos se aislaron un total de 5.053, *E. coli*, procedentes de muestras de orina, recibidas durante el año 2005. La *E. coli* productoras de (BLEE) fueron de 189 cepas con una prevalencia del 3,7%, México en Hospitales de Hermosillo, Sonora. Se estudiaron 1.412 aislamientos de los cuales mayor prevalencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE hospitalarios (31.8 y 35.3%) que comunitarios (14.4 y 0.0%). La *E. coli* productora de BLEE fue aislado con mayor prevalencia en infecciones urinarias comunitarias (64.9%).

El diagnóstico, para determinar la frecuencia de *E. coli* productora de BLLE, se realizó mediante:

- Inoculación en los medios de cultivos (Agar Sangre, Mc Conkey y E.M.B agar).
- Se procede a realizar la determinación de *E. coli* (BLEE) mediante dos técnicas: a.- Método Semi-automatizado de MicroScan.
b.- Método de confirmación de difusión en agar (Kirby y Bauer) con la diferenciación entre las cefalosporinas combinadas con ácido clavulánico y cefalosporinas solas

Para tomar los datos del paciente se utilizó un formulario de encuesta. (anexo 1).

Se encontró una frecuencia de 16,50% *E. coli* productora de BLEE en infecciones de vías urinarias, fue positivo realizar esta investigación en nuestro país, viendo la

necesidad del seguimiento de las bacterias productoras de BLEE, para implementar medidas de control y prevención sobre todo en el uso incorrecto de los antibióticos.

1.1- OBJETIVOS

1.1.1.- OBJETIVO GENERAL

Determinar la Frecuencia de *Escherichia coli* Beta Lactamasa de Espectro Extendido (BLEE) en infecciones de vías urinarias, en pacientes que acuden al hospital José Carrasco Arteaga del Instituto Ecuatoriano del Seguro Social.

1.1.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Identificar los pacientes con infecciones de vías urinarias causadas por *Escherichia coli*.
- 2.- Establecer la frecuencia de *Escherichia coli* Beta Lactamasa de Espectro Extendido.
- 3.- Registrar la filiación de los pacientes positivos, de acuerdo a edad, sexo, residencia y área de servicio.

1.2.- HIPÓTESIS

Determinando la frecuencia de *Escherichia coli* productora de Betalactamasa de Espectro Extendido en infecciones de vías urinarias se obtendrá un diagnóstico eficaz para la aplicación del tratamiento correspondiente, evitando complicaciones.

1.3.- VARIABLES

Independiente: Determinación de *Escherichia coli* productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido.

Dependiente: Las infecciones de vías urinarias por *Escherichia coli*.

Interviniente: Frecuencia y tipos de cepas

2.- MARCO TEÓRICO

2.1.- INFECCIONES DE LAS VÍAS URINARIAS

2.1.1.- DEFINICIÓN

Presencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario incluyendo, uretra, vejiga, riñón o próstata.¹⁴

2.1.2.- ETIOLOGÍA

Infecciones de las vías urinarias (IVU) siguen en frecuencia a las del aparato respiratorio. Se estima que el 50% de las mujeres sufre al menos un episodio de IVU, a lo largo de su vida. En el niño y el adulto joven, tanto la bacteriuria como la infección sintomática son muy raras. A partir de los 50 años la prevalencia de infecciones de las vías urinarias, en los varones, aumenta de forma progresiva, probablemente en relación con patología prostática o manipulaciones urológicas. En la mujer, la prevalencia de bacteriuria pasa del 1% en la edad escolar al 5% a los 20 años, coincidiendo con el inicio de las relaciones sexuales y los embarazos. A partir de esta edad sigue aumentando a razón del 1-2% por cada década de vida, de modo que a los 70 años más del 10% de las mujeres tienen bacteriuria asintomática. En ancianos de ambos sexos afectados de una enfermedad debilitante crónica u hospitalizada, la prevalencia de bacteriuria supera el 25% de la población.¹²

La infección urinaria puede localizarse en la uretra (uretritis), la vejiga (cistitis), la próstata (prostatitis), o en el riñón (pielonefritis).⁸

Existen numerosos microorganismos que pueden infectar las vías urinarias, aunque los más comunes son *Escherichia coli* (*E. coli*) causa alrededor de 80% de las infecciones agudas (cistitis, pielonefritis) de los individuos que no portan sondas y que carecen de

anomalías urológicas y de cálculos. Otros bacilos gramnegativos, *Proteus* y *Klebsiella* y, en ocasiones, *Enterobacter*, provocan un porcentaje menor de infecciones no complicadas. Estos microorganismos además de *Serratia* y *Pseudomonas*, revisten importancia cada vez mayor en las infecciones recidivantes y en las asociadas en la manipulación, cálculos u obstrucción urológicos. Tienen un cometido fundamental en las infecciones hospitalarias asociadas a sondas. *Proteus* y *Klebsiella* predisponen a la formación de cálculos y se aíslan, con gran frecuencia, de los enfermos con litiasis. Los cocos grampositivos desempeñan una función menos importante, así tenemos el *Staphylococcus saprophyticus*, es una especie coagulasa-negativa, provoca del 10-15% de las infecciones sintomáticas agudas de las mujeres jóvenes. En ocasiones, los *Enterococos* inducen cistitis no complicada en mujeres jóvenes. Es frecuente que *Enterococos* y *Staphylococcus aureus* causen infecciones en pacientes con nefrolitiasis o que se han sometido a instrumentación o cirugía con anterioridad. Micobacterias, hongos y otros microorganismos como: *Clamidia trachomatis*, *Uroplasma* y *Trichomona vaginalis* pueden ser causantes de UTI.¹²

La Universidad Nacional de Quito realizó un estudio en el que determinó la frecuencia de *E. coli* 95%, *Proteus mirabilis* 3%, y *Klebsiella* spp 2%.⁴

2.1.3.- FISIOPATOLOGÍA

Los gérmenes llegan al árbol urinario por tres vías:

2.1.3.1.- Ascendente.- Es la más frecuente, consiste en el ascenso de gérmenes desde de la uretra distal; la mayor incidencia de ITU. en mujeres demuestra la importancia de esta vía.

2.1.3.2.- Hemática.- Se debe a la localización renal de ciertos procesos generalizados, por ejemplo sepsis.

2.1.3.3.- Linfática.- Muy rara, debido a la existencia de conexiones linfáticas entre la vejiga y los riñones, a través del tejido submucoso uretral.

2.1.4.- FACTORES PREDISPONENTES

2.1.4.1.- Alteraciones anatómicas o funcionales de las vías urinarias: cálculos, válvulas ureterales, tumores, fimosis, estenosis cicatrizales y otras.

2.1.4.2.- Instrumentación del árbol urinario: sondas, catéteres.

2.1.4.3.- Embarazo (por compresión mecánica de las vías urinarias debida al útero grávido y a la acción miorrelajante de la progesterona, sobre la musculatura lisa de los uréteres).

2.1.4.4.- Otros: Diabetes, Inmunodepresión, Infecciones simultáneas y Relaciones sexuales.

2.1.5.- DIAGNÓSTICO:

Los parámetros más importantes para el diagnóstico de una IVU son: signo-sintomatología clínica, sedimento urinario patológico y recuento de más de 100.000 colonias/ml de un germen compatible con IVU.

2.1.6.- CLASIFICACIÓN DE LAS INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS

Se clasifican dependiendo de la localización de la infección

2.1.6.1.- IVU Inferior: Cistitis, uretritis, prostatitis

2.1.6.2.- IVU Superior: Riñón: Pielonefritis aguda (PNA), absceso intrarenal, absceso perinéfrico, necrosis papilar infecciosa.

2.1.6.3.- IVU no Complicada: sobre vía estructural y funcionalmente normal. Incluyendo cistitis y PNA en mujeres jóvenes.

2.1.6.4.- IVU Complicada: sobre tractos urinarios con alteraciones anatómicas o funcionales, anomalías metabólicas, inmunodepresión, o patógenos resistentes. Las infecciones en niños, varones y embarazadas deben considerarse como complicadas.²⁴

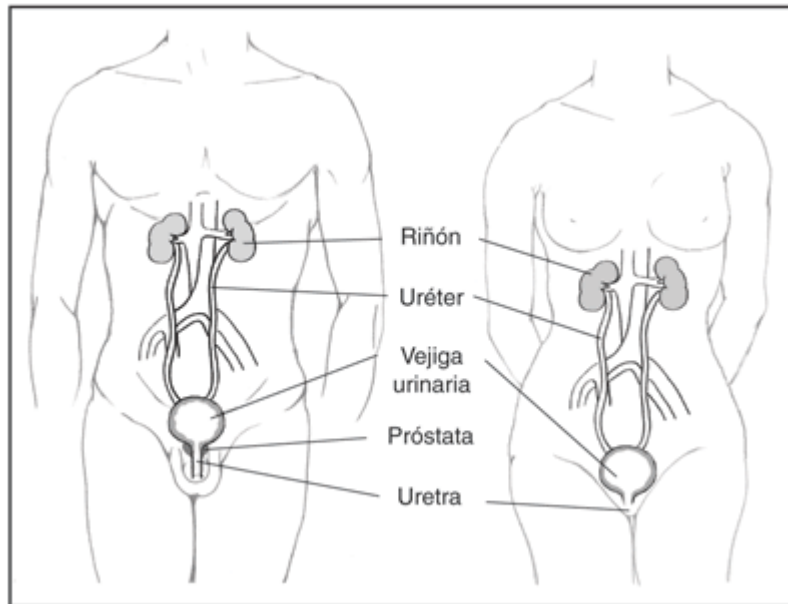


Figura 1. (Representación de las vías urinarias)

2.2.- ESCHERICHIA COLI

Pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, son bacilos gram-negativo, móvil, con flagelos peritricos; no forman esporas, pueden crecer rápidamente de forma aerobia o anaerobia (anaerobia facultativa), en varios medios no selectivos (por ejm, agar sangre) y selectivos (por ejm., agar Mc-Conkey),²³ tienen unos requerimientos nutricionales sencillos: fermentan la glucosa, catalasa positiva, oxidasa negativa, reduce el nitrato a nitrito, normalmente fermenta la lactosa.¹⁶ Son inhibidos por KCN e incapaces de crecer en medio con citrato, como única fuente de carbono y energía, pero sí, en caldo acetato. Son H₂S, ureasa y fenilalanina negativos, pero en general, son indol positivos y decarboxilan la lisina produce indol, a partir del triptófano. El género *Escherichia* se compone de cinco especies, de las que *E. coli* es la más frecuente y la más relevante, desde el punto de vista clínico, es la especie de bacteria recuperada con mayor

frecuencia en los laboratorios clínicos y ha sido incrementada en enfermedades infecciosas, que afectan casi a cualquier tejido y sistema orgánico humano; está involucrado en la sepsis por gramnegativos, shock, inducido por endotoxinas, infecciones de vías urinarias, infecciones de heridas, meningitis y gastroenteritis.⁷

La multitud de cepas capaces de producir enfermedad se encuentra reflejada en la diversidad antigénica de esta especie. Se ha descrito un gran número de antígenos O, H y K. los cuales se utilizan para clasificar a las cepas con fines epidemiológicos. Algunos serogrupos antigénicos específicos se asocian a mayor virulencia.²³

2.2.1.- INFECCIÓN DEL APARATO URINARIO

La mayoría de los bacilos gram negativos, que producen ITU, se originan en el colon; contaminan la uretra; ascienden hasta la vejiga y pueden migrar hasta el riñón o la próstata. Aunque la mayoría de las cepas de *E. coli* puede producir ITU. La enfermedad se relaciona, con mayor frecuencia, a ciertos serogrupos específicos. Estas bacterias son especialmente virulentas, por su capacidad para producir adhesinas (principalmente pili P, AAF/I, AAF/II y Dr), las que se unen a las células, que recubren la vejiga y el aparato urinario superior (evitando la eliminación de las bacterias durante la micción), y hemolisina HlyA, que lisa los hematíes y otros tipos celulares, (llevando a la liberación de citocinas y a la estimulación de la respuesta inflamatoria).²³

2.2.2.- PATOGENIA E INMUNIDAD

E. coli posee una amplia variedad de factores de virulencia. Además de los factores generales que comparten todos los miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, las cepas de *Escherichia* responsables de enfermedades como las ITU, y las gastroenteritis poseen unos factores de virulencia especializados. Estas dos categorías generales son las adhesinas y las exotoxinas, según se indica en la tabla 1.

