

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica Especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

Tesis

Perfil de resistencia antimicrobiana en cepas de E. Coli y Klebsiella pneumoniae obtenidas de urocultivos positivos de pacientes atendidos en el Policlínico Metropolitano de Huancayo - EsSalud

Nicole Kate Jennifer Ricaldi Holgado

Para optar el Título Profesional de Licenciada en Tecnología Médica con Especialidad en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

Repositorio Institucional Continental Tesis digital



Esta obra está bajo una Licencia "Creative Commons Atribución 4.0 Internacional".

Dedicatoria

A Dios, por su infinita bondad.

A mis amados padres Rubén y Gloria.

A mi querido hermano Joseph.

A mi querida madrina Milagritos.

A todos aquellos que fueron parte de este proceso.

Nicole Kate.

Agradecimientos

A Dios, por darme la fuerza necesaria para culminar esta etapa de mi vida.

A mi familia, por su apoyo incondicional,

A mis asesores, por sus conocimientos, paciencia y dedicación en el desarrollo de la investigación e informe.

Nicole Kate Jennifer Ricaldi Holgado.

Índice de Contenidos

Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Índice de Contenidos	iv
Índice de Tablas	vi
Resumen	vii
Abstract	viii
Introducción	ix
Capítulo I Planteamiento del Problema	10
1.1. Planteamiento del Problema	10
1.2. Formulación del Problema	11
1.2.1. Problema General.	11
1.2.2. Problemas Específicos.	11
1.3. Objetivos	12
1.3.1. Objetivo General.	12
1.3.2. Objetivos Específicos.	12
1.4. Justificación	13
Capítulo II Marco Teórico	15
2.1. Antecedentes de la Investigación	15
2.2. Bases Teóricas	17
2.2.1. Infección del Tracto Urinario.	17
2.3. Definición de Términos Básicos	29
Capítulo III Hipótesis y Variables	31
3.1. Hipótesis	31
3.2. Variables, Operacionalización	31
3.2.1. Variable Principal.	31
Capítulo IV Metodología	32
4.1. Métodos y Alcance de la Investigación	32
4.1.1. Tipo de Investigación.	32
4.1.2. Alcance de la Investigación.	32
4.2. Diseño de la Investigación	32
4.3. Población y Muestra	33
4.4. Técnicas de Recolección de Datos	33
4.5. Técnicas de Análisis de Datos	34
Capítulo V Resultados y Discusión	35
5.1. Resultados	35
5.2. Discusión	43

Conclusiones	46
Recomendaciones	49
Referencias Bibliográficas	50
Anexos	55

Índice de Tablas

Tabla 1. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a la Amoxicilina/Ácido Clavulánico 35
Tabla 2. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Cefalosporinas de 1º Generación 35
Tabla 3. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Cefalosporinas de 2º Generación – Cefoxitina
Tabla 4. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Cefalosporinas de 2º Generación – Cefuroxima
Tabla 5. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Cefalosporinas de tercera Generación 36
Tabla 6. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Cefalosporinas de 4º Generación 37
Tabla 7. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Fluorquinolonas segunda generación – Norfloxacina
Tabla 8. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Quinolonas – Ácido Nalidíxico 38
Tabla 9. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Fluorquinolonas segunda generación — Ciprofloxacina
Tabla 10. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a los Aminoglucósidos – Gentamicina 38
Tabla 11. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a los Aminoglucósidos - Amikacina 39
Tabla 12. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a los Carbapenémicos
Tabla 13. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a los Nitrofuranos
Tabla 14. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Sulfonamidas/Trimetropin
Tabla 15. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a los Monobactámicos – Aztreonam 40
Tabla 16. Mecanismo de Resistencia Antimicrobiana más Frecuente
Tabla 17. Mecanismo de Resistencia Antimicrobiana según Edad
Tabla 18. Mecanismo de Resistencia Antimicrobiana según Sexo
Tabla 19. Frecuencia de Urocultivos positivos según el Servicio de Procedencia del Paciente.

Resumen

La infección de las vías urinarias es de las enfermedades más frecuentes, y la resistencia antimicrobiana en este tipo de infecciones, constituye un problema de salud pública. El objetivo del estudio fue determinar el perfil de resistencia antimicrobiana en cepas de E. coli y Klebsiella pneumoniae obtenidas de urocultivos positivos. La metodología refiere a una investigación descriptiva, retrospectiva y transversal desarrollado en el Policlínico Metropolitano de Huancayo – EsSalud, en el periodo comprendido entre octubre 2021 a junio 2022. El estudio incluyó 313 cepas de E. coli y Klebsiella pneumoniae, obtenidas de urocultivos positivos de pacientes con infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. El perfil de resistencia antimicrobiana fue evaluado por el método fenotípico de disco difusión en agar por la técnica de Kirby Bauer. Los resultados indican altos niveles de resistencia antimicrobiana a las quinolonas 55 %, cefalosporinas de primera (45 %) y segunda (44,4 %) generación y sulfametoxazol/Trimetropin alrededor del 50 % en E. coli y Klebsiella pneumoniae, y moderada resistencia a amoxicilina/ácido clavulánico 39,9 %. Se demostraron altos índices de sensibilidad de estas cepas a aminoglucósidos, carbapenémicos, nitrofuranos, monobactámicos y cefalosporinas de tercera y cuarta generación. El 30 % de las cepas fueron productoras de BLEE con patrones de resistencia variables y bajos índices de producción de mecanismos de resistencia AmpC y Carbapenemasas. Los más afectados fueron pacientes entre 19 y 64 años, en menor índice, pacientes mayores de 65 años y población pediátrica con cepas productoras de BLEE, la mayoría derivados del servicio de medicina general y urgencias. En conclusión, se demuestra la circulación dinámica de cepas productoras de BLEE con patrones de resistencia variables, en su mayoría resistentes a quinolonas causantes de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad, asimismo, se reportan altos niveles de sensibilidad a la nitrofurantoína y aminoglucósidos.

Palabras Clave: resistencia antimicrobiana, E. coli, Klebsiella pneumoniae, BLEE

Abstract

Urinary tract infection is one of the most frequent diseases, and antimicrobial resistance in this type of infection is a public health problem. The aim of the study was to determine the antimicrobial resistance profile in E. coli and Klebsiella pneumoniae strains obtained from positive urine cultures. The methodology refers to a descriptive, retrospective and crosssectional research developed at the Policlínico Metropolitano de Huancayo - EsSalud, in the period from October 2021 to June 2022. The study included 313 strains of E. coli and Klebsiella pneumoniae, obtained from positive urine cultures of patients with communityacquired urinary tract infection. The antimicrobial resistance profile was evaluated by the phenotypic method of disk diffusion on agar by the Kirby Bauer technique. The results indicate high levels of antimicrobial resistance to quinolones 55 %, first (45 %) and second (44.4 %) generation cephalosporins and sulfamethoxazole/trimethoprim around 50 % in E. coli and Klebsiella pneumoniae, and moderate resistance to amoxicillin/clavulanic acid 39.9 %. High sensitivity rates of these strains to aminoglycosides, carbapenemics, nitrofurans, monobactams, and third and fourth generation cephalosporins were demonstrated. Thirty percent of the strains were BLEE producers with variable resistance patterns and low production rates of AmpC and Carbapenemase resistance mechanisms. The most affected were patients between 19 and 64 years of age, with lower rates in patients over 65 years of age and pediatric population with BLEE-producing strains, most of them derived from general medicine and emergency departments. In conclusion, the dynamic circulation of BLEEproducing strains with variable resistance patterns is demonstrated, mostly resistant to quinolones causing urinary tract infections acquired in the community, and high levels of sensitivity to nitrofurantoin and aminoglycosides are also reported.

Keywords: antimicrobial resistance, E. coli, Klebsiella pneumoniae, ESBL

Introducción

La infección de las vías urinarias es una de las enfermedades más frecuentes en la práctica clínica tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios, siendo producida en su mayoría por *Escherichia coli* y *Klebsiella spp* (1). El tratamiento empírico de estas infecciones, la automedicación y el incumplimiento del proceso terapéutico facilitan el desarrollo de resistencia antimicrobiana.

Los carentes programas de vigilancia y control epidemiológico, el uso irracional de antibióticos, contribuye al incremento de la resistencia antimicrobiana, alcanzando valores de hasta 84 % en población pediátrica en zonas periurbanas; estudiar el perfil de sensibilidad a los antimicrobianos, es una herramienta útil al momento de decidir la terapia antibiótica (2). El estudio de sensibilidad antimicrobiana contribuirá al adecuado manejo de la infección del tracto urinario la prevención de la morbimortalidad en los pacientes que padecen la infección.