Tabla 1: Factores de virulencia especializados que se asocian a <i>Escherichia coli</i>
<p>Adhesinas:</p> <p>Antígenos del factor de colonización CFA/I, CFA/II y CFA/III</p> <p>Fimbrias de adherencia agregativa AAF/I y AAF/II</p> <p>Proteína formadora de pili (Bfp)</p> <p>Intima</p> <p>Pili P</p> <p>Proteína Ipa</p> <p>Fimbrias Dr</p>
<p>Exotoxinas:</p> <p>Toxinas Termoestables STa y STb</p> <p>Toxinas Shiga Stx-1 y Stx-2</p> <p>Hemolisina HlyA</p> <p>Toxinas Termolábiles LT-I y LT-II</p>

2.2.2.1.- Adhesinas

E. coli es capaz de permanecer en el aparato urinario, como consecuencia de su capacidad de adherencia a las células, en estas localizaciones, para evitar ser eliminado por el arrastre de la orina, que se expulsa con la micción. Las cepas de *E. coli* poseen numerosas adhesinas muy especializadas. Estas incluyen factores antígenos del factor de colonización (CFA/I), CFA/II, CFA/III), fimbrias de adherencia y agregación (AAF/I, AAF/II), pili que forman haces (Bfp), intimina, pili P (que también se une a los antígenos del grupo sanguíneo P), proteína Ipa (antígenos del grupo sanguíneo Dr).

2.2.2.2.- Exotoxinas

E. coli produce toxinas Shiga (Stx-1, Stx-2), las toxinas termoestables (STa, STb) y las toxinas termolábiles (LT-1 y LT-II). Por otra parte, las hemolisinas (HlyA) se

consideran importantes en la patogenia de la enfermedad producida por *E. coli* uropatógeno.

2.2.3.- ESTRUCTURA

La cubierta celular de las enterobacterias, al ser gram-negativas, es del tipo didermo y está constituida por:

- Membrana citoplasmática interna, formada por una capa de fosfolípidos con proteínas intercaladas.
- Sobre ésta, se sitúa una capa fina de peptidoglicano y, entre ambas, se encuentra el espacio o gel periplásmico, también llamado por algunos autores, periplasma.
- Por encima se sitúa la membrana externa constituida por una bicapa de fosfolípidos intercalada con distintos componentes como el lipopolisacárido (LPS), lipoproteínas y porinas.¹³
- El lipopolisacárido (LPS) termoestable es el principal antígeno de la pared celular, que está formada por tres componentes: el polisacárido somático O, más externo, una región central polisacarídica, compartida por todas las enterobacterias (antígeno común enterobacteriano) y el lípido A. El antígeno común también existe como glucolípido, libre en la membrana externa. La clasificación de las enterobacterias se basa en tres grandes grupos de antígenos: los polisacáridos somáticos O, los antígenos capsulares K (polisacáridos específicos de tipo) y las proteínas flagelares H. Las cepas poseen flagelos peritricos, fimbrias (pili), las cuales se han subdividido en dos clases generales: fimbrias comunes codificadas por el cromosoma y pili sexuales codificados por plásmidos conjugativos.²³
- Además, en el caso específico de las enterobacterias, aparecen componentes como flagelos, fimbrias o pili y las adhesinas.¹³
- Las fimbrias comunes revisten importancia en la capacidad de la bacteria de adherirse a receptores específicos de la célula anfitriona, mientras que los pili sexuales o conjugativos facilitan el proceso de transferencia genética horizontal entre las bacterias.²³

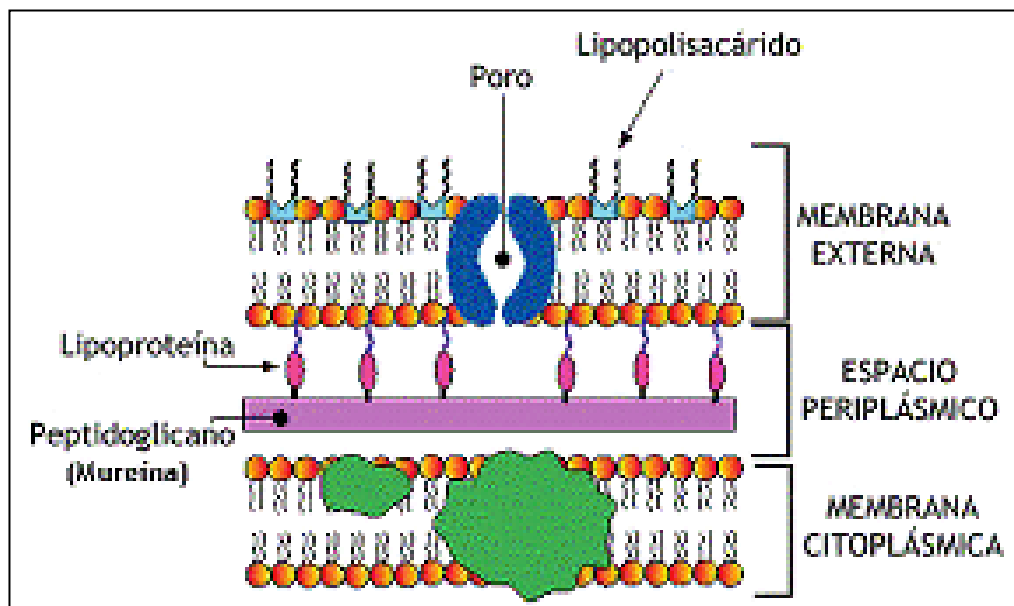


Figura 2: (Estructura de la membrana de *E. coli*)

2.3.- BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE)

2.3.1.- DEFINICIÓN

Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos que derivan de enzimas tipo TEM y SHV, principalmente (descritas también de CTX, PER, OXA). Se localizan en plásmidos y son transferibles de cepa a cepa, entre especies bacterianas.

2.3.2.- GENERALIDADES

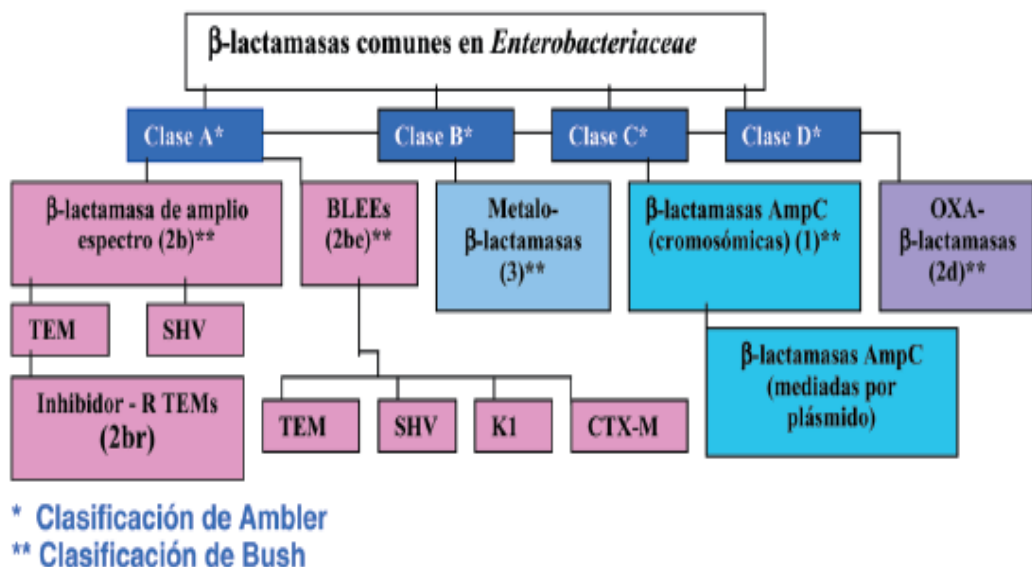
Las BLEE han emergido en los últimos tiempos como un problema creciente que dificulta el tratamiento de infecciones producidas por las bacterias portadoras.¹¹

Su aparición se asocia al uso excesivo de las cefalosporinas de amplio espectro y el aztreonam. Fue en los años 80 cuando se incorporaron, en la práctica clínica, las cefalosporinas de tercera generación; estas cefalosporinas fueron desarrolladas en respuesta a un incremento, en la prevalencia de betalactamasas en algunos

microorganismos y, a la extensión de éstas, a nuevos hospedadores. Estas cefalosporinas presentan menor nefrotoxicidad que los aminoglucosidos y las polimixinas, de ahí que se usaran más. Son enzimas de configuración plasmídica producidas por bacilos gramnegativos, principalmente *enterobacterias*, de forma principal en *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, pero también pueden aparecer en bacilos no fermentadores y otras *enterobacterias*. Derivan de las betalactamasas de amplio espectro (TEM-1, TEM-2, SHV-1), pertenecientes al grupo 2b de la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros; cuando estas sufren mutaciones en el centro activo dan lugar a estas otras betalactamasas de espectro extendido, que hidrolizan a las cefalosporinas de tercera generación y a los monobactámicos, clasificándose en el subgrupo 2be (clase molecular A); No todas las BLEE pertenecen al grupo 2be, ya que algunas oxacilinasas, que pertenecen al grupo 2d (clase molecular D), son BLEE.¹³

2.3.3.- CLASIFICACIÓN

Como se indica en el siguiente diagrama, los miembros de la familia de las *Enterobacteriaceae* producen muchos tipos diferentes de β -lactamasas.⁶



2.4.- ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

Los antibióticos betalactámicos constituyen el principal grupo de antibióticos y el más utilizado para el tratamiento de las infecciones humanas.¹³ En 1928 Alexander Fleming observó la lisis de microorganismos estafilocócicos, por un hongo contaminante.

Fleming designó a esta sustancia con el nombre de penicilina, por el microorganismo responsable de la génesis del antibiótico (*Penicillium notatum*),³¹ pero fue en la década de los 40, cuando se consigue la producción industrial de la penicilina, gracias a los estudios de Florey y Chain¹³

2.4.1.- MECANISMO DE ACCIÓN

Inhiben el crecimiento bacteriano, por interferir con un paso específico, en la síntesis de la pared celular e inducen, además, un efecto autolítico, impidiendo la síntesis del péptidoglicano, que es el componente que confiere estabilidad y rigidez a la bacteria, protegiéndola de la rotura osmótica¹³. El peptidoglucano está constituido por largas cadenas de glúcido (-glucano), formadas por la repetición de moléculas de ácido *N*-acetilmurámico y *N*-acetilglucosamina. El ácido murámico fija cadenas de tetrapéptidos (péptido) que se unen entre sí para formar una malla, bien directamente (gramnegativos) o mediante un pentapéptido de glicina (grampositivos). Los betalactámicos inhiben precisamente esta unión o transpeptidación, última etapa de la síntesis de la pared celular. De este modo, la pared queda debilitada y puede romperse por la presión osmótica intracelular. Para que actúen los betalactámicos, es necesario que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que es cuando se sintetiza la pared celular. Los componentes del peptidoglucano se sintetizan en el citoplasma y son transportados a través de la membrana citoplasmática al espacio que existe entre ésta y la pared celular. A este nivel existen unas proteínas con actividad enzimática (transpeptidasas y carboxipeptidasas), que son las encargadas de formar los tetrapéptidos unidos. Estos antibióticos se unen a lo que se denomina genéricamente, como proteínas fijadoras de penicilinas (PFP, una enzima), remueve la terminal alanina para formar un enlace cruzado con un péptido contiguo, el cual proporciona a la célula su estructura rígida.

Los antibióticos betalactámicos son análogos estructurales del sustrato natural de D-Ala-D-Ala y se unen covalentemente a las PFP en el sitio activo. Este inhibe la reacción de transpeptidación.¹⁵ La síntesis de peptidoglicano se bloquea y la célula muere. El mecanismo exacto, responsable de la muerte celular, no es completamente entendido, pero las autolisinas, la morfogénesis de la rotura de la pared celular, están involucradas. La lisis se produce con concentraciones que superan entre 4 y 10 veces la CIM de un determinado microorganismo. Las bacterias que carecen de autolisina son inhibidas, pero no destruidas, por lo que se dice que son tolerantes. Se define el fenómeno de tolerancia como la necesidad de una concentración al menos 32 veces mayor a la CIM, para que un antimicrobiano destruya una cepa bacteriana.¹³

2.4.2.- CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA QUÍMICA

Estos agentes reciben su nombre por la presencia de un anillo beta-lactámico en su estructura química, tal y como lo muestra la figura 3, que representa la estructura básica de las penicilinas (el anillo cuadrado es el núcleo beta-lactámico). Con base en esta estructura, pueden definirse los siguientes grupos de antimicrobianos:

- 1.- Penicilinas
- 2.- Cefalosporinas
- 3.- Monobactams
- 4.- Carbapenems
- 5.- Inhibidores de las Beta²⁷

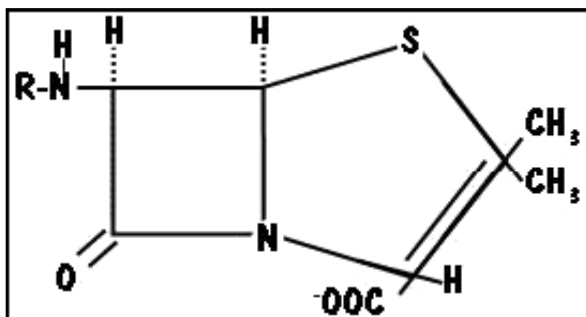


Figura 3: (Anillo beta lactámico)

2.4.2.1.- Estructura química de las penicilinas

Las penicilinas contienen un anillo beta-lactámico, que resulta de la unión de alanina y beta-dimetilcisteína. A este anillo, se encuentra unido un anillo de tiazolidínico, de cinco componentes, formando el ácido 6-aminopenicilánico, dando lugar al doble anillo característico. Presentan una cadena lateral en la posición 6, que varía de unas penicilinas a otras y es la que define sus propiedades. Según el espectro de acción las penicilinas se pueden dividir en cinco subgrupos:

- Penicilina Benzatínica y formas relacionadas.- Son activas, especialmente contra bacterias cocos gram-positivos no productores de beta-lactamasas (infecciones por *Neumococos*, *Streptococos*, *Meningococos*, *Estafilococos*, *Gonococos*, *Actinomyces*, *Treponema pallidum*, *Clostridium*, *Listeria*, *Bacteroides*). En el caso de las infecciones por *neumococos* y *gonococos* resulta de elección la penicilina procaínica, mientras que en los casos de sífilis y de fiebre reumática resulta de elección la penicilina benzatínica.¹⁵ Se incluyen las penicilinas “G” (sódica, potásica, procaína, benzatínica), que son básicamente de uso parenteral y las penicilinas “V” (fenoximetilpenicilina) y agentes semejantes, que pueden administrarse por vía oral (ácido - resistentes).
- Penicilinas resistentes a las beta-lactamasa.- Son activas contra *Staphylococcus aureus*, y *S. epidermidis* productores de beta-lactamasas. Son las formas “naturales”, obtenidas inicialmente por fermentación. Entre los representantes de este grupo se encuentran la oxacilina, la cloxacilina, la dicloxacilina, la nafcilina y la meticilina (parenteral).
- Penicilinas de amplio espectro.- También conocidas como penicilinas de espectro ampliado. Estos agentes fueron las primeras penicilinas con actividad contra bacilos Gram negativos como *E. coli* y *H. influenzae*. Son agentes de este grupo la

Ampicilina, la Amoxicilina, la Bacampicilina, la Metampicilina, la Hetacilina y la Pivampicilina.

- Penicilinas de espectro dirigido.- Tiene actividad frente a infecciones causadas por *Haemophilus influenzae* tipo B, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*, así como contra especies de los géneros *Neisseria*, *Streptococcus*, *Salmonella* y *Shigella*. Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, especies de *Proteus* indol (+) y bacterias gram-negativas ampicilina-resistentes; también útiles en infecciones por *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Bacteroides*. Químicamente, son carboxi-penicilinas y ureido-penicilinas, que a veces se consideran como penicilinas de tercera y cuarta generación respectivamente o, tomadas conjuntamente, como Penicilinas Antipseudomonas. Entre las carboxi-penicilinas se encuentran la Carbenicilina, la Ticarcilina, la Carindamicina y la Sulbenicilina, mientras que la Azlocilina, la Mezlocilina, la Alpacilina y la Piperacilina son ureido-penicilinas.
- Penicilinas resistentes a beta - lactamasas de enterobacterias.- Naturalmente, estos agentes son de elección para el tratamiento de infecciones contra enterobacterias productoras de betalactamasas (por ejemplo *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *P. aeruginosa*, *H. Influenzae*, *B. catarrhalis*).

Adicionalmente, las penicilinas en general, muestran un efecto sinérgico notable con los aminoglucósidos al usarse contra agentes Gram-negativos. Estas dos propiedades también son válidas para otros beta-lactámicos, como las cefalosporinas. Entre los agentes de este grupo se encuentran la Foramidocilina y la Temocilina.²⁷

2.4.2.2.- Estructura química de las cefalosporinas

La estructura de las cefalosporinas se origina de la unión de un anillo dihidrotiacínico de seis componentes y un anillo betalactámico, completan ambas moléculas básicas la asociación de dos cadenas laterales; al igual que con las penicilinas, las modificaciones en la cadena lateral dan lugar a las diversas cefalosporinas.³⁹

Las cefalosporinas se clasifican en cuatro grupos principales o generaciones, dependiendo de manera principal de su espectro antimicrobiano.

- Las de primera generación son las más activas, frente a *estafilococos* no productores de betalactamasas, *neumococos*, *estreptococo*, *E. coli*, *klebsiella pneumoniae* y *proteus mirabilis*, como por ejemplo: cefadroxil, cefalexina, cefalotina, cefazolina, cefaclor.
- Las de segunda generación amplían su espectro, frente a bacterias gramnegativas, ejemplo *klebsiella*, *H. influenzae*, como por ejemplo la cefuroxima, cefaclor, cefamandol, cefprozil, cefonicidas, las cefamicinas relacionadas estructuralmente son cefoxitina, cefmetazol y cefotetán, las cuales tienen actividad contra anaerobios.
- Las de tercera generación son más activas frente a bacterias gramnegativas como *Citrobacter*, *Serratia marcescens*, *Providencia*, *P. aeruginosa*, así como contra cepas productoras de beta-lactamasa de *Haemophilus* y *Neisseria*. Ejemplos: cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefixima, etc.
- Las de cuarta generación presentan buena actividad frente a *P. aeruginosa*, *enterobacterias*, *S. aureus* y *S. pneumoniae*, *Haemophilus* y *Nesseria*, como por ejemplo: Cefepima.¹⁵

2.4.2.3.- Estructura química de los carbapenems

Su estructura básica consiste en la unión de un anillo betalactámico con un anillo pirrolidinico, compartiendo un nitrógeno. Los carbapenems son muy estables frente a betalactamasas, de manera que dentro de los antibióticos betalactámicos, son lo que presentan el espectro más amplio. Los representantes de este grupo son ertapenem imipenem y meropenem, siendo activos frente a bacterias gram-positivas, gram-negativas y anaerobias. Imipenem es más activo, frente a bacterias gram-positivas, mientras que ertapenem y meropenem presentan mayor actividad, frente a bacterias

gramnegativa aerobia. Cabe indicar la falta de actividad de ertapenem frente a *Pseudomonas aeruginosa*.¹³

2.4.2.4.- Estructura química de los monobactámicos

Los monobactámicos contienen un anillo beta-lactámico monocíclico. Aztreonam es el único representante de este grupo,¹⁵ siendo activo frente a bacterias gram-negativas, como *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae* y *meningitidis* y *Haemophilus influenzae*,³⁸ pero no tiene actividad frente a bacterias gram-positivas o anaerobios.¹⁵

2.4.2.5.- Estructura química de los inhibidores de las betalactamasas

Dentro de los inhibidores de las betalactamasas, con una estructura betalactámico, se encuentran el sulbactam, el ácido clavulánico y el tazobactam. El sulbactam es una sulfona semisintética del ácido penicilánico. El tazobactam posee un grupo triazol en posición 3. El ácido clavulánico tiene un núcleo similar al ácido penicilánico de las penicilinas, pero se sustituye el átomo de azufre por uno de oxígeno y carece de la cadena lateral acilámico, en posición 6.¹³ Para tener actividad antimicrobiana se utilizan en asociación fija con amoxicilina y ticarcilina, ácido clavulánico; con ampicilina, el sulbactam, y con piperacilina, el tazobactam. Entre las bacterias que son sensibles a la asociación, destacan: *S. aureus* sensible a la meticilina, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* y *B. fragilis*.

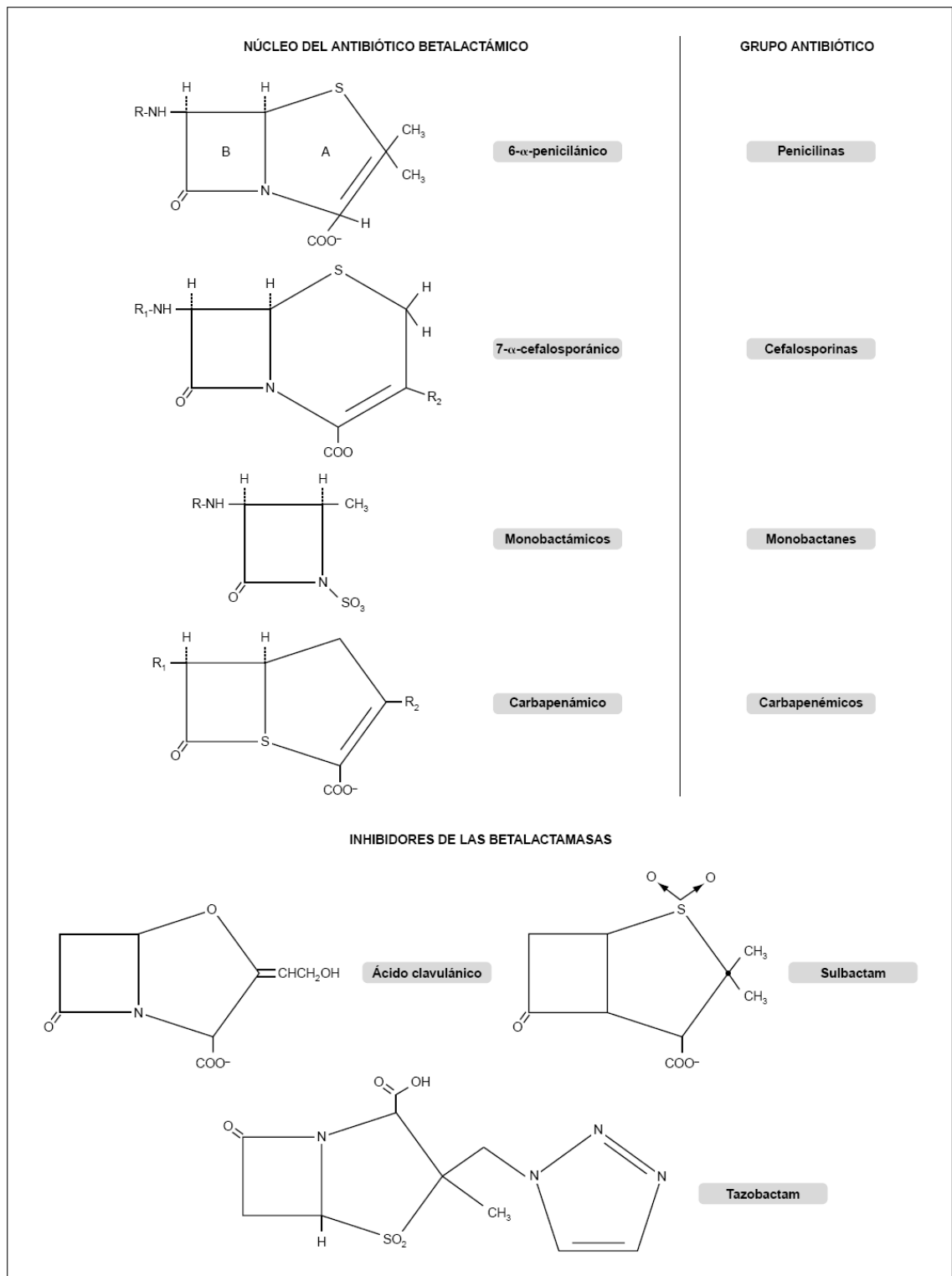


Figura 4: (Gráficos de los derivados beta-lactámicos e. Inhibidores de las Betalactamasas)

2.5.- MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

Las bacterias pueden desarrollar resistencia a los betalactámicos por varios mecanismos, que en ocasiones se asocian. El control genético de estos mecanismos puede ser cromosómico, plasmídico o por transposones. La resistencia cromosómica aparece por mutación, mientras que los plásmidos y los transposones pueden ser autotransferibles entre bacterias.