El Instituto Nacional de Salud del Perú reporta que aproximadamente el 50 % de las cepas aisladas como uropatógenos son multirresistentes en niños y adultos (3). La resistencia antimicrobiana es un problema de salud pública que ha cobrado mayor relevancia en la última década, haciendo necesario la creación de políticas multisectoriales que contribuyan a luchar contra este problema.

Esto pone de manifiesto la importancia de conocer los espectros de resistencia y de generar programas de vigilancia continua para limitar el incremento de resistencia a los antibióticos. En el presente estudio se abordarán los principales mecanismos de resistencia producidos por *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

El objetivo fue determinar el perfil de resistencia antimicrobiana producidos por cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* de urocultivos positivos de pacientes atendidos en el Policlínico Metropolitano de Huancayo – EsSalud durante el periodo octubre 2021 a junio de 2022.

La autora.

Capítulo I

Planteamiento del Problema

1.1. Planteamiento del Problema

Según Jawetz et al. "la producción de resistencia antimicrobiana en gram negativos es regulada por plásmidos bacterianos y algunas son inducibles por cefalosporinas modernas" (4, p.385).

Según Miranda, "las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), son enzimas producidas por bacilos gram negativos fundamentalmente enterobacterias, con más frecuencia por *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Son capaces de inactivar además de a las penicilinas y a las cefalosporinas de primera y segunda generación, a las oximino-cefalosporinas y al aztreonam" (5, p.1).

La producción de carbapenemasas son una fuente de preocupación, porque pueden conferir resistencia a prácticamente todos los β -lactámicos y son fácilmente transferibles, estas poseen mecanismos de resistencia a una amplia gama de antimicrobianos. Las infecciones por enterobacterias que producen carbapenemasas se asocian con altas tasas de mortalidad (4).

Yábar menciona que, "la multirresistencia en la región de las Américas reporta hasta un 95 % de resistencia en cepas *E. coli* uropatógenas a, al menos, un antibiótico y 42 % de multirresistencia" (2, p.3).

Urquizo et al. menciona que "el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro ha ocasionado la aparición de cepas resistentes de bacterias en infecciones diversas, incluso las adquiridas en la comunidad, es necesario el tratamiento guiado por cultivo y antibiograma de manera adecuada y oportuna" (6, p.80).

En el Perú no existen programas de vigilancia de resistencia antimicrobiana que sean aplicados en todas las regiones del país, la OPS viene desarrollando estrategias que contribuyen con el desarrollo y consolidación de la vigilancia integrada en resistencia antimicrobiana y estrategias de comunicación como la semana mundial de concientización sobre el uso de antimicrobianos (7).

La infección urinaria es responsable del 15,5 % de las hospitalizaciones y 6,2 % de muertes en adultos de 65 años o más, sin embargo la infección del tracto urinario (ITU) abarca todos los grupos etarios con distintos grados de prevalencia, en población pediátrica 1 % y mujeres en edad fértil predispuestas por la maternidad y el inicio de la actividad sexual, en los adultos mayores está catalogada como la segunda causa de ITU ambulatoria que se hospitaliza, siendo *E. coli* el principal uropatógeno causante de ITU (8).

Según Garza-Montúfar,

Escherichia coli es la bacteria más frecuentemente aislada en pacientes con infección de vías urinarias (70 a 90 %), seguida por Staphylococcus saprophyticus, Klebsiella pneumoniae y Proteus mirabilis, los pacientes que se presentan con infección de las vías urinarias (IVU), por lo general reciben tratamiento antibiótico empírico con base en experiencia personal, guías clínicas o a datos epidemiológicos del área hospitalaria (9, p.350).

El policlínico Metropolitano de Huancayo – EsSalud, cuenta con el área de microbiología que cumple con los estándares de calidad, y los tecnólogos médicos del área, realizan la búsqueda de mecanismos de resistencia antimicrobiana en cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Proteus mirabilis* de urocultivos positivos. Conocer la frecuencia de aislamiento contribuirá a tener datos locales acerca de estos espectros de resistencia, lo que permitirá el mejor manejo de las infecciones del tracto urinario en los pacientes que se atienden en este lugar.

1.2. Formulación del Problema

1.2.1. Problema General.

¿Cuál es el perfil de resistencia antimicrobiana en cepas de *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae* de urocultivos positivos de pacientes atendidos en el Policlínico Metropolitano de Huancayo - EsSalud?

1.2.2. Problemas Específicos.

- 1. ¿Cuál es el perfil de resistencia antimicrobiana de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a las aminopenicilinas/inhibidores de betalactamasas?
- 2. ¿Cuál es el perfil de resistencia antimicrobiana de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a las cefalosporinas?
- 3. ¿Cuál es el perfil de resistencia antimicrobiana de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a las quinolonas?

- 4. ¿Cuál es el perfil de resistencia antimicrobiana de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a los aminoglucósidos?
- 5. ¿Cuál es el perfil de resistencia antimicrobiana de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a las carbapenémicos?
- 6. ¿Cuál es el perfil de resistencia antimicrobiana de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a los nitrofuranos?
- 7. ¿Cuál es el perfil de resistencia antimicrobiana de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a las sulfonamidas/Trimetropin?
- 8. ¿Cuál es el perfil de resistencia antimicrobiana de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a los monobactámicos?
- 9. ¿Cuál es el mecanismo de resistencia antimicrobiana más frecuente?
- 10. ¿Cuál es el mecanismo de resistencia antimicrobiana según edad?
- 11. ¿Cuál es el mecanismo de resistencia antimicrobiana según sexo?
- 12. ¿Cuál es la frecuencia de urocultivos positivos según el servicio de procedencia del paciente?

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo General.

Determinar el perfil de resistencia antimicrobiana en cepas de *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae* de urocultivos positivos de pacientes atendidos en el Policlínico Metropolitano de Huancayo – EsSalud.

1.3.2. Objetivos Específicos.

- 1. Determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de cepas de *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae* a la aminopenicilinas/inhibidores de betalactamasas.
- 2. Determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de cepas de *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae* a las cefalosporinas.
- 3. Determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de cepas de *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae* a las quinolonas.
- 4. Determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de cepas de *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae* a los aminoglucósidos.
- 5. Determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de cepas de *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae* a los carbapenémicos.

- 6. Determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de cepas de *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae* a los nitrofuranos.
- 7. Determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de cepas de *E. Coli* y *Klebsiella pneumoniae* a las sulfonamidas/Trimetropin.
- 8. Determinar el perfil de resistencia antimicrobiana de *E. coli* y *Klebsiella* pneumoniae a los monobactámicos
- 9. Determinar el mecanismo de resistencia antimicrobiana más frecuente.
- 10. Determinar el mecanismo de resistencia antimicrobiana según edad.
- 11. Determinar el mecanismo de resistencia antimicrobiana según sexo.
- 12. Determinar la frecuencia de urocultivos positivos según el servicio de procedencia del paciente.

1.4. Justificación

La resistencia antimicrobiana es un problema de salud pública que se ha incrementado en los últimos años, se sabe que las infecciones del trato urinario en su mayoría se tratan de forma empírica, este tratamiento se ve afectado por una serie de factores que dificultan el éxito terapéutico y originan que las tasas de resistencia antimicrobiana incrementen.

En nuestro país no existe una base de datos unificada y actualizada sobre la variación de los patrones de resistencia antimicrobiana en el Perú, la estadística que existe es poca o nula y se obtiene de investigaciones que resultan limitadas, pero que pueden dar indicios de la realidad a nivel nacional, no hay reportes que otorguen información precisa acerca de los datos reales por región del país.

Un estudio reporta que hay mayor resistencia a los antibióticos en la sierra del Perú con un 28,6 % de cepas productoras de BLEE (10), otra investigación reporta altos niveles de resistencia antimicrobiana a los antibióticos de uso común y evidencia la circulación dinámica de cepas de uropatógenos productoras de BLEE, AmpC y Carbapenemasas con patrones de resistencia variable (11).

Actualmente surgen y se extienden nuevos mecanismos de resistencia antimicrobiana, lo que resulta una amenaza para la capacidad de tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad, conllevando a la población a sufrir enfermedades prolongadas, discapacidad y muerte.

Las principales acciones que contribuyen con la contención de la resistencia antimicrobiana se basan en la prescripción adecuada, educación comunitaria y vigilancia de la resistencia, siendo este último la base principal sobre la que se articulan los puntos anteriores,

es por ello que se desarrolla la presente investigación que reportará datos sobre el perfil de resistencia antimicrobiana en las cepas de mayor propagación y que son las principales causantes de infecciones en la comunidad.

Esta investigación contribuye a generar una base de datos que permita mantener vigilancia epidemiológica continua, generación de leyes sobre uso y dispensación de antimicrobianos, y a manejar nuevos estándares de tratamiento empírico basados en la realidad de la población.