Los mecanismos implicados son los siguientes:

1.- Alteraciones de la permeabilidad.- La presencia de membrana externa en los bacilos gramnegativos dificulta la penetración de sustancias hidrofílicas, como los betalactámicos, que necesitan utilizar los poros proteicos (porinas) para tal fin. La resistencia es secundaria a alteraciones en dichas porinas.

2.- Modificación de las dianas.- Los betalactámicos deben unirse a las PBP para ejercer su efecto bactericida. Cambios a nivel de las PBP implican una pérdida de afinidad de los betalactámicos por ellas, con la consiguiente disminución de su actividad. Este mecanismo afecta fundamentalmente a cocos grampositivos.

3.- Producción de enzimas.- Hidrolisis del antibiótico por las betalactamasas, la producción de betalactamasas es el mecanismo de resistencia más importante frente a los antibióticos betalactámicos. Son enzimas de naturaleza proteica cuya síntesis está controlada por un gen, bien cromosómico o bien transferido por plásmidos o transposones.¹⁷ Las betalactamasas se unen al grupo carboxilo y rompen el enlace amídico del anillo betalactámico, lo cual hace que se pierda la capacidad de unión a las PBP. En las bacterias gram-negativas, estas enzimas se encuentran en el espacio periplásmico y atacan al antibiótico, antes de que éste alcance su receptor. El grado de resistencia que determinan se correlaciona con su concentración, afinidad por los diferentes betalactámicos y propiedades hidrolíticas. La producción de betalactamasas puede ser constitutiva (se producen siempre) o inducible (sólo en presencia de un betalactámico). En este sentido, no todos los betalactámicos tienen el mismo poder de inducción, pudiendo ser desde poco a altamente inductores. En los microorganismos

gramnegativos, las betalactamasas plasmídicas son constitutivas y su grado de producción está en relación con el número de copias del plásmido, mientras que en los estafilococos suelen ser inducibles. Las betalactamasas cromosómicas, que son producidas fundamentalmente por bacterias gramnegativas, pueden ser constitutivas o inducibles.

4.- Expresión de bombas de eliminación activa.- Son bombas de flujo que bombean al antimicrobiano al exterior. El mecanismo de resistencia más frecuente es la producción de betalactamasas tanto de codificación cromosómica como plasmídica. Este problema, en un principio, fue solventado clínicamente por la introducción de nuevos betalactámicos con cadenas laterales, que protegen el anillo betalactámico: cefamicinas, cefalosporinas de tercera generación y monobactams por la utilización de combinaciones de los betalactámicos existentes, con los nuevos inhibidores de betalactamasas. Pero las bacterias, rápidamente adquirieron resistencia a estos antibióticos, por los siguientes mecanismos:

- Algunas especies por hiperproducción de enzimas, cefalosporinasas inducibles de clase C, que además, pueden dar lugar a mutantes con represión estable de su síntesis.
- Hiperproducción de betalactamasas clásicas
- Aparición de nuevas betalactamasas, codificadas por plásmidos, mutantes de las tipo TEM y SHV, ahora capaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera y cuarta generación: BLEE
- Producción de cefamicinasas mediada por plásmidos.
- Producción de betalactamasas resistentes a la acción de los inhibidores: IRT

El mecanismo de resistencia a los inhibidores de betalactamasas y sus combinaciones comerciales (amoxicilina-clavulánico, ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulánico, cefoperazona-sulbactam y piperacilina-tazobactam) puede ser debido a diferentes mecanismos, como son la producción de betalactamasas cromosómicas como en el caso de AmpC de *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella* y *Pseudomonas*

aeruginosa o metalo betalactamasas de *Stenotrophomonas maltophilia* que son resistentes a la acción de los inhibidores. En otros casos, la hiperproducción de betalactamasas, como por ejemplo, AmpC en *E. coli* o SHV-1 en *K. pneumoniae* puede reducir la acción de los inhibidores. La hiperproducción de betalactamasas TEM-1 y SHV-1 puede producir también una disminución de la sensibilidad a la acción de los inhibidores. Por último, la presencia simultánea de BLEE y betalactamasas de amplio espectro reduce la susceptibilidad frente a los inhibidores.¹³

2.6.- MÉTODOS PARA EL DIAGNÓSTICO

2.6.1- CULTIVO

Se procede de la siguiente manera:

1.- Inoculación de los medios (Agar Sangre, Mc Conkey, E.M.B. Agar).- La orina debe ser previamente homogenizada (moviéndola con suavidad para evitar la formación de espuma), empleando pipetas automáticas de 5-10 ul con punta esteril. Se realiza el inoculo superficie del agar, haciendo una estría a través, del centro y, se disemina hasta cubrir toda la superficie. Deben ser incubados a 35°C en atmósfera aeróbica antes de ser interpretados en 18-24 horas, la lectura de los cultivos y realizar el recuento de colonias, para ello debe multiplicarse el número de colonias, por el factor de dilución empleado, según se indica en la tabla 2.

Volumen de la pipeta empleado en la siembra	Recuento de colonias
10 ul	1 colonia = 10^2 ufc/mL (10^4 ufc/L)

Tabla : 2 (Volumen usado para urocultivo)

2.- Criterios para interpretación de resultados.- Los criterios clásicos de interpretación descritos por Kass en los que se consideran significativos recuentos de $\geq 10^5$ ufc/mL pueden ser aplicados a la mayoría de las muestras en las que se solicita el

cultivo. Sin embargo, en determinadas circunstancias se admite la existencia de IU (infecciones urinarias) con recuentos muy inferiores como son:

- En orinas obtenidas por punción suprapúbica o que proceden del riñón, cualquier recuento es indicativo de infección.
- En mujeres jóvenes, con síndrome miccional y leucocituria, se considera significativo el hallazgo de $\geq 10^2$ ufc/mL.
- En varones, en los que la obtención de orina es menos susceptible de contaminarse, son significativos recuentos de $\geq 10^3$ ufc/mL.
- En orinas obtenidas por sondaje vesical, se consideran significativos recuentos $\geq 10^3$ ufc/mL de cualquier microorganismo en cultivo puro.

En situaciones diferentes a las anteriormente descritas, un recuento $\leq 10^4$ ufc/mL se considera como no significativo. Recuentos bajos ($\leq 10^4$ ufc/mL) de microorganismos normalmente encontrados en la piel o genitales externos o internos se consideran contaminantes.³

2.6.2.- MÉTODO MICROSCAN

Sirve para identificar (ID) de forma rápida y prueba de sensibilidad a antibióticos (AST) en bacterias de importancia clínica.

Proporciona resultados rápidos, para la mayoría de las bacterias aeróbica gram-positivas así como para la mayoría de las bacterias aeróbicas y anaeróbicas facultativas gram-negativas de origen humano.²⁶

2.6.2.1.- Fundamentos Técnicos

- En ID, muchas de las pruebas empleadas en los paneles de MicroScan son modificaciones de los métodos clásicos, bioquímicos convencionales.
- Incluyen pruebas para la fermentación, oxidación, degradación e hidrólisis de diversos sustratos.

- Además, se utiliza sustratos cromógenos y fluorogénicos, así como sustratos con fuentes de carbono únicas, para la identificación de los organismos.

2.6.2.2.- Identificación Bacteriana (ID)

- Producción de ácido se indica por un cambio en el indicador rojo fenol, si la bacteriana utiliza carbohidratos como sustrato.
- Los sustratos cromogénicos producen un color amarillo por la hidrólisis enzimática.
- Los organismos que utilizan una fuente específica de carbono reducen el indicador basado en resazurina.
- Existen otros tests que detectan la capacidad del organismo para hidrolizar, degradar, reducir o utilizar de otro modo un sustrato.

2.6.2.3.- Fundamentos Técnicos AST

- Es una versión miniaturizada modificada de la técnica de dilución doble de microdilución en caldo.
- Los test de sensibilidad se realizan mediante la determinación del crecimiento bacteriano en presencia de diversas concentraciones de antibiótico, analizando con la ayuda del indicador AST.
- El método AST es un tests de microdilución, que utiliza caldo de cultivo.

2.6.2.4.- Susceptibilidad AST

- Utiliza un indicador redox, para detectar el crecimiento del organismo en presencia de un antibiótico.
- Se realizan mediciones continuas de los cambios de indicador, así como la turbidez bacteriana.
- Cada configuración del panel para AST contiene diversos antibióticos con un amplio rango de concentraciones de doble dilución 1:2.

- Se utiliza la identificación del organismo para, interpretar los valores CIM de cada antibiótico.

2.6.2.5.- Paneles

- Está compuesto de reactivos liofilizados.
- Está compuesto por un combinado en un lado para ID con sustrato liofilizados para la ID bacteriano y una lado para AST con concentraciones variables de antibióticos.
- Contiene controles interno de crecimiento y controles presencia indicador redox (AST).
- Utiliza indicadores colorimétricos optimizados para AST.
- Utiliza indicadores colorimétricos y fluorométricos para ID.
- Utiliza caldo AST con ajuste de cationes (ejm Ca⁺⁺ y Mg ⁺⁺) para optimizar el rendimiento de los análisis de sensibilidad.

2.6.2.6.- Inoculación Paneles

- Se inoculan con una densidad equivalente al patrón 0.5 de McFarland (0.5 y 0.6 es aceptable).
- Inoculados, los paneles se colocan en el instrumento y se incuban a una temperatura constante de 30⁰C.
- El instrumento analiza los paneles cada 20 minutos hasta un máximo de 16 horas en caso necesario.
- No es posible realizar una lectura manual

2.6.2.7.- AST: MIC Verdadera

- Detección del verdadero CIM está basado en al menos 3 dobles consecutivas concentraciones del antibiograma.

- No hay extrapolación de la curva de crecimiento. El valor que da para interpretación.
- Turbidimetría, como resultado de la división celular.
- Cambio colorimétrico del indicador Redox, como resultado del metabolismo.³⁰

2.6.3.- PRUEBA CONFIRMATORIA FENOTÍPICA PARA *ESCHERICHIA COLI* BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO

El National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) ha elaborado recomendaciones para la detección de *E. coli* y *Klebsiella* productoras de BLEE según lo indicado en la tabla 4. Las potenciales productoras de BLEE son analizadas tanto con cefotaxima y ceftazidima, solas en combinación con ácido clavulánico. Si el aislamiento produce una BLEE, el ácido clavulánico inhibirá la actividad de la enzima y restaurará la actividad de la cefotaxima o la ceftazidima.⁶ La interpretación: Un incremento ≥ 5 mm en el diámetro del halo, para cefotaxima o ceftazidima cuando se prueban en combinación con ácido clavulánico, comparado con el diámetro del halo cuando se prueba sin ácido clavulánico, confirma la producción de BLEE.⁷

Antimicrobiano	Contenido del disco
Cefotaxima	30 μ g
Cefotaxima	30 μ g + ácido clavulánico 10 μ g
Ceftazidima	30 μ g
Ceftazidima	30 μ g + ácido clavulánico 10 μ g

Tabla 4. (Recomendaciones del NCCLS para detectar BLEE en *E. coli* y *Klebsiella*).