Reconocer que nos enfrentamos a un problema que no podemos erradicar, contribuirá a que se elaboren políticas de salud pública que luchen contra esta dificultad en todas las áreas de la salud y desde todos los niveles de atención.

Capítulo II

Marco Teórico

2.1. Antecedentes de la Investigación

Expósito et al. reporta que:

Las cepas de *E. coli* mostraron una resistencia menor del 18,0 % a cefalexina, gentamicina, kanamicina, ciprofloxacina y la nitrofurantoina. Los antibióticos betalactámicos y macrólidos mostraron resistencia de 61,6, 64,6 y 54,5 %, respectivamente. La resistencia del cotrimoxazol y ácido nalidíxico osciló entre 25,0 al 28,6 %. Fue alta la sensibilidad de *E. coli* a la nitrofurantoína (92,9 %). Se encontraron patrones de multirresistencia en 57 cepas (16,6 %) (12, p.755).

García et al. menciona que, "la prevalencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE fue 23,5 % y 26,7 %. Los servicios afectados fueron urgencias (32 y 12,5 %), consulta externa (31 y 7,81 %), hospitalizados (28 y 46,87 %) y UCI (9 y 32,81 %) respectivamente. Se encontró alta sensibilidad a carbapenémicos, piperacilina-tazobactam, cefoxitin y cefepime. Alta resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol y ciprofloxacina" (13, p.21).

Medina et al. reporta que, "se encontró resistencia general superior al 75 % a cefalotina y ampicilina; a quinolonas fue mayor del 50 %. Las cefalosporinas: ceftriaxona, cefuroxima, cefotaxima, cefepima y ceftazidima; trimetoprima-sulfametoxazol, amoxicilina con ácido clavulánico, nitrofurantoína y los carbapenémicos junto con la amikacina fueron los únicos antibióticos con resistencia general menor del 30 % en *E. coli* y *Klebsiella spp*" (14, p.494).

Delgado-Serrano et al. menciona que, "E. coli presentó alta sensibilidad a carbapenémicos y aminoglucósidos, baja sensibilidad a la Ceftriaxona y a la Ampicilina/Sulbactam. Por otro lado, *Klebsiella pneumoniae* presentó alta sensibilidad a carbapenémicos, pero resistencia elevada a la Ampicilina/Sulbactam y a la Ceftriaxona. El antibiótico empírico más utilizado fue la Ceftriaxona" (15, p. 410).

Gonzáles et al. concluye que, "E. coli fue el microorganismo más frecuentemente aislado de los urocultivos con mayor incidencia en el sexo femenino y con porcentajes de resistencia superiores al 60 % para ampicilina y ampicilina/sulbactam; y al 30 % para

ciprofloxacina y trimetoprim–sulfametoxazol. El 5,15 % de las cepas de *E. coli* presentaron fenotipo positivo para la producción de BLEE" (16, p.10).

Cabrera reporta que, "en *Escherichia coli* se observó niveles de resistencia superiores a 60 % a los antimicrobianos. La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación se detectó en 78 (31,2 %) de *Escherichia coli* y 26 (41,9 %) de *Klebsiella pneumoniae*. De los aislados de *Escherichia coli* 143 (57,2 %) y *Klebsiella pneumoniae* 35 (56,4 %) presentaron multidrogoresistencia" (17, p.12).

Robles et al. concluye que, "aproximadamente una de cada cinco ITU fue causada por BLEE en la población de estudio. Se reconoció una resistencia alarmantemente alta a los antibióticos recomendados como terapia empírica de primera línea en las ITU (fosfomicina, fluoroquinolonas y trimetoprima-sulfametoxazol)" (18, p.9).

Castrillón et al. reporta que, "se halló una resistencia bacteriana superior al 20 % a aminopenicilinas, trimetoprim/sulfametoxazol, cefalosporinas de primera generación y quinolonas, especialmente a ciprofloxacina por parte de *E. coli* y *Klebsiella sp*" (1, p.46).

Steev et al. menciona que "el estudio reveló altos niveles de AMR para los antimicrobianos de uso común y una circulación dinámica de aislamientos de *E. coli* uropatogénica (UPEC) productores de ESBL (BLEE) y AmpC con patrones de resistencia variables" (19, p.485).

Teklu et al. reportan que "aislaron frecuentemente *E. coli* (53,5 %) y *K. pneumoniae* (24,1 %). La mayor parte de BLEE-E se aisló principalmente en sangre y orina. La magnitud de las BLEE-E fue del 57,7 % y la mayor producción de BLEE se observó en *K. pneumoniae* (85,4 %)" (20, p.3).

Gharavi et al. concluyen que "la producción de resistencia antimicrobiana en uropatógenos fue relativamente alta. Las cepas bacterianas más frecuentes causantes de ITU fueron *E. coli* (72,16 %), seguida de *K. pneumoniae* (10,3 %) y *S. agalactiae* (5,7 %). En total, 398 (28,26 %) eran productores de BLEE. La mayor producción de BLEE se observó en *E. coli*, seguida por las especies *Klebsiella*" (21, p.1).

Remenik-Zarauz et al. concluye que, "existe una elevada frecuencia de ITU BLEE, y los factores asociados a dicha infección fueron tener sexo masculino, una edad mayor a 60 años y hospitalizaciones previas" (22, p.18).

García et al. reporta que, "los uropatógenos aislados más frecuentemente son *Escherichia coli* y *Klebsiella spp* con 76.75 %, predominio en el sexo femenino. Las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) de *Escherichia coli* son mayores en el sexo femenino y de *Klebsiella pneumoniae* en el sexo masculino" (23, p.64).

Bazán et al. reporta que "el germen más frecuente en los urocultivos fue *E. coli* (76,1 %), seguido por *K. pneumoniae* (13,1 %). La producción de mecanismos de resistencia antimicrobiana se relaciona con antecedentes patológicos, infección por *K. pneumoniae*, hospitalización previa y el uso empírico de antibióticos" (24, p.51).

Fonseca menciona que, "la prevalencia de cepas productoras de betalactamasa de espectro extendido aisladas en urocultivos de pacientes pediátricos con infecciones urinarias fue de 24,8 %, estas procedían de la comunidad, fueron principalmente *Escherichia coli* (69 %), *Klebsiella pneumoniae* (28 %) y *Proteus miirabilis* (3 %)" (25, p.62).

2.2. Bases Teóricas

2.2.1. Infección del Tracto Urinario.

Se basa en el proceso inflamatorio como respuesta del urotelio a la irrupción bacteriana y al contacto entre los antígenos bacterianos, y los receptores presentes en el epitelio urinario del hospedador, evidenciando signos y síntomas como bacteriuria, piuria, disuria e incontinencia (26).

Alrededor de 7 millones de consultas externas y 1 millón de visitas a urgencias son por infecciones del tracto urinario y el 10 % de estas resultan en hospitalizaciones por año, siendo los grupos de alto riesgo las mujeres gestantes y adultos mayores (27).

2.2.1.1. Agentes Causales Comunes.

Por lo general la familia de las Enterobacterias es el principal responsable de las ITU, siendo las que aíslan con mayor frecuencia *E. coli, Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* clasificadas como gramnegativas de característica bacilar y factores de virulencia complejos relacionados con la pared bacteriana (4).

2.2.1.2. Diagnóstico.

a. Uroanálisis

Consiste en el estudio físico-químico de la orina apoyado en la evaluación microscópica del sedimento urinario, no es una técnica estandarizada por lo que no es reproducible y las tasas de error son elevadas.

Numerosos estudios buscaron estandarizar esta técnica con la finalidad de que resulte útil en el diagnóstico, sin embargo, estos demostraron que el análisis de referencia útil en el diagnóstico es el urocultivo (28).

b. Coloración Gram.

Según López et al. reporta que "la coloración de Gram de la orina sin centrifugar, es otra prueba diagnóstica empleada en el diagnóstico de infección del tracto urinario. Los

estudios realizados han establecido que el hallazgo de ≥ 1 bacteria por campo de inmersión (1.000X) se correlacionan con el cultivo de $\geq 10^5$ UFC/ml de la bacteria observada entre el 87 % a 96 % de las veces" (28, p.230).

Deben colocarse 10 µl de orina no centrifugada en una lámina portaobjetos y secar al aire. Observar morfologías bacterianas distintas y células epiteliales sugiere contaminación (29).

c. Urocultivo.

Es el cultivo de la muestra de orina con la finalidad de identificar la presencia de microorganismos que son causantes de infecciones, la valoración e interpretación depende de la zona de obtención de la muestra y si la infección es sintomática o asintomática.

2.2.1.3. Recolección de la Muestra.

La orina en condiciones normales es estéril, sin embargo, puede llegar a contaminarse por la microbiota de las zonas aledañas cuando se recolecta la muestra, es por esta razón que las indicaciones para la toma de muestra deben ser específicas asegurando de esa manera que la toma de muestra sea apropiada y contribuya con el diagnóstico preciso del microorganismo causante de la infección (30).

a. Técnica de Chorro Medio.

De preferencia debe recolectarse la primera orina de la mañana, en su defecto debe haber un mínimo de 4 horas de retención y el paciente debe abstenerse de la ingesta de líquidos forzada a fin de evitar resultados que sean falsos negativos y alteren el contaje de colonias (29).

b. Técnica para Mujeres (29).

- Lavar con agua y jabón la zona vulvar de adelante hacia atrás.
- Enjuagar cuidadosamente con agua para eliminar los restos de jabón.
- Separar los labios mayores y menores, y mantenerlos separados en todo momento hasta que se haya recogido la orina.
- Orinar desechando el primer chorro, 20-25 primeros mililitros, y luego sin interrumpir la micción, recoger la orina de mitad de micción en el recipiente estéril de boca ancha. Retirar frasco después de colectar 15-20 ml. Continuar la micción.
- El frasco debe sujetarse por fuera, evitando tocar el borde o el interior del mismo.
 Cerrar herméticamente, inmediatamente después de finalizar la recolección de orina.

- Rotular el frasco (no la tapa) con nombre y número de identificación.
 - c. Técnica para Hombres (29).
- Retraer completamente el prepucio, que se mantendrá así en todo momento, hasta que se haya recogido la orina.
- Con una gasa enjabonada lavar bien el glande.
- Enjuagar cuidadosamente con agua para eliminar los restos de jabón.
- Indicar al paciente que orine desechando el primer chorro, 20-25 primeros mililitros, y luego sin interrumpir la micción, recoger la orina de mitad de micción en el recipiente estéril de boca ancha. Retirar frasco después de colectar 15-20 ml. Continuar la micción.
- El frasco debe sujetarse por fuera, evitando tocar el borde o el interior del mismo.
 Cerrar herméticamente, inmediatamente después de finalizar la recolección de orina.
- Rotular el frasco (no la tapa) con nombre y número de identificación.

2.2.1.4. Procesamiento de Muestras de Urocultivo.

- a. Materiales y Medios de Cultivo necesarios (29)
- Asa calibrada de cromo níquel o descartable de 0,01 ml.
- Placas de Agar Sangre y Agar Mc Conkey (Mc) o Cystine Lactose Electrolyte Deficient (CLED). Se pueden utilizar otros medios diseñados específicamente para urocultivos (cromogénicos).
 - b. Procedimiento de Siembra (29)
- Mantener las muestras en refrigeración (4°C) hasta su procesamiento por cultivo.
- Los cultivos se deben realizar cerca del mechero de gas.
- Las placas que se utilizarán en la siembra deben estar a temperatura ambiente y sin evidencia de humedad.
- Rotular las placas con identificación del paciente y fecha o colocar etiquetas de código de barras que emite el laboratorio.
- Esterilizar el asa flameando en el mechero hasta que se ponga rojo vivo. Dejar enfriar. Alternativamente utilizar asa estéril descartable.

- Tomar el frasco con la muestra de orina, homogeneizar rotando ligeramente la muestra y luego abrir la tapa.
- Tomar muestra de orina con el ansa estéril, introduciéndose en forma perpendicular a la orina. Retirar el ansa del frasco en forma vertical (no inclinar).
- Tapar el frasco con la muestra.
- Inocular las placas con la técnica de aislamiento que se prefiera. Primero se inocula el medio no selectivo y luego el selectivo o diferencial.
- Esterilizar el asa de siembra en el mechero.
- Incubar las placas a 35°C en condiciones aeróbicas por al menos 18 horas.
 - c. Lectura e Interpretación de Cultivos (29).
- Realizar la lectura a las 18 o 24 horas.
- Aquellas muestras que muestran escaso desarrollo o provienen de pacientes inmunocomprometidos deberán ser incubadas hasta 48 horas.
- Lo primero es observar si el cultivo está puro (monomicrobiano) o no.
- Luego se realiza el recuento aproximado de las colonias y se multiplica por el factor de dilución (en el caso del ansa de 0,01 ml, es 100 para expresarlo por 1 ml).
- La interpretación de los recuentos se realiza de acuerdo a las normas establecidas (31).
- La presencia de dos microorganismos raramente es significativa de ITU, pero deberá corroborarse con los datos clínicos del paciente.
- La técnica habitualmente tiene como límite de detección 103 UFC/ml. Algunos autores confieren valor a recuentos menores a este límite.
- En todos los casos, el aislamiento de tres o más morfologías coloniales indica que la muestra se ha contaminado por recolección inadecuada o demora en la siembra sin las condiciones adecuadas de almacenamiento. Se deberá repetir solo si el médico tratante lo considera necesario.

d. Informe (29)

- Cuando se decidió estudiar uno o dos microorganismos se informa su recuento, identificación y resultados de estudio de susceptibilidad.
- Para los cultivos sin desarrollo bacteriano se puede informar: desarrollo menor a 100 UFC/ml o menor a 1000 UFC/ml de acuerdo al volumen de siembra.

- Si solo crece flora polimicrobiana urogenital o de piel, reportar: "Recuento de "x"
 UFC/ml de flora urogenital o de piel" según corresponda.
- Si se observan tres o más morfologías coloniales reportar: múltiples morfotipos bacterianos presentes. Probable contaminación. Si está indicado, repetir siguiendo estrictamente las recomendaciones de higiene y de obtención de la muestra.
- Cuando se observa inhibición bacteriana en el primer cuadrante de siembra, no informar recuento y reportar: imposible realizar recuento adecuado debido a inhibición por presencia de antibióticos.

2.2.1.5. Tratamiento.

El tratamiento de la ITU se realiza a fin de erradicar la infección y evitar las complicaciones como la sepsis y el compromiso renal, es decisión del médico tratante comenzar con el tratamiento empírico con las primeras líneas de elección antibiótica como las fluoroquinolonas, nitrofuranos o aminoglucósidos según la historia clínica del paciente, este inicia una vez se haya colectado la muestra de orina para el urocultivo, en el caso de infecciones severas por cepas productoras de BLEE se opta por medicamentos carbapenémicos, ya en otros mecanismos de resistencia como las cepas AmpC o las Carbapenemasas el panorama de elección es limitado principalmente en aquellas cepas que presentan resistencia a las primeras líneas de elección.

2.2.1.6. Antibiograma.

Es el procedimiento con el que se finalizan los urocultivos positivos, sirve para determinar la susceptibilidad de un microorganismo a un fármaco. El reporte de resultados se categoriza en: sensible, intermedio o resistente, y esta clasificación clínica se basa en los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) o halos de inhibición, los cuales ya están establecidos por distintos comités como: el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) y la Mesa Española de Normalización de la Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos. Existen diferentes técnicas para la realización del antibiograma: técnicas de dilución, difusión, métodos bioquímicos y genéticos (32).

a. Técnica de Dilución.

Esta técnica puede trabajarse en caldo o agar, colocándose un cultivo bacteriano en placas Petri o pocillos y una concentración estándar del antibiótico, luego de un tiempo determinado de incubación se procede a evaluar, si hubo o no desarrollo en la placa o pocillo (32).

b. Métodos Bioquímicos y Genéticos.

Éstos son más especializados y permiten identificar mecanismos de resistencia antimicrobiana, uno de ellos es la reacción en cadena de la polimerasa que identifica el gen responsable de la baja respuesta o la ausencia de la respuesta al antibiótico (32).

c. Técnica de Difusión Kirby Bauer.

Consiste en colocar sobre un Placa Petri con Agar Müller-Hinton, en el que previamente se colocó un inoculo de bacterias en una escala de 0,5 de concentración, un disco de papel que tiene impregnado antibiótico, este será incubado entre 18 a 24 horas, y al cabo de ese tiempo se evidenciará la formación de halos alrededor de los discos; estos halos deben ser medidos para poder clasificarlos en:

- Sensible; asociado al éxito terapéutico.
- Intermedio; asociado al resultado incierto del tratamiento.
- Resistente; asociado al fracaso terapéutico.

Las medidas de los halos de inhibición por antibiótico y género bacteriano están establecidas en los comités internacionales CLSI (31) y EUCAST (33).

d. Preparación del Medio de Cultivo Agar Müller-Hinton

El agar es preparado según las especificaciones del fabricante, de trabajar con bacterias exigentes los suplementos, como la sangre de caballo desfibrinada, deben agregarse cuando el medio se encuentre a una temperatura de 42 a 45°C, el agar debe dispensarse en las Placas Petri, consiguiendo una profundidad uniforme de 4,0 mm con una variación máxima de 0,5 mm (34).

• Preparación del inóculo.