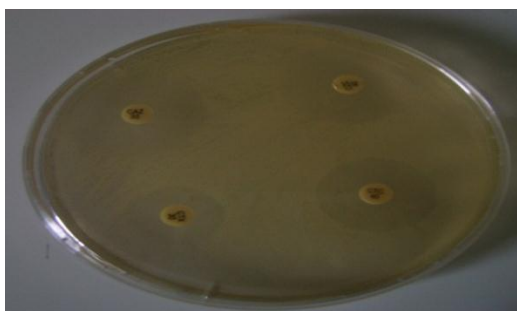


Figura 5: (Ejm. Prueba confirmatoria positiva de difusión por disco para producción de BLEE).

2.7. -ESTUDIOS REALIZADOS

2.7.1.- MADRID-ESPAÑA

2.7.1.1.- Escherichia coli productores de BLEE aislados de urocultivo: implicaciones en el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria.

En el laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico San Carlos se aislaron un total de 5.053 *E. coli* procedentes de muestras de orina, recibidas durante el año 2005.

Los aislamientos clínicos fueron identificados, usando los paneles del sistema Wider (Soria Melguizo, S.A. Madrid); se revisaron los 5053 antibiogramas de *E. coli* realizados con este sistema y se seleccionaron los aislados con concentración mínima inhibitoria (CMI) igual o mayor a 2 g/ml para cefotaxima, ceftazidima y/o cefepima en los que “el experto” del sistema indicaba “posible productora de BLEA (BLEE)”. Se seleccionaron 198 cepas con estas características, lo que supone una prevalencia del 3,9%. A estas 198 cepas se les realizaron pruebas fenotípicas de confirmación (test de sinergia de doble disco y prueba confirmatoria para BLEE del CLSI) confirmándose la producción de BLEE en 189 cepas lo que supone una prevalencia del 3,7%. Se eliminaron las 9 cepas que dieron ambas pruebas confirmatorias negativas.¹³

2.7.2.- SEVILLA-ESPAÑA

2.7.2.1.- Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicentrico (proyecto GEIH-BLEE 2006)

Se recogieron 1021 cepas de *E. coli* y 162 cepas de *K. pneumoniae*. Se aislaron las cepas de *E. coli* productora de BLEE en 44 hospitales participantes y cepas de *K. pneumoniae* productora de BLEE en 34 hospitales. El porcentaje de producción de BLEE entre las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* fue del 4,04% (rango de 0,4 a 20,3) y del 5,04% (rango de 0-30), respectivamente. Entre los casos de *E. coli* productora de BLEE, la adquisición se consideró como comunitaria estricta en el 32%, se consideró relacionada con los cuidados sanitarios en el 37%, y se consideró nosocomial en el 29%. En los casos de *K. pneumoniae* productora de BLEE, la adquisición se consideró como comunitaria estricta en el 10%, se consideró relacionada con los cuidados sanitarios en el 18% y se consideró nosocomial en el 68% ($p < 0,001$). Las muestras más frecuentes fueron orinas (el 77% *E. coli* y el 48,2% *K pneumoniae*) y exudado de herida (el 8,6% *E. coli* y el 14% *K pneumoniae*)⁵

2.7.3.- SEVILLA-ESPAÑA

2.8.3.1.- Epidemiología y Características Clínicas de las Infecciones Causadas por Escherichia coli Productoras de Betalactamasa de Expectro Extendido en Pacientes no Hospitalizados.

El estudio se realizó en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen Macarena en Sevilla, España, durante el período de estudio (enero de 2001, hasta mayo 2002).

La población base del estudio consistió en pacientes ambulatorios de nuestra área de la que había sido una muestra clínica enviada a nuestro laboratorio para su cultivo y en los

que había sospecha de infección adquirida en la comunidad. La muestra se podría haber obtenido en un consultorio de atención primaria, consultas externas, o el servicio de urgencias. Al paciente se definió como una persona que no había sido admitido en un hospital durante el mes anterior y del que una cepa BLEE había sido aislada de una muestra clínica. Para los pacientes con infecciones recurrentes, sólo se aísla de los primeros episodios, éstos fueron incluidos. Los casos de pacientes que fueron reclutados mediante la recopilación de datos epidemiológicos, para todos los pacientes infectados con BLEE, durante el período de estudio, las cepas BLEE fueron aisladas en 124 pacientes. Setenta y cinco pacientes habían sido ingresados, durante 48 horas o más, las muestras que se ha obtenido fueron excluidas. Ningún paciente tuvo que ser excluido debido a la falta de datos. Las cepas BLEE fueron aisladas de los cultivos de orina de 45 pacientes y cultivos de sangre de 6 pacientes. Las cepas BLEE fue de 14 y 15,1% de los *E. coli* aisladas de los cultivos de orina y de sangre, de pacientes ambulatorios, respectivamente.

La edad comprendida de los pacientes fue de 70 años (rango de edad de 15 a 92 años). Cincuenta y siete por ciento de los casos de pacientes eran mujeres. Diez (21%) casos de pacientes se encontraban en el servicio de urgencias del hospital cuando la muestra se obtuvo, 7 (14%) estaban siendo atendidos en el ambulatorio, y 32 (65%) estaban en un servicio de atención primaria, veintisiete pacientes (55%) habían sido admitidos en un hospital durante el año anterior, sólo cinco pacientes (10%) eran residentes de hogares de ancianos (todos ellos también habían sido hospitalizados durante el año anterior).³²

2.7.4.- MÉXICO

2.7.4.1. Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae comunitarias y hospitalarias productoras de β -lactamasas en hospitales de Hermosillo, Sonora.

Se estudiaron 1412 aislamientos de los cuales 1 184 (83.9%) fueron *E. coli* y 228 (16.1%) *K. pneumoniae*; de los anteriores, 239 (44.7%) y 102 (20.2%) correspondieron

con aislamientos hospitalarios respectivamente. El porcentaje acumulado se observó una mayor prevalencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE hospitalarios (31.8 y 35.3%) que comunitarios (14.4 y 0.0%) ($p<0.005$), con excepción de los aislamientos de *E. coli* en el HSJH. Los productores de BLEE fueron aislados con mayor prevalencia de infecciones urinarias comunitarias (0.0-64.9%) y hospitalarias (0.0-50.0%), seguido de sangre (0.0-26.5%), piel y tejido blando (8.2-17.2%), éstas últimas de origen hospitalario. Los productores de BLEE fueron comúnmente sensibles a los carbapenémicos (94.0-100%) y amikacina (45.0-62.0%). Para *E. coli* resalta la sensibilidad a nitrofurantoína (83.0%) en el CMIC e HIES (86.0%) y para *K. pneumoniae* (HIES) la sensibilidad a quinolonas (91.0-94.0%) y trimetoprim/sulfametoxazol (91.0%).²⁵

Cuadro II
DISTRIBUCIÓN DE LOS AISLAMIENTOS PRODUCTORES DE BLEE POR ORIGEN Y SITIO DE INFECCIÓN.
HERMOSILLO, SONORA, MÉXICO, 2008-2009

Origen del aislamiento	Tejido o tracto	CMIC	HIES		HSJH	p
		Ec n=134	Ec n=29	Kp n=34	Ec n=49	
Hospitalario n (%)	Vías urinarias	16 (11.9)	13 (44.8)	17 (50.0)	0 (0.0)	<0.005
	Piel y tejido blando	20 (14.9)	5 (17.2)	3 (8.8)	4 (8.2)	0.48
	Sangre	4 (3.0)	5 (17.2)	9 (26.5)	0 (0.0)	0.001
	TG,TGI y Otros*	2 (1.5)	0 (0.0)	5 (14.7)	7 (14.3)	<0.001
Comunitario n (%)	Vías urinarias	87 (64.9)	3 (10.3)	0 (0.0)	38 (77.6)	<0.001
	TG,TGI	5 (3.7)	3 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.056

* Se incluyen sistema nervioso central, tracto respiratorio superior e inferior y líquidos diversos.

CMIC: Centro Médico Dr. Ignacio Chávez del ISSSTESON

HIES: Hospital Infantil del Estado de Sonora

HSJH: Hospital San José de Hermosillo

Ec: *Escherichia coli*

Kp: *Klebsiella pneumoniae*

TG: Tracto genital

TGI: Tracto gastrointestinal

2.7.5.- CUBA

2.7.5.1.- Aislamiento de Cepas *Escherichia coli* Productoras de Enzimas Betalactamasas de Espectro Extendido en Pacientes Hospitalizados en el HDCQ Dr. Salvador Allende en el periodo 2005-2006

El estudio realizado a 105 cepas de *E coli* aisladas de pacientes hospitalizados en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico Dr. Salvador Allende, en el periodo 2005-2006, se detectó la producción de enzimas betalactamasas de espectro extendido en 36 cepas lo que arrojó un 34,2% de prevalencia de cepas productoras de BLEE, el mayor número de cepas de *E coli*, con presencia de la enzima betalactamasa, procedieron de exudados purulentos de pacientes, en su gran mayoría, con heridas quirúrgicas infectadas y de estadio prolongado, que habían sido sometidos a tratamientos antimicrobianos anteriormente, representando el 33,33%. La mayoría de los aislamientos de *E coli* BLEE provenían de muestras de exudados purulentos, orinas y secreciones del tracto respiratorio superior. La resistencia a aminoglucósidos estuvo implicada. Proponiéndose como opción terapéutica el imipenem o el meropenem y como opción terapéutica adicional el tratamiento con ciprofloxacina.¹

2.7.6. TAIWAN

2.7.6.1. Impacto de la Betalactamasa de Espectro Extendido Producida por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en la Comunidad, en Infecciones del Tracto Urinario.

Lugar del Estudio: División de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical, Departamento de Medicina Interna, Hospital General de la Defensa Nacional Medica Taiwan.

Propósito: El número de infecciones en la comunidad, del tracto urinario (ITU), causada por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* es cada vez mayor. Sin embargo,

el impacto de *E. coli* productora Betalactamasa de Espectro Extendido (BLEE) y *K. pneumoniae* (BLEE) en los resultados de infecciones urinarias (IU), es desconocida.

Objetivo: Fue analizar retrospectivamente el impacto de BLEE en las infecciones urinarias en la comunidad.

Métodos: De los 58 pacientes incluidos, 12 sufrían de BLEE aparición de la comunidad IU. Los pacientes se clasificaron en BLEE (n = 12) y no de BLEE (n = 46) grupo. El diagnóstico se basa en los hallazgos de la bacteriemia concurrente y bacteriuria causada por el mismo patógeno en la admisión.

Resultados: El grupo de BLEE había sufrido el mayor número de pacientes varones (66,7% vs 23,9%, p = 0,005), sondas urinarias (41,7% vs 6,5%, p = 0,002). Los pacientes ingresados en las instalaciones de cuidado de la salud (50,0% vs 8,7%, p = 0,001), y los pacientes con mayor Fisiología aguda y, crónica de Evaluación de Salud II, resultados ($23,3 \pm 7,1$ vs $15,9 \pm 6,3$, p = 0,001) y, los ingresos unidad de cuidados intensivos (41,7% vs 4,4%, p = 0,003) que el grupo de no-BLEE. Análisis de regresión logística múltiple reveló que el sexo masculino (OR = 9,2, IC 95%, con un intervalo de confianza = 1,7 a 50,6) y la institución sanitaria de residencia (OR = 15,5, IC 95% = 2,4 a 98,9) fueron factores de riesgo independientes, para las infecciones por productores BLEE entre las infecciones urinarias y bacteriemia. Aunque la tasa de mortalidad de ambos grupos fue similar (8,3% vs 4,4%, p = 0,403), el grupo de BLEE había estancias hospitalarias más prolongadas ($16,3 \pm 9,3$ días vs $7,9 \pm 5,2$ días, p = 0,010) y mayores costos de los antibióticos ($615,1 \pm 423,5$ vs $252,8 \pm$ USD 269,2 USD, p = 0,014).⁴⁰

2.7.7.- SUIZA

2.7.7.1.- Betalactamasa de Espectro Extendido Producidos por Patógenos Gram-negativos Adquirida en la Comunidad en Infecciones del Tracto Urinario: un Problema Cada Vez Mayor de la Terapia Antimicrobiana.

Estudio de β -lactamasas espectro extendido (BLEE), son un problema cada vez mayor, en el tratamiento de infecciones del tracto urinario (ITU), en la comunidad.