Se procede a realizar la suspensión del inóculo seleccionando colonias morfológicamente similares de un cultivo viable (18-24 horas), con hisopo de algodón estéril en solución salina estéril (0,85 % NaCl) a la dilución establecida en la Escala de McFarland 0,5, midiéndose preferentemente con un densímetro o un dispositivo fotométrico que haya sido previamente calibrado. Todos los inóculos deben utilizarse de manera óptima dentro de los 15 minutos (34).

• Inoculación en las placas con Agar Müller-Hinton.

El hisopo de algodón estéril debe sumergirse en el tubo con la suspensión previamente preparada, retirando el exceso de líquido, girando el algodón contra el interior del tubo evitando la inoculación excesiva de las placas, particularmente en organismos que son Gram negativos. El inóculo debe esparcirse uniformemente sobre toda la superficie con el agar, desarrollando la siembra por agotamiento completo en tres direcciones (34). De ser *E. coli* y *K. pneumoniae* debe realizarse la búsqueda de mecanismos de resistencia (32). Estos aspectos se abordarán en los siguientes apartados.

• Aplicación de los Discos de Antibiótico.

Los discos deben colocarse firmemente en la superficie del agar dentro de los 15 minutos de la inoculación de las placas, deben distribuirse de manera que los halos de inhibición que se midan sean fiables, debe evitarse la superposición inaceptable de zonas y se deben respetar un máximo de seis discos por placa de 90 mm y un máximo de 12 en una placa de 150 mm, luego de la aplicación las placas deben incubarse a 35°C entre 18 a 24 horas (34).

• Lectura de las Placas.

La lectura e interpretación debe realizarse según lo establecido en las normas del CLSI (31) y EUCAST (33), el control de calidad se trabaja con Cepas ATCC (34) que permiten corroborar los resultados y otorgarle validez a los mismos. La lectura interpretada se abordará en los siguientes párrafos enfocados a la resistencia antimicrobiana.

2.2.2.1. Antibióticos.

Se describen los principales grupos de antibióticos.

- Aminoglucósidos: gentamicina, amikacina, estreptomicina, neomicina, kanamicina, tobramicina, capreomicina, paromomicina. Estos actúan uniéndose a los ribosomas bacterianos, resulta en la producción de proteínas bacterianas no funcionales o la inhibición completa de la síntesis proteica bacteriana (35).
- Betalactámicos (aminopenicilinas y carbapenémicos): denominados antibióticos bactericidas, actúan en la fase de reproducción celular inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, se encargan de inhibir la transpeptidación en los procesos finales de la síntesis de peptidoglicano, la destrucción de la pared activa enzimas autolíticas lo que resulta en la destrucción bacteriana (35).

consideran penicilinas (benzilpenicilinas, En este grupo las isoxazolilpenicilinas, aminopenicilinas, ureidopenicilinas), cefalosporinas (1ª generación-cefalexina, 2ª generación-cefuroxima, 3ª generación-cefotaxima, 4ª generación-cefepima, 5^a generación-ceftolozano), monobactámicos (aztreonam), carbapenemes (imipenem, meropenem, ertapenem) e inhibidores betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, avibactam, tazobactam que se asocia a los betalactámicos amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam, ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam) (35).

- Anfenicoles: el principal es el cloranfenicol, este bacteriostático interfiere con la síntesis de proteínas (35).
- **Glicopéptidos:** vancomicina y teicoplanina, inhiben la síntesis de la pared bacteriana (35).
- Lincosamidas: clindamicina, interfieren con la síntesis de proteínas, los bacteriostáticos pueden llegar a ser bactericidas dependiendo de la concentración y del microorganismo (35).
- Macrólidos: De 14 átomos (eritromicina, claritromicina, roxitromicina), de 15 átomos (espiramicina, josamicina, midecamicina) y de 16 átomos (azitromicina) y fidaxomicina. Inhiben la síntesis de proteínas bacterianas (35).
- Nitroimidazoles: metronidazol, tinidazol, benznidazol, se introducen en el citoplasma celular por difusión pasiva, en bacterias inducen a daño oxidativo en el ADN por un producto intermedio reducido (35).
- Oxazolidinona: linezolid, tedizolid. Inhiben la síntesis de proteínas (35).
- Quinolonas: ácido nalidíxico (1ª generación), fluorquinolonas 2ª generación (ciprofloxacino y norfloxacino), levofloxacino (3ª generación), moxifloxacino y nadifloxacino (4ª generación) y ozenoxacino (quinolona no fluorada), agentes bactericidas que actúan inhibiendo la ADN-girasa bacteriana, que interviene en el plegamiento del ADN y en la correcta estructura del material genético (35).
- Rifamicinas: rifabutina, rifampicina y rifamixina. Se basan en la unión a la subunidad b de la ARN-polimerasa que se encarga de la transcripción del AND bacteriano a ARN (35).
- **Sulfonamidas:** en su mayoría bacteriostáticas, inhiben la síntesis del ácido fólico de organismos susceptibles, la actividad depende de la concentración (35).
- **Diaminopirimidinas:** inhibidores de la síntesis de folato bacteriano por la interacción con la enzima dihidrofolato-reductasa, uno de estos es el Trimetropin.
- **Tetraciclinas:** doxiciclina, minociclina, tetraciclina, oxitetraciclina y tigeciclina, interfieren en la síntesis de proteínas (35).
- Nitrofuranos: nitrofurantoína. Antibióticos de amplio espectro que inhiben a la síntesis de ácidos nucleicos.

2.2.2.2. Mecanismos de Resistencia Antimicrobiana

La FDA ha descrito cuatro mecanismos de resistencia antimicrobiana:

a. Mutación.

Se da por un cambio en el ADN que ocasiona alteraciones en los genes que son el objetivo de los antimicrobianos. Cuando una bacteria entra en contacto con un antimicrobiano, este se acopla a enzimas puntuales, como el ADN girasa, que es esencial en la replicación del ADN bacteriano, el antimicrobiano obstaculiza esta replicación y culmina con la muerte celular; cuando existen mutaciones espontáneas en los genes que codifican enzimas, los antimicrobianos no se acoplan eficazmente y la bacteria continua su replicación (36).

b. Destrucción o Inactivación.

Gran cantidad de bacterias poseen genes que producen enzimas que degradan o desactivan químicamente al antimicrobiano neutralizándolo contra la bacteria, el antimicrobiano se degrada o modifica por la actividad enzimática antes de llegar al objetivo y dañar a la célula bacteriana (36).

c. Eflujo.

Este mecanismo se basa en un canal de expulsión de antimicrobianos y otros compuestos de la célula de manera activa; el antimicrobiano ingresa por las porinas y posteriormente se expulsa por la bomba de eflujo, este impide la acumulación intracelular necesaria para ejercer la función letal al interior de la célula (36).

d. Transferencia Genética.

Conjugación.

Se lleva a cabo por los plásmidos que se replican independientemente del cromosoma, gran cantidad de plásmidos portan genes que confieren resistencia a los antimicrobianos, cuando dos células cercanas se encuentran los pilis transfieren el plásmido duplicado entre bacterias lo que posibilita que una bacteria sensible adquiera resistencia a un agente antimicrobiano (36).

Transformación.

En este proceso se transfieren genes de una a otra célula bacteriana como ADN desnudo, al morir las células y descomponerse, el ADN se libera en el entorno y las bacterias que se encuentran alrededor, lo recolectan e incorporan, este puede contener genes ventajosos como el de la resistencia a los antimicrobianos lo que beneficia a la célula receptora (36).

• Transducción.

Se transfiere el ADN de una bacteria a otra por bacteriófagos, cuando éstos infectan a la bacteria se adueñan de los procesos genéticos de la bacteria para producir más fagos y en este proceso el ADN bacteriano puede incorporarse accidentalmente al ADN del nuevo fago, al morir la bacteria y producir por lisis o descomposición, estos fagos infectan otras bacterias acarreando genes de la bacteria infectada (36).

• Inhibición Enzimática.

La inhibición enzimática mediada por betalactamasas constituye uno de los principales mecanismos de los gramnegativos para generar resistencia a los betalactámicos. Tenemos a las betalactamasas AmpC, Betalactamasas de espectro extendido y Carbapenemasas (32).

• *AmpC*.

Son enzimas cefalosporinasas y su acción hidrolítica no se ve afectada por el ácido clavulánico, responden a cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos. No obstante, ya se han reportado AmpC con cambios que inducen resistencia incluso a estas cefalosporinas, denominándose AmpC de espectro extendido (32).

• Beta-lactamasas de Espectro Extendido (BLEE).

Las beta-lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo betalactámico, inactivando el antibiótico (37) poseen resistencia a cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos, pero no tienen capacidad hidrolítica en las cefamicinas y son inactivadas por los inhibidores de betalactamasa, esta información es transferida mediante plásmidos (32). El primer plásmido mediador de beta-lactamasas en bacterias gramnegativas fue descubierto en Grecia en 1960 y fue denominado TEM (Temoniera) por el paciente del que se aisló, posteriormente se descubrió una enzima estrechamente relacionada denominada TEM-2 y difería en un aminoácido con el TEM-1 con un cambio en el punto isoeléctrico de la enzima (37).

El primer esquema de clasificación de las β -lactamasas que reconoció a las BLEE fue establecido en 1989 por Karen Bush, definiéndolas como enzimas que pueden hidrolizar oximino- β -lactámicos. El esquema de Bush, Jacoby y Mederios define a las β -lactamasas como aquellas que hidrolizan a los antibióticos β -lactámicos de espectro extendido y que son susceptibles a la inhibición por inhibidores originales de las beta-lactamasas, ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. El esquema actual reconoce la fluidez de los genes que expresan BLEE entre plásmidos y cromosomas (38).

Los genes que codifican estas enzimas son diversas y se agrupan en familias como las de tipo TEM y SHV y están relacionadas con variantes que difieren en mínimas sustituciones de aminoácidos, otra de las familias es la de tipo CTX-M que tiene mayor diversidad genética (38).

• Carbapenemasas.

Se clasifican dependiendo de si poseen un sustrato de serina en su sitio activo (serin carbapenemasas) o si necesitan del cinc como cofactor (metalocarbapenemasas). La KPC (por sus siglas en inglés Klebsiella pneumoniae carbapenemase) es la de mayor relevancia clínica. Este mecanismo se transfiere por plásmidos que contienen el transposón Tn441, que a su vez contiene el gen BlaKPC que codifican a la enzima. De esta forma, esta carbapenemasa no es exclusiva de la K. *pneumoniae* y puede estar presente en otros microorganismos que adquieren esta resistencia plasmídica (32).

2.2.2.3. Detección de Betalactamasas de Espectro Extendido en Enterobacterias.

Los microorganismos que principalmente producen BLEE son *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* pertenecientes al grupo de bacterias gramnegativas, al identificar estas bacterias debemos descartar en el antibiograma que sean productoras de BLEE (32).

El antibiograma se desarrolla como se describe en los párrafos previos y la técnica manual se trabaja según lo que estipulan las normas del CLSI (31) y EUCAST (33).

La técnica por el CLSI indica que debemos trabajar el antibiograma manual con discos individuales que contengan cefalosporinas solas (cefotaxima, ceftazidima, cefepima) y discos de cefalosporinas combinados con ácido clavulánico. El halo de inhibición alrededor del disco de antibiótico de cefalosporina combinada con ácido clavulánico, debe compararse con el halo de inhibición del disco de cefalosporina sola. La prueba es positiva, si el diámetro del halo de inhibición del disco con cefalosporina sola y el disco combinado tiene una variación ≥ 5 mm (39).

La técnica por EUCAST estipula el desarrollo del antibiograma manual por la prueba de sinergia de doble disco, los discos que contienen cefalosporinas (cefotaxima, ceftazidima, cefepima) se aplican en la placa alrededor de un disco con ácido clavulánico a 20 mm de distancia del disco central. El resultado es positivo cuando los halos de inhibición alrededor de cualquiera de los discos de cefalosporinas están aumentadas o hay un "ojo de cerradura" en dirección al disco con ácido clavulánico (39).

2.2.2.4. Detección de Cepas AmpC.

Las cefalosporinasas de tipo AmpC son betalactamasas de clase C capaces de hidrolizar las penicilinas y cefalosporinas de primera a tercera generación y monobactámicos, son poco inhibidas por inhibidores clásicos de las cepas BLEE como el ácido clavulánico, a menudo están mediadas por plásmidos o se encuentran a nivel cromosómico y en menor cantidad se debe a la deficiencia de porinas.

El punto de corte de cepas AmpC por técnica de disco difusión a Cefoxitina es halo <19 mm, combinado con resistencia fenotípica ceftazidima y/o cefotaxima.

La detección se realiza con discos de cloxacilina. A continuación, se describe el algoritmo de detección de cepas AmpC.

- a. Cefotaxima R y/o Ceftazidima R y Cefoxitina R en Enterobacterias (E. coli, Klebsiella pneumoniae y Proteus mirabilis)
 - Sinergia de cloxacilina. En E. coli debe realizarse PCR y discriminar entre AmpC plasmídico o cromosómico, en Klebsiella pneumoniae (carecen de AmpC cromosómico) por lo tanto es una detección mediada por plásmidos.
 - No hay sinergia de cloxacilina. Otros mecanismos de resistencia (por ejemplo, pérdida de porinas).

2.2.2.5. Detección de Cepas Carbapenemasas.

Las carbapenemasas son β-lactamasas que hidrolizan las penicilinas, en la mayoría de los casos cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos (no son hidrolizados por metalo β-lactamasas) en varios grados codificadas por genes ubicados en plásmidos y la alteración o pérdida de las porinas (39).

El punto de corte de detección de carbapenemasas por la técnica de disco difusión cuando se enfrentan a carbapenémicos como Meropenem y Ertapenem es de halos de inhibición menores a 28 y 25 mm respectivamente (39).

La detección de carbapenemasas debe trabajarse con ácido borónico que inhibe las carbapenemasas de clase A (serin-carbapenemasas), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o ácido dipicolínico que inhibe las carbapenemasas de clase B (Metalo-betalactamasas) y cloxacilina se ha añadido al ácido borónico y al EDTA, debido a que cloxacilina inhibe a las AmpC y a las carbapenemasas de clase C (AmpC hiperexpresado) y las de clase D (Tipo OXA) deben ser confirmados con metodologías moleculares. A continuación, se describe el algoritmo de identificación de producción de Carbapenemasas (39).

- a. Meropenem <28 mm por técnica de disco difusión a excepción de Meropenem 25-
 27 mm y piperacilina/tazobactam en S/I sin más pruebas, se interpreta (39):
 - Sinergia con ácido borónico. KPC o Carbapenemasas de clase A.
 - Sinergia con ácido borónico y cloxacilina. AmpC (cromosómica o plasmídica y pérdida de porinas).
 - Sinergia con ácido dipicolínico. Metalo-betalactamasa.

 No hay sinergia. Temocilina R (OXA-48) o Temocilina S (BLEE y pérdida de porinas).

2.2.2.6. Control de Calidad.

El control de calidad debe hacerse con cepas ATCC control positivo y negativo (31).

- a. Cepas BLEE (33)
 - Control positivo *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603.
 - Control negativo E. coli ATCC 25922.
- b. Cepas AmpC (39)
 - Control positivo *E. coli* CCUG 58543.
 - Control negativo *E. coli* ATCC 25922.
- c. Cepas Carbapenemasas (39)
 - Control positivo *Klebsiella pneumoniae* CCUG (Metalo-betalactamasa) 58547.
 - Control positivo Klebsiella pneumoniae CCUG (KPC o Carbepenamasa de clase A) 56233.
 - Control positivo Klebsiella pneumoniae NCTC (OXA-48) 13442.
 - Control negativo *Klebsiella pneumoniae* ATCC 25955.

2.3. Definición de Términos Básicos

2.3.1. Antígeno.

Sustancia que estimula el sistema inmune (4).

2.3.2. Bactericida.

Agente cuya acción resulta en la muerte bacteriana (41).

2.3.3. Bacteriófago.

Virus que infectan o lisan bacterias (44).

2.3.4. Bacteriostático.

Agente cuya acción no resulta en la muerte bacteriana, pero si detiene su reproducción (41).

2.3.5. Bacteriuria.

Colonización de la orina por un número significativo de un microorganismo determinado en una muestra de orina seriada (40).

2.3.6. Disuria.

Dolor o molestia al orinar (40).

2.3.7. Hidrolítica.

Reacción del agua con una sustancia, en la que se degradan las moléculas del agua (44).

2.3.8. Microbiota.

Conjunto de microorganismos que residen en nuestro organismo (41).

2.3.9. Mutación.

Variación espontánea o inducida en la disposición del ADN del genoma (42).

2.3.10. Pili.

Estructura proteica bacteriana, el pili común tiene la función de adhesión a las superficies y el pili sexual permite la transferencia de plásmidos de una bacteria a otro en la conjugación bacteriana (43).

2.3.11. Piuria.

Presencia de más de 5 leucocitos por campo en la orina (40).

2.3.12. Plásmido.

Moléculas de ADN circular con información valiosa como genes que permiten la resistencia a antibióticos (43).

2.3.13. Porinas.

Proteínas bacterianas que actúan como canales permitiendo la difusión pasiva de moléculas hidrofílicas (43).

2.3.14. Urotelio.

Epitelio que recubre las vías urinarias (pelvis renal, uréteres, vejiga y uretra) (30).