Objetivo: Fue investigar las características de los pacientes con infecciones urinarias, debido a *Escherichia coli* productoras de BLEE y, para evaluar los factores de riesgo de BLEE en cepas, adquiridas en la comunidad.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de 1 de febrero del 2007, hasta 31 diciembre del 2009, en un hospital de tercer nivel en Suiza. Al comparar los pacientes con adquirida en la comunidad frente a las infecciones urinarias asociadas a la salud debido a *E. coli* productores de BLEE. Además, se determinó la susceptibilidad antimicrobiana de estas cepas.

Resultados: Un total de 123 pacientes fueron estudiados, de los cuales 79 (64%) habían adquirido en la comunidad y 44 (36%) tuvieron infecciones urinarias, asociadas a la salud. Las adquiridas en la comunidad, fueron asociadas con infecciones urinarias no complicadas agudas 6,62, intervalo de confianza del 95% [IC]: 1,83 a 36,5, $p < 0,001$). Los factores de riesgo fueron la IU recurrente (OR 3.04, IC 95% 1.14-9.14, $p = 0,022$) y el sexo femenino (OR 2.46, IC 95% 1.01-6.08). Adquirida en la comunidad se aisló *E. coli* BLEE urinaria, mostraron altas tasas de resistencia a la mayoría de los agentes antimicrobianos, utilizados actualmente por vía oral, incluyendo antibióticos lactámicos β -(amoxicilina-ácido clavulánico, el 69,6% de resistencia), quinolonas (ciprofloxacina, la resistencia de 84,8%; norfloxacina, el 83,9% de resistencia), y trimetoprim-sulfametoxazol (75,9% de resistencia), a excepción de nitrofurantoína (15% de resistencia) y la fosfomicina (0% de resistencia).²⁰

2.7.8. COLOMBIA

2.7.8.1. Resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* con beta-lactamasas de espectroextendido en un hospital de la Orinoquia colombiana.

Objetivo. Analizar la resistencia de *Escherichia coli* a los antibióticos de acuerdo con la presencia de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Materiales y métodos. Estudio descriptivo y de corte transversal, en el Hospital Departamental de Villavicencio, centro de atención de mediana y alta complejidad. La población de estudio fueron los pacientes con cultivos positivos para *E. coli*. La variable de estudio fue la resistencia a ceftazidima, cefotaxima y clavulanato. Se confirmó la presencia de BLEE y la resistencia a otros antibióticos.

Resultados. Se tamizaron 29.451 estudios de microbiología, de los cuales 26,7 % fueron positivos. Se identificaron 77,6 % como Gram negativos y 2.551 (41,8 %) como *E. coli*. De los cultivos, 65,1 % se obtuvieron de orina; 9,5 % fueron resistentes a ceftazidima y 8,7 % a cefotaxime. En los aislamientos de orina, la resistencia de *E. coli* a ceftazidima fue de 6,5 %, mientras que, en aspirados traqueales, fue de 35,0 % (OR=7,98; $p<0,05$). Se hicieron 315 pruebas confirmatorias para BLEE con equipo Vitek® y 506 con AutoScan®. La mayor cantidad de muestras se obtuvieron de la consulta externa (34,0 %) y, aunque allí se encontró un número significativo de BLEE (6,9 %), hubo mayor resistencia en la unidad neonatal (16,9 %). La resistencia a ampicilina, cefalotina, ciprofloxacina, gentamicina y trimetoprim-sulfametoxazol, fue alta. El 7,1 % de las pruebas confirmatorias con clavulanato fueron positivas para BLEE.

Conclusiones. El estudio demostró una frecuencia de 7,1 % de BLEE en esta institución. Hubo servicios con mayor riesgo, como el de neonatos, aunque el fenómeno no se limitaba al ambiente hospitalario. También, se encontró un pequeño porcentaje que fue resistente a carbapenem.²⁹

DEFINICIÓN DE PALABRAS CLAVE

INFECCIÓN.- Acción y efecto de infectar o infectarse. Este concepto clínico se refiere a la **colonización de un organismo por parte de especies exteriores**. Dichas especies colonizadoras resultan perjudiciales, para el funcionamiento normal del organismo huésped.

VÍAS URINARIAS.- Aparato que toma los desechos de la sangre y los saca del cuerpo, en forma de orina. Este aparato comprende los riñones, los uréteres, la vejiga urinaria y la uretra.

ESCHERICHIA COLI.- La *Escherichia coli* (E-coli) es una bacteria que en su hábitat natural vive en los intestinos de la mayor parte de mamíferos sanos y en el agua estancada. Es el principal organismo anaerobio facultativo del sistema digestivo.

CULTIVO.- Acción y efecto de cultivar. Método de obtención de microorganismos, células o tejidos mediante siembras controladas en medios adecuados.

BETALACTAMASA DE ESPECTRO EXTENDIDO.- Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos que derivan de enzimas tipo TEM y SHV principalmente. Se localizan en plásmidos y son transferibles de cepa a cepa entre especies bacterianas.

3.- MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.- MATERIALES

3.1.1.- LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio se realizó en el Laboratorio de Microbiología del Hospital, José Carrasco Arteaga del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social de Cuenca. Es una entidad pública.

3.1.2.- PERIODO DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación se realizó en aquellos pacientes que acudieron al Laboratorio de Microbiología, en el periodo de Septiembre del 2012 a Enero del 2013.

3.1.3.- RECURSOS EMPLEADOS

3.1.3.1.- Talento Humano

- ✓ La investigadora
- ✓ Tutor

3.1.3.2.- Recursos Físicos

- ✓ Computador Pentium II
- ✓ Impresora LX-300
- ✓ Encuesta
- ✓ Hojas de papel bond
- ✓ Cinta de Impresora
- ✓ Bolígrafos
- ✓ Tubos
- ✓ Mascarilla
- ✓ Guantes

- ✓ Mandil
- ✓ Cajas Petri
- ✓ Medios de Cultivos: Agar Mc Conkey, E.M.B. Agar, Agar Sangre y Agar Mueller Hinton
- ✓ Puntas de 10 ul
- ✓ Pipeta automática
- ✓ Asa bacteriológica
- ✓ Aguja bacteriológica
- ✓ Estufa
- ✓ Autoclave
- ✓ MicroScan
- ✓ Paneles de Identificación
- ✓ Paneles de pruebas de sensibilidad de antibióticos
- ✓ Agua destilada
- ✓ Matraz
- ✓ Probeta
- ✓ Tubos de eppendorf
- ✓ Aplicadores de algodón
- ✓ Espectrofotómetro
- ✓ Suero fisiológico
- ✓ Mechero
- ✓ Fosforera
- ✓ Antibióticos
- ✓ Regla
- ✓ Tabla de estandarización para medir los halos de inhibición
- ✓ Refrigeradora

3.1.4.- UNIVERSO

El universo estuvo constituido por 605 pacientes con infecciones en vías urinarias.

3.1.5.- MUESTRA

Fueron los pacientes con infecciones de vías urinarias producidos por *E. coli* con un total de 455 muestras.

3.2.- MÉTODOS

3.2.1.- TIPO DE INVESTIGACIÓN

Descriptivo, que se lo realizó en base de un análisis microbiológico y encuestas para elaborar los datos necesarios de la investigación.

3.2.2.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

El diseño de la investigación fue no experimental.

- El paciente objeto de nuestro estudio acudió al laboratorio de forma voluntaria
- Se le dio un código de barras (identificación)
- Se le pidió que sea la primera orina de la mañana, chorro medio, previo aseo de genitales.
- Los datos del paciente ya están en la historia clínica como: edad, sexo, residencia y número telefónico.
- La muestra se procedió a realizar el urocultivo en los medios de Agar MacConkey o E.M.B agar, Agar Sangre a 35 °C en una estufa.
- Luego de 24 horas se observó si hay crecimiento.
- Se realizó el aislamiento de las colonias.
- Se procedió a realizar la determinación de *E. coli* (BLEE) mediante dos técnicas: semiautomatizada de MicroScan y prueba confirmatoria (Kirby y Bauer) con la diferenciación entre las cefalosporinas combinadas con ácido clavulánico con cefalosporinas solas.

- Se inocularon con una densidad equivalente al patrón 0.5 de McFarland en el MicroScan.
- Luego se procedió hacer la lectura.
- Se realizó la inoculación de *E. coli* en Agar Mueller Hinton colocando los antibióticos ceftazidime, cefotaxime solos y en combinación: ceftazidime + ac. Clavulánico, cefotaxime + ac. Clavulánico, una diferencia ≥ 5 mm entre los diámetros de las cefalosporinas combinadas con las cefalosporinas solas, nos indicó la presencia de *E. coli* con enzimas betalactamasas de espectro extendido (BLEE).
- Una vez realizadas las determinaciones, se anotó los resultados.

4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cuadro # 1

Distribución de la bacteria más frecuente en infecciones de vías urinarias

BACTERIAS	<i>E. COLI</i>	OTRAS BACTERIAS	TOTAL
FRECUENCIA	455	150	605
%	75,21	24,79	100

Análisis y discusión:

De un total de 605 pacientes con infecciones de vías urinarias, el 75,21% tuvieron *E. coli* y 24,79 % otras bacterias; en una publicación realizada por García, O. se indica que a nivel mundial la frecuencia de *E. coli* se encuentra en el 80%.¹⁰ Calcedo, P. en Colombia encuentra una frecuencia de *E. coli* en el 65,35%.²

En investigación similar realizada en la Universidad Nacional de Quito, Casella, J. determinó la frecuencia de *E. coli* en el 95%;⁴ Quito por Villalba, X. la frecuencia de *E. coli* es del 90%;³⁹ en la Universidad Técnica de Ambato Lescano, F. reporta una frecuencia del 73,21%;¹⁸ en la Escuela Superior Politécnica del Chimborazo Santana, L. encuentra una frecuencia del 73%;³⁵ en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca Tixi, J. reporta una frecuencia del 63%.³⁷

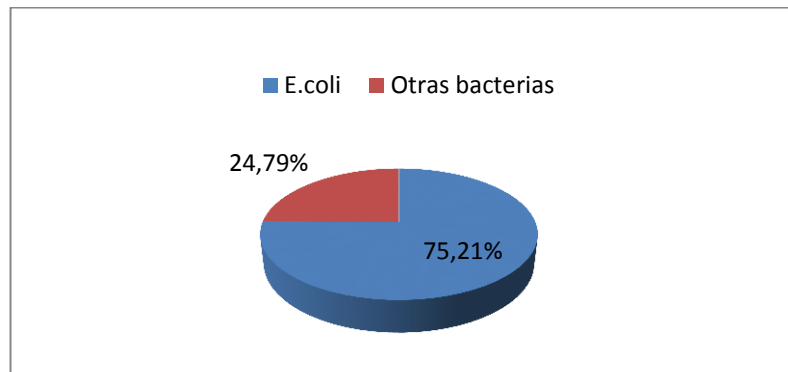


Gráfico # 1: Distribución de la bacteria más frecuente en infecciones de vías Urinarias.

Cuadro # 2

Distribución de *E. coli* productora de BLEE y no productora

E. COLI	PRODUCTORA BLEE	NO PRODUCTORA BLEE	TOTAL
FRECUENCIA	75	380	455
%	16,50	83,50	100

Análisis y discusión:

El 16,50% de los pacientes con infección de vías urinarias tienen *E. coli* productoras de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) y el 83,50 % de las infecciones con *E. coli* no son productoras de β -lactamasa de Espectro Extendido.