Capítulo III

Hipótesis y Variables

3.1. Hipótesis

No aplica, según Hernández et al. "sólo se formulan hipótesis cuando se pronostica un hecho o dato" (45).

3.2. Variables, Operacionalización

3.2.1. Variable Principal.

Perfil de resistencia antimicrobiana en cepas de E. coli y Klebsiella pneumoniae

3.2.2. Variables de Caracterización.

- Edad.
- Sexo.
- Servicio de procedencia del paciente.

Capítulo IV

Metodología

4.1. Métodos y Alcance de la Investigación

El método usado en la investigación fue el científico, según Hernández et al. menciona que "es la estrategia a utilizar durante el proceso de investigación" (45, p.34).

Inferencial, se adquieren conocimientos generales en base a datos particulares (45).

4.1.1. Tipo de Investigación.

El estudio fue de tipo básica, según Hernández et al. menciona que "es la que realiza conocimientos y teorías" (45, p.4).

4.1.2. Alcance de la Investigación.

EL alcance o nivel es descriptivo, según Hernández et al "se busca especificar las propiedades, las características y los perfiles de personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a un análisis. Es decir, únicamente pretenden medir o recoger información de manera independiente o conjunta sobre los conceptos o las variables a las que se refieren, esto es, su objetivo no es indicar cómo se relacionan estas" (45, p. 92).

4.2. Diseño de la Investigación

El diseño fue no experimental, transversal, retrospectivo y observacional, según Hernández et al. se define como "aquella investigación en la cual no se manipula intencionalmente la variable y se observa el objeto de estudio en el contexto en el que se desenvuelve" (45, p.128).

La investigación fue observacional porque se basa en el registro, con la finalidad de informar los resultados que se obtengan (46). Se reportaron los niveles de resistencia antimicrobiana según el perfil de resistencia que muestren en las cepas incluidas (*E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*).

4.3. Población y Muestra

La población estuvo compuesta por el total de urocultivos positivos que tenían cepas aisladas *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* de octubre 2021 a junio de 2022.

Se trabajó con el total de la población, sin aplicar la fórmula de muestreo, a fin de que los resultados sean más significativos. En total fue 313 urocultivos positivos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

El tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

a. Criterios de Inclusión:

- Pacientes de todas las edades.
- Cepas que sean E. coli o Klebsiella penumoniae.
- Cepas que tengan el reporte completo de antibiograma.
- Cepas que tengan el reporte de búsqueda y confirmación (en caso de ser cepas AmpC plasmídico de E. coli) de mecanismos de resistencia.
- Cepas en las que se realizó control de calidad, según lo establecido en las bases teóricas en el apartado de control de calidad, según el mecanismo que se reporte.

b. Criterios de Exclusión:

- Urocultivos negativos.
- Cepas que no sean E. coli y Kelbsiella pneumoniae.
- Cepas que no tengan reporte de búsqueda y confirmación de mecanismos de resistencia.
- Cepas en las que no se haya realizado control de calidad.

4.4. Técnicas de Recolección de Datos

La técnica de recolección de datos para la variable principal y las de caracterización fue la observación con el instrumento ficha de recolección de datos.

Según Supo, las fichas de recolección de datos no deben ser sometidas a criterios de validez y confiabilidad, debido a que, no son instrumentos de medición que otorgan un valor final, sólo son fuentes temporales de almacenamiento de datos que provienen de una medición ya desarrollada y que posteriormente serán procesadas y utilizadas en la investigación (47).

Los datos se recopilaron del sistema que maneja el Policlínico Metropolitano de Huancayo, se aplicó los criterios de inclusión y exclusión ya descritos, previa solicitud de obtención de datos dirigida al director del establecimiento.

En esta institución se desarrolló el antibiograma y la búsqueda de los mecanismos de resistencia por la metodología fenotípica de disco difusión "Kirby Bauer" según lo establecido en CLSI y EUCAST, procedimientos descritos en las bases teóricas.

4.5. Técnicas de Análisis de Datos

Los resultados se sistematizaron y procesaron en el programa SPSS versión 25, se usó estadístico descriptivo (frecuencias absolutas y relativas) variables categóricas y medidas de dispersión (desviación típica y varianza) para las variables numéricas con las que se trabajó la base de datos.

Capítulo V

Resultados y Discusión

5.1. Resultados

Tabla 1. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a la Amoxicilina/Ácido Clavulánico.

Cepa aislada			
Perfil	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Total
Sensible	172	9	181
Intermedio	7	0	7
Resistente	121	4	125
Total	300	13	313

La tabla 1 muestra el perfil de resistencia antimicrobiana a la amoxicilina/ácido clavulánico, presentando 125 (39,9 %) aislamientos resistentes, 121 (38,7 %) correspondientes a *E. coli* y 4 (1,3 %) a *Klebsiella pneumoniae*, y 181 (57,8 %) aislamientos fueron sensibles, esto demuestra que existen altos niveles de resistencia por parte de *E. coli*, sin embargo, todavía hay un gran predominio de cepas sensibles, de igual manera para *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla 2. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Cefalosporinas de 1º Generación.

	Cepa aislada		
Perfil	Escherichia	Klebsiella	Total
	coli	pneumoniae	
Sensible	161	8	169
Intermedio	4	0	4
Resistente	135	5	140
Total	300	13	313

La tabla 2 muestra el perfil de resistencia antimicrobiana a las cefalosporinas de primera generación, siendo el 45 % (140) de los aislamientos resistentes a esta generación de cefalosporinas, sin embargo, la mayoría de los aislamientos para *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* 54 % (169) son sensibles a las cefalosporinas de primera generación y un mínimo de los aislamientos 1 % (4) están clasificados en intermedio.

Esto evidencia que todavía existen cepas sensibles a este antibiótico, pero cabe resaltar que los niveles de resistencia están próximos a igualar a los que son sensibles, significando una alerta respecto al uso de este antibiótico en los tratamientos empíricos.

Tabla 3. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Cefalosporinas de 2º Generación – Cefoxitina.

	Cepa aislada		
Perfil	Escherichia	Klebsiella	Total
~	coli	pneumoniae	
Sensible	284	10	294
Intermedio	1	0	1
Resistente	15	3	18
Total	300	13	313

La tabla 3 muestra el perfil de resistencia antimicrobiana a las cefalosporinas de segunda generación (cefoxitina), siendo sólo 18 (5,8 %) aislamientos resistentes, 1 (0,3 %) aislamiento intermedio y 294 (93,9 %) sensibles a esta generación de antibióticos. La predominancia de aislamientos y sensibilidad es de *E. coli* que presenta 284 (90,7 %) sensibles mientras que *Klebsiella pneumoniae* presenta 10 (3,2 %). Respecto a este antibiótico, utilizado en la detección de cepas AmpC, observamos niveles bajos de resistencia debido a que las cepas presentaron bajos niveles de producción de este mecanismo de resistencia plasmídica.

Tabla 4. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Cefalosporinas de 2º Generación – Cefuroxima.

Cepa aislada			
	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Total
Sensible	165	8	173
Intermedio	1	0	1
Resistente	134	5	139
Total	300	13	313

La tabla 4 muestra el perfil de resistencia a las cefalosporinas de segunda generación (Cefuroxima), presentando 139 (44,4 %) cepas resistentes, 1 (0,3 %) asilamiento clasificado en intermedio y 173 (55,3 %) asilamientos sensibles.

Estos resultados son similares a los obtenidos en la tabla 2, debido a que, por lo general, cuando se presenta resistencia a las cefalosporinas de primera generación, la cepa también es resistente a las cefalosporinas de segunda generación, dejando sin utilidad a esta generación de cefalosporinas.

Tabla 5. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Cefalosporinas de tercera Generación

Cepa aislada				
Perfil	Escherichia	Klebsiella	Total	
	coli	pneumoniae		
Sensible	208	10	218	
Resistente	92	3	95	
Total	300	13	313	

La tabla 5 muestra el perfil de resistencia antimicrobiana a las cefalosporinas de tercera generación, siendo 218 (69,6 %) aislamientos sensibles y 95 (30,4 %) aislamientos resistentes, presentando *E. coli* 92 (29,4 %) aislamientos resistentes y *Klebsiella pneumoniae* 3 (10 %). En esta tabla se demuestran altos niveles de sensibilidad por parte de las cepas en estudio, sin embargo, se debe mantener vigilancia continua por que los niveles de resistencia podrían incrementarse.

Tabla 6. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Cefalosporinas de 4º Generación.

	Cepa aislada		
	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Total
Sensible	208	12	220
Intermedio	2	0	2
Resistente	90	1	91
Total	300	13	313

La tabla 6 muestra el perfil de resistencia antimicrobiana a las cefalosporinas de cuarta generación siendo 220 (70,3 %) aislamientos sensibles, 2 (0,6 %) en clasificación de intermedio y 91 (29,1 %) resistentes, de los cuales *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* presentan 90 (28,8 %) y 1 (0,3 %) aislamiento resistente respectivamente.