El 16,50% de *E. coli* productora de BLEE resulta ser similar en relación a otro realizado en el Laboratorio de Microbiología de Carpermor México por Sierra, F. con una frecuencia de 13%;³⁶ México Navarro, M. encontró una frecuencia de 31,8%, encontrando una frecuencia de 14,4% en la comunidad, realizado en los hospitales de Hermosillo, Sonora;²⁵ México Pavón, S. en la Facultad de Química, Universidad

Autónoma reporta el 33,33% siendo más alto;²⁴ Colombia Morales, G. en centros hospitalarios encuentra un porcentaje de 12,3% de enterobacterias productoras de BLEE donde 55,6% corresponde a *E. coli* en orina;²¹ en el Hospital Departamental de Villavicencio de la Ciudad de Valledupar Colombia Pérez, N. encuentra una frecuencia de 7,1%;²⁹ en Hospitales Españoles Díaz, M. encuentra una frecuencia de 4,04%;⁵ en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico San Carlos España Hernández, E. reporta una frecuencia 3,9%;¹³ en el Hospital Dr. Salvador Allende en Cuba, Bermúdez, M. pública el 33,56%.¹ Ecuador Metter, S, indica el 27% en infecciones de diferentes muestras.¹⁹

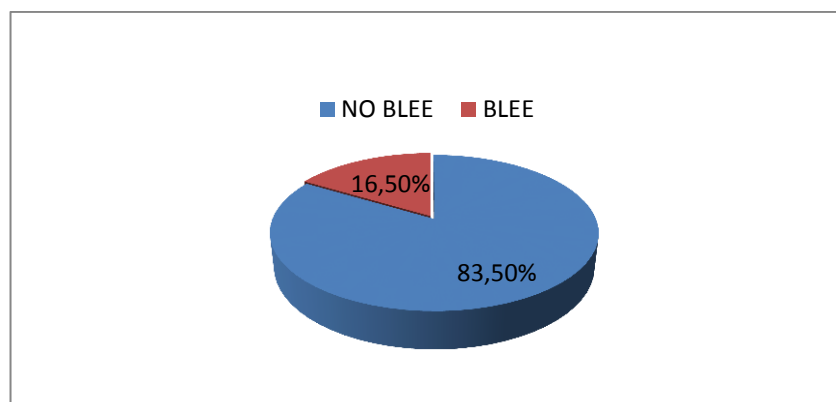


Gráfico N. 2: Distribución de *E. coli* productora de BLEE y no productoras de BLEE.

Cuadro # 3

Distribución de *E. coli* productoras de BLEE, según la edad

EDAD	0-20	21-40	41-60	61-80	81-100	TOTAL
FRECUENCIA	8	17	19	23	8	75
%	9,52	15,32	14,84	23,47	23,53	
TOTAL	84	111	128	98	34	455

Análisis y Discusión:

Los grupos etarios con mayor frecuencia de *E. coli* productora de BLEE, son de 61-80 y de 81-100 años con una frecuencia de 23,47% y 23,53% respectivamente, mientras que el grupo etario de 0-20 años con una frecuencia de 9,52%.

El grupo etario con porcentaje más alto de productores de BLEE está de 81-100 años con 23,53%. En el Laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico San Carlos, Hernández, E. obtuvo resultados similares en un grupo etario de 80-90 años;¹³ en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen Macarena en España, sin embargo Rodríguez, J. encuentra mayor porcentaje en un grupo etario de 70 años;³² en Hospitales Españoles Díaz, M. encontró una frecuencia de 66,2% en un grupo etario mayor a 60 años;⁵ en el Hospital de Macarena España Rodríguez, J. en un grupo etario de 60 años encontró una mayor frecuencia;³⁴ en el Hospital en Suiza Meier, S. reportó una frecuencia 52,8% en mayores a 50.²⁰

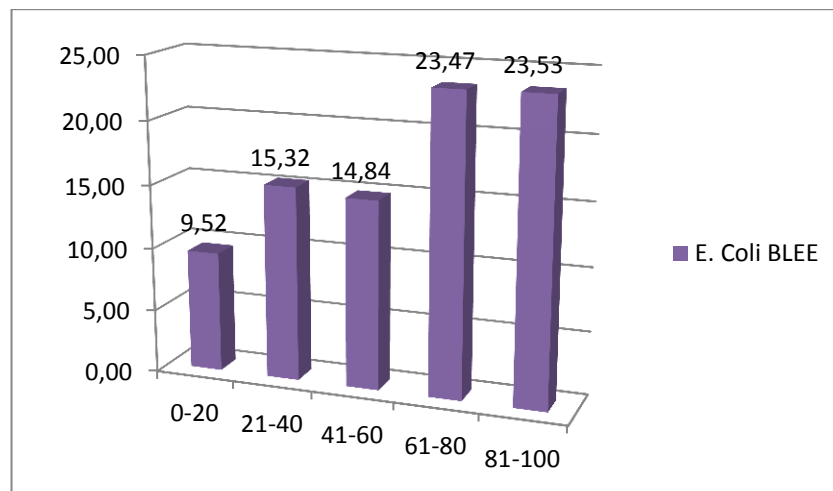


Gráfico # 3: Distribución de *E. coli* productora de BLEE, según la edad

Cuadro # 4

Distribución de *E. coli* productora de BLEE, según el sexo

SEXO	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL
FRECUENCIA	65	10	75
%	15,63	25,64	
TOTAL	416	39	455

Análisis y Discusión:

De los 39 pacientes de sexo masculino con infecciones de vías urinarias por *E. coli* resultaron el 25,64% cepas BLEE, mientras que los 416 pacientes de sexo femenino, con infecciones de vías urinarias con *E. coli* resultaron el 15,63% cepas BLEE.

En el presente estudio, se evidenció un resultado menor, en relación con un estudio realizado en la División de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical, Departamento de Medicina Interna Taiwan Yang, Ys. encontró una frecuencia del 66,7% en el sexo masculino;⁴⁰ no así en el Hospital Universitario Virgen de Macarena España Rodríguez, J. que reportó una frecuencia del 57% en el sexo femenino;³³ en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico San Carlos, Hernández, E. en España encontró una frecuencia del 65% en el sexo femenino;¹³ en el Departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada-España Sorlozano, A. reportó una frecuencia del 67% en el sexo femenino.⁴¹

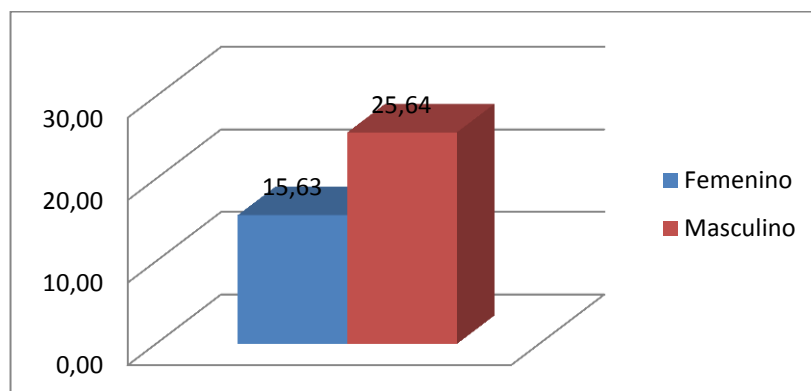


Gráfico # 4: Distribución de *E. coli* productora de BLEE, según el sexo

Cuadro # 5

Distribución de *E. coli* productora de BLEE, según la residencia

RESIDENCIA	URBANA	RURAL	TOTAL
FRECUENCIA	51	24	75
%	14,45	23,53	
TOTAL	353	102	455

Análisis y Discusión:

La *E. coli* productora de BLEE es más frecuente en la zona rural con el 23,53% en relación con la zona Urbana que alcanza el 14,45%.

Se encontró una alta frecuencia en la zona rural, en comparación con la zona urbana, esto puede ser debido a una mala higiene personal, automedicación y tratamientos incompletos; no sé ha encontrado investigaciones similares, en otros países.

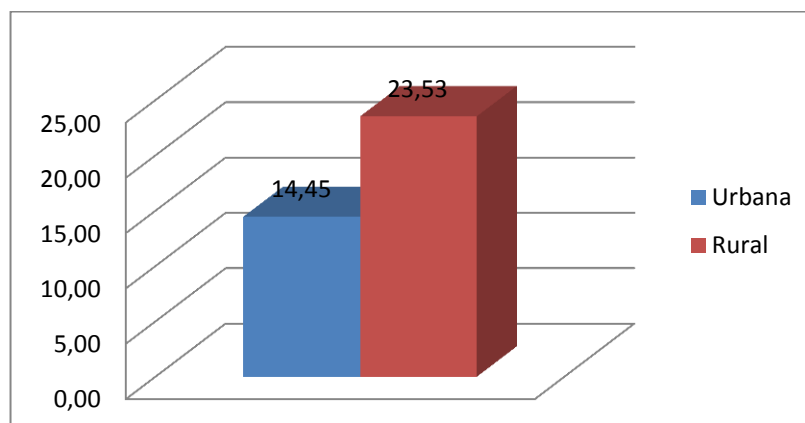


Gráfico # 5: Distribución de *E. coli* productora de BLEE, según la residencia

Cuadro # 6

Distribución de *E. coli* productora de BLEE, según el área de servicio

SERVICIO	Consulta Externa	Emergencia	Hospitalización	Cuidados Intensivos	TOTAL
FRECUENCIA	22	32	20	1	75
%	10,95	16,49	34,48	50,00	
TOTAL	201	194	58	2	455

Análisis y Discusión:

Hay una importante prevalencia de *E. coli* productora de BLEE, en el servicio de hospitalización con un 34,48% de los pacientes; en el servicio de emergencia un 16,49% y en el servicio de consulta externa un 10,95%; si bien es cierto la frecuencia en la Unidad de CI es del 50%, no es un dato concluyente debido a que representa un solo caso.

Comparando con otros estudios, se obtuvo resultados muy similares; en el Laboratorio de Microbiología de Carpermor México por Sierra, F. con una frecuencia de 50% a

nivel hospitalaria;³⁶ en los hospitales de Hermosillo-Sonora México Navarro, M. obtuvo en pacientes hospitalizados un porcentaje de 31,8%; en Hospitales Españoles Díaz, M. encuentra una frecuencia de 29 % en hospitalización;⁵ en el Hospital Universitario Virgen de Macarena España Rodríguez, J. reportó una frecuencia del 38% a nivel nosocomial;³² en el Hospital in Suiza Meier, S. reportó una frecuencia 35,8% en hospitalización;²⁰ en la División de Enfermedades Infecciosas y Medicina Tropical, Departamento de Medicina Interna Taiwan Yang, Ys, reportó una frecuencia del 41,7% en hospitalización;⁴⁰ en centros hospitalarios de Colombia Morales, G. encuentra un porcentaje del 17,1% en hospitalización²¹; en la Universidad Libre Seccional Barranquilla-Colombia Pérez, N. encontró una frecuencia de 34% consulta externa.²⁹

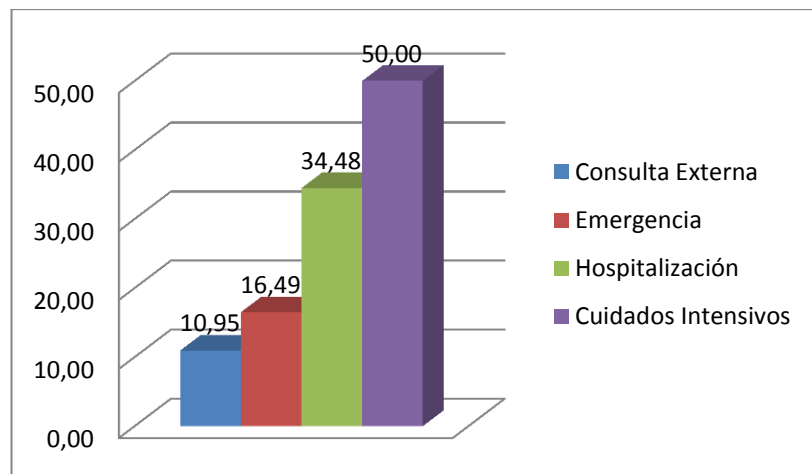


Gráfico # 6: Distribución de *E. coli* productora de BLEE, según el área de servicio.

5.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1.- CONCLUSIONES

Luego de haber realizado la investigación sobre el tema “Frecuencia de *E. coli* Beta Lactamasa de Espectro Extendido (BLEE) en infecciones de vías urinarias, en pacientes que acuden al hospital José Carrasco Arteaga.”, llego a establecer las siguientes conclusiones:

1. En el Laboratorio de microbiología del hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca, se investigó a 605 pacientes con infección de vías urinarias de los cuales el 75,25% son causadas por *E. coli* mediante el cultivo en agar Mc Conkey, E.M.B agar y Agar sangre.
2. Se aisló *E. coli* productora de BLEE, en 75 muestras lo que corresponde al 16,50% mediante el sistema MicroScan y para la confirmación de BLEE, el método de referencia que es la prueba confirmatoria de difusión en agar, estandarizada por la Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI). Esta frecuencia es similar a estudios realizados en diferentes países de América Latina, no así en Europa que se encuentra en menor porcentaje.
3. Se encontró una mayor frecuencia de *E. coli* productora de BLEE en el servicio de Hospitalización (34,48%) en relación a la consulta externa (16,49%) y emergencia (10,95%); a pesar de que la frecuencia en la Unidad de Cuidados Intensivos (CI) es del 50%, no es un resultado concluyente debido a que representa un solo caso.
4. Es notoria la relación que existe entre infección de *E. coli* productora de BLEE con la variable edad; es menos frecuente de 0-20 años (9,52%) que de 61-80 años (23,47%), lo que da a entender que la resistencia bacteriana aumenta conforme aumenta los años de edad.

5. Se encontró que la infección producida por *E. coli* productora de BLEE es más frecuente en pacientes que residen en la zona rural (23,53%) que en la zona urbana (14,45%).
6. La infección por *E. coli* productora de BLEE, es más frecuente en los varones (25,63%) que en las mujeres (15,63%), debido posiblemente a que hubo un mayor número de varones en la área de hospitalización en relación a las otras.

5.2.- RECOMENDACIONES

1. En los planes de estudio, las diferentes áreas de la salud debe profundizar los conocimientos científicos y tecnológicos relacionados con la resistencia bacteriana conociendo que *E. coli* es el agente bacteriano más común en infecciones de vías urinarias y de alta resistencia a los antibióticos β -lactámicos, mediante la producción de las enzimas β -lactamasas de espectro extendido.
2. De igual manera se debe realizar campañas de concientización al personal de salud que labora en las instituciones públicas y privadas sobre las bacterias productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido.
3. Realizar campañas en las diferentes poblaciones del Ecuador; sobre el mal uso de los antibióticos.

6.- BIBLIOGRAFÍA

1.- BERMUDEZ, Maribel. 2006. *Aislamiento de cepas Escherichia coli productoras de enzimas Beta- lactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el HDCQ Dr. Salvador Allende en el periodo 2005-2006*. Soporte electrónico.

<http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EElppkAEpVAsbqtsTM.php>

2.- CALCEDO, Pablo. 2011. *Etiología y Resistencia Bacteriana en Infección de Vías Urinarias en el Hospital Universitario San José de Popayán, Universidad del Cauca, Colombia*. Soporte Electrónico.

<http://www.urologiacolombiana.com/userfiles/file/6%20%20ETIOLOGIA%20Y%20RESISTENCIA%20BACTERIANA.pdf>

3.- CAÑAVATE, Carmen. et al. 2010, *Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario*. Soporte electrónico.

<http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap14a.asp>

4.- CASELLAS, José María et al. 2003. *Actividad in vitro de niveles séricos y urinarios de amoxicilina y amoxicilina-sulbactam sobre 820 cepas de Escherichia coli aisladas de infecciones urinarias bajas extrahospitalarias*. Estudio sudamericano. Revista Chilena de Infectología. p 14. Soporte electrónico.

<http://www.scielo.cl/pdf/rci/v20n1/art02.pdf>

5.- DÍAZ, Miguel A y et al. 2006. *Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006)*. Elsevier. Soporte Electrónico.

http://www.seimc.org/grupos/geih/fuentes/geih_art2009_4.pdf

6.- *Enterobacteriaceae*. p 157, 158, 163. Soporte electrónico.

<http://www.paho.org/spanish/ad/thse/ev/12.pdf>

- 7.- *Escherichia coli*. p 49-50. Soporte electrónico.
<http://www.bvsops.org.uy/pdf/coli.pdf>
- 8.- FARRERAS, Valentí. 2009. *Medicina Interna*. España. Elsevier p 935-937.
- 9.- GARCIA, Coralith y et al. 2012. *Enterobacterias productoras de -lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú*. *Acta méd. peruana*, jul./set, vol.29, no.3, p.163-169. Soporte electrónico.
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S172859172012000300007&script=sci_arttext
- 10.- GARCÍA, O. 2009. *Infecciones de Vías Urinarias*. Monografías.
<http://www.monografias.com/trabajos12/sindme/sindme.shtml#epidemiol>
- 11.- GOBERNADO, M. 2005. *Beta Lactamasa de Espectro Extendido*. p 115.
- 12.- HARRISON. 2009. *Principio de Medicina Interna*. México. McGrawHill p 1820, 1821.
- 13.- HERNÁNDEZ, Elena. 2010. *Escherichia Coli Productoras de BLEE Aislados de Urocultivos: Implicaciones en el Diagnóstico y Tratamiento de la Infección Urinaria*. p 8, 14, 15, 18, 19, 23, 32. Soporte electrónico.
<http://eprints.ucm.es/10442/1/T31499.pdf>
- 14.- Hospital General de México. *Infecciones de Vías Urinarias*. Soporte electrónico
http://www.hospitalgeneral.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/consul_exter/guias_urinarias.pdf
- 15.- KATZUNG, Bertram. 2007. *Farmacología Básica y Clínica*. México. El Manual Moderno. p 751-753, 758.
- 16.- KONEMAN, Elmer. 2008. *Diagnóstico de Microbiología*. Argentina. p 227, 904.

17.- MARIN, Mar. et al. 2003. *Enfermedades Infecciosas*. España. p 44, 46, 47. Soporte electrónico.

http://external.elsevier.es/espacioformacion/eimc/eimc_docs/28v21n01a13042137pdf001.pdf

18.- LESCANO, Fonseca, et al. 2010. *Identificación de Bacterias Asociadas a Infección del Tracto Urinario en Mujeres Embarazadas, Atendidas en la Clínica y Maternidad Latina del Cantón Pillaro*. Universidad Técnica de Ambato. Soporte Electrónico.

<http://repo.uta.edu.ec/bitstream/handle/123456789/2142/Lescano%20Fonseca,%20Patricia%20Jenny.pdf?sequence=1>

19.- MATTAR, Salim. Et al .2006. *Emergencia de la resistencia antibiótica debida a las β -lactamasas de Espectroextendido (BLEE): detección, impacto clínico y epidemiología*. Soporte Electrónico.

<http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v11n1/v11n1a05.pdf>

20.- MEIER, S.et al. 2011. *Extended-spectrum b-lactamase-producing Gram negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy*. Soporte electrónico.

<http://www.springerlink.com/content/5300276556171204/>

21.- MORALES, Gloria I, et al. 2011. *Bacterias aisladas en un Centro Hospitalario β -Lactamasas de Expectro Extendido y betalactamasas Inducibles*. Biociencias. Soporte electrónico.

<http://www.unilibrebaq.edu.co/unilibrebaq/revistas2/index.php/biociencias/article/view/228/202>

22.- MORALES, Ricardo. 2003. Revista chilena. Soporte electrónico.

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020100003

- 23.- MURRAY, Patrick. R. y et al. 2006. *Microbiología Médica*. España. Elsevier. p 323-327.
- 24.- National Kidney and Urologic diseases information. Soporte electrónico.
http://kidney.niddk.nih.gov/spanish/pubs/uti_ez/
- 25.- NAVARRO, Moises. El al. 2011. *Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae comunitarias y hospitalarias productoras de β -lactamasas en hospitales de Hermosillo, Sonora*. Scielo. Soporte Electrónico.
<http://www.scielosp.org/pdf/spm/v53n4/a09v53n4.pdf>
- 26.- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, *Sistemas Comerciales*, Capítulo 7. Soporte Electrónico.
<http://www.paho.org/spanish/ad/thz/ev/07.pdf>
- 27.- PASCUZZO, Carmine. 2008. *Farmacía Básica*. Lima. p 287-289. Soporte electrónico.
http://bibmed.ucla.edu/ve/edocs_bmucla/MaterialDidactico/far
- 28.- PAVÓN, Sergio y et al. 2011 *Presencia de β -lactamasas de espectro extendido en enterobacterias aisladas de casos de infección nosocomial*. Ciencia ergo sum, Vol. 18-2. Soporte electrónico
http://ergosum.uaemex.mx/pdfs/pdf_vol_18_2/9_serpio_pavon.pdf
- 29.- PÉREZ, Norton y et al. 2011. *Resistencia a los antibióticos en Escherichia coli con beta-lactamasas de espectro extendido en un hospital de la Orinoquia colombiana*. Infection. Soporte Electrónico.
http://www.sci.unal.edu.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922011000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 30.- PRAT, Soledad. 2009. *Sistema automatizado para microbiología*. Soporte Electrónico.

http://www.sochinf.cl/sitio/templates/sochinf2008/documentos/presentaciones_microbiologia_cli_2010/03_14_00_Pratt.pdf

31.- REMINTON, J. 2003. *Farmacía*. Panamericana S.A. Argentina. p 1808-1816

32.- RODRÍGUEZ, Jesús y et al. 2004. *Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in Nonhospitalized patients*. American society for. Soporte electrónico.
<http://jcm.asm.org/content/42/3/1089.short>

33.- RODRÍGUEZ, Jesús y et al. 2007. *Impacto de las BLEE en los Tratamientos Empíricos y las Políticas*. Elsevier. Soporte Electrónico.
<http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/28/28v25nSupl.2a13112089pdf001.pdf>

34.- RODRÍGUEZ, J y et al. 2008. *Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli*. Pub Med. Soporte Electrónico.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809817>

35.- SANTANA, Lorena. 2009. *Perfil de Resistencia Bacteriana de Infecciones Urinarias en Pacientes Embarazadas Atendidas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Provincial General Docente Riobamba*. Escuela Superior Politécnica del Chimborazo. Soporte Electrónico.
<http://dspace.epoch.edu.ec/bitstream/123456789/193/1/94T00063.pdf>

36.- SIERRA, Reynerio y et al. 2008. *Evaluación del Instrumento Automatizado Phoenix en la Identificación y Antibiograma de Bacterias de Origen Clínico*. Medigraphic. Soporte Electrónico.
<http://www.artemisaenlinea.org.mx/acervo/pdf/bioquimia/evaluac%20instrum%20Phoenix.pdf>

- 37.- TIXI, Jhovanna N. 2006. *Frecuencia de Infección de Vías Urinarias en Mujeres Embarazadas Provincia del Azuay, Departamento de Ginecoobstetricia del Hospital Vicente Corral Moscoso*. Universidad de Cuenca. p 45
- 38.- VELAZQUEZ. 2005. *Farmacología Básica y Clínica*. España. Médica Panamericana S.A. p 790, 792, 796, 779.
- 39.- VILLALBA., X. 2010. *Prevalencia de Infección en Vías Urinarias*. Hospital Vaca Ortiz Quito Diario EL COMERCIO.
<http://www.elcomercio.com/sociedad/bacteria-coli-comun-pais0497950255.html>
- 40.- YANG, YS y et al. 2010. *Impact of Extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae on the outcome of community-onset bacteremic urinary tract infections*. Elsevier. Soporte electrónico
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21291846>
- 41.- ZORLÓZANO, Antonio. 2004. *Betalactamasas de espectro extendido en nuestro medio: aportes Científicos*. Universidad de Granada. Soporte Electrónico.
<http://hera.ugr.es/tesisugr/16915173.pdf>

7.- ANEXOS

7.1.- ANEXO 1

**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
MAESTRÍA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**

Frecuencia de *E. coli* Beta Lactamasa de Espectro Extendido (BLEE) en infecciones de Vías Urinarias, en pacientes que acuden al Hospital José Carrasco Arteaga, en el periodo de Septiembre-Enero del 2013.

Número _____ Historia Clínica _____ Fecha: D— M— A—

Edad: _____ años Teléfono: _____

Sexo: Femenino _____ Masculino _____

Residencia: Urbana _____ Rural _____

Área: Hospitalización _____ Cuidados intensivos _____
Consulta Externa _____ Emergencia _____

7.2.- ANEXO 2

7.2.1.- AUTOCLAVE



7.3.- ANEXO 3

7.3.1.- ESTUFA



7.4.- ANEXO 4

7.4.1.- MICROSCAN