Se evidencia en su mayoría cepas sensibles a esta generación de antibióticos, pero sin perder de vista a la cepa de *E. coli*, que presenta aislamientos resistentes en mayor cantidad respecto a *Klebsiella pneumoniae*.

Tabla 7. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Fluorquinolonas Segunda Generación – Norfloxacina.

	Cepa aislada		
Perfil	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Total
Sensible	114	8	122
Intermedio	16	1	17
Resistente	170	4	174
Total	300	13	313

La tabla 7 muestra el perfil de resistencia antimicrobiana a las fluorquinolonas (norfloxacina), 174 (55,6 %) asilamientos fueron resistentes a este antibiótico, 122 (38,9 %) fueron sensibles y 17 (5,4 %) se clasificaron en intermedio, 170 (54,3 %) aislamientos de *E. coli* fueron resistentes y 4 (1,3 %) de *Klebsiella pneumoniae*. Observamos que la mayoría de cepas aisladas fueron resistentes, asumiendo así que el tratamiento con esta Fluoroquinolona no debería aplicarse a no ser que el antibiograma confirme su sensibilidad.

Tabla 8. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Quinolonas – Ácido Nalidíxico.

Cepa aislada				
Perfil	Escherichia	Klebsiella	Total	
	coli	pneumoniae		
Sensible	101	7	108	
Intermedio	7	2	9	
Resistente	192	4	196	
Total	300	13	313	

La tabla 8 muestra el perfil de resistencia antimicrobiana a las quinolonas (Ácido Nalidíxico), siendo la mayoría de los aislamientos resistentes 196 (62,6 %) en total, 108 (34,5) sensibles y 9 (2,9 %) en clasificación de intermedio, *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* presentan 192 (61,3 %) y 4 (1,3 %) aislamientos resistentes respectivamente.

Como vimos en la tabla anterior la mayoría de las cepas aisladas fueron resistentes, definiendo así que el Ácido Nalidíxico no debería considerarse una opción de tratamiento empírico.

Tabla 9. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Fluorquinolonas segunda generación – Ciprofloxacina.

	Cepa aislada			
Perfil	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Total	
Sensible	118	8	126	
Intermedio	11	1	12	
Resistente	171	4	175	
Total	300	13	313	

La tabla 9 muestra el perfil de resistencia antimicrobiana a la ciprofloxacina, 175 (55,9 %) de los aislamientos son resistentes, 126 (40,3 %) sensibles y 12 (3,8 %) intermedio. *E. coli* presenta 171 (54,6 %) aislamientos resistentes mientras que *Klebsiella pneumoniae* presenta 4 (1,3 %) del total de los aislamientos resistentes. En esta tabla observamos resultados semejantes a su similar (Norfloxacina) presentado en la tabla 7 confirmando de esta manera que los antibióticos de esta familia no deberían usarse hasta que el antibiograma establezca su sensibilidad.

Tabla 10. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a los Aminoglucósidos – Gentamicina.

Cepa aislada				
Perfil	Escherichia	Klebsiella	Total	
	coli	pneumoniae		
Sensible	246	13	259	
Intermedio	15	0	15	
Resistente	39	0	39	
Total	300	13	313	

La tabla 10 muestra el perfil de resistencia antimicrobiana a los aminoglucósidos (gentamicina), 259 (82,7 %) aislamientos del total fueron sensibles, 15 (4,8 %) se clasificaron en intermedio y 39 (12,5 %) fueron resistentes, estas pertenecientes a cepas de *E. coli*. Esto asociado a que se prioriza la utilización de antibióticos administrados vía oral, al ser la gentamicina administrada por vía parenteral no es de las primeras opciones a suministrar en el tratamiento empírico, esto depende de la historia clínica del paciente y de si tiene o no infecciones del tracto urinario recurrentes.

Tabla 11. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a los Aminoglucósidos - Amikacina.

	Cepa aislada		
Perfil	Escherichia	Klebsiella	Total
	coli	pneumoniae	
Sensible	274	13	287
Intermedio	7	0	7
Resistente	19	0	19
Total	300	13	313

La tabla 11 muestra el perfil de resistencia antimicrobiana a los aminoglucósidos (amikacina), 287 (91,7 %) del total de aislamientos fueron sensibles a este aminoglucósido sintético, 7 (2,2 %) se clasificaron en intermedio y sólo 19 (6 %) aislamientos fueron resistentes, y éstos pertenecientes a cepas de *E. coli*. Así como la gentamicina, amikacina que es un aminoglucósido sintético se administra por vía parenteral lo que no lo integra dentro de las primeras líneas de elección en los tratamientos empíricos, sin embargo, y como ya se mencionó depende de los antecedentes del paciente, es ahí donde se explicaría ese 6 % de resistencia en pacientes con infecciones a repetitiva.

Tabla 12. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a los Carbapenémicos.

Cepa aislada			
Perfil	Escherichia	Klebsiella	Total
	coli	pneumoniae	
Sensible	291	13	304
Intermedio	4	0	4
Resistente	5	0	5
Total	300	13	313

La tabla 12 muestra el perfil de resistencia antimicrobiana a los carbapenémicos, siendo la predominancia de aislamientos sensibles 304 (97,1 %) del total, 291 (93 %) correspondientes a *E. coli* y 13 (4,1 %) a *Klebsiella pneumoniae*, 4 (1,3 %) en clasificación de intermedio y 5 (1,6 %) aislamientos resistentes correspondientes a *E. coli*. Los resultados presentados en esta tabla son alentadores, debido a que, los carbapenémicos son la última opción de tratamiento en pacientes ambulatorios, generar resistencia a estos antibióticos deja al clínico con opciones limitadas de tratamiento encaminando al paciente a la multiresistencia, como es el caso de esos cinco pacientes de los cuales se aislaron cepas resistentes a estos antibióticos.

Tabla 13. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a los Nitrofuranos.

Cepa aislada			
	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Total
Sensible	294	12	306
Intermedio	1	0	1
Resistente	5	1	6
Total	300	13	313

La tabla 13 muestra el perfil de resistencia antimicrobiana a los nitrofuranos (nitrofurantoína), 306 (97,8 %) aislamientos fueron sensibles, 1 (0,3 %) clasificó en intermedio y 6 (1,9 %) fueron resistentes, de éstos 5 (1,6 %) pertenecieron a *E. coli* y 1 (0,3 %) a *Klebsiella pneumoniae*. Observamos a la mayoría de cepas sensibles a este antibiótico de gran utilidad, luego de las fluorquinolonas, estos resultados demuestran que este antibiótico es una gran alternativa de tratamiento.

Tabla 14. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a las Sulfonamidas/Trimetropin.

Cepa aislada				
Perfil	Escherichia	Klebsiella	Total	
	coli	pneumoniae		
Sensible	159	9	168	
Resistente	141	4	145	
Total	300	13	313	

La tabla 14 muestra el perfil de resistencia antimicrobiana al sulfametoxazol/Trimetropin, siendo 145 (46,3 %) aislamientos resistentes frente a 168 (53,7 %) que fueron sensibles. De los aislamientos resistentes 141 (45 %) pertenecen a cepas de *E. coli* y 4 (1,3 %) a cepas de *Klebsiella pneumoniae*. Los resultados evidencian valores cercanos de resistencia y sensibilidad, situación que es alarmante, este antibiótico no debería incluirse en los tratamientos empíricos, deberían priorizarse otras familias antes de su utilización y esperar los resultados del antibiograma.

Tabla 15. Perfil de Resistencia Antimicrobiana a los Monobactámicos – Aztreonam.

	Cepa		
Perfil	Escherichia Klebsiella		Total
	coli	pneumoniae	
Sensible	207	10	217
Resistente	93	3	96
Total	300	13	313

La tabla 15 muestra el perfil de resistencia antimicrobiana a los monobactámicos (aztreonam), 217 (69,3 %) aislamientos del total fueron sensibles frente a 96 (30,7 %) aislamientos resistentes, de los cuales 93 (29,7 %) pertenecen a *E. coli* y 3 (1 %) a *Klebsiella pneumoniae*. La mayoría de los aislamientos fueron sensibles y aquellos que se clasificaron en resistentes pertenecen a las cepas productoras de BLEE como mecanismo de resistencia.

Tabla 16. Mecanismo de Resistencia Antimicrobiana más Frecuente.

Mecanismo de resistencia	f_i	H_i %
No presenta	219	70,0
BLEE sensible a PLE*	6	1,9
BLEE resistente a PLE*	81	25,9
AmpC Plasmídico	6	1,9
Carbapenemasa - Metalobetalactamasa	1	0,3
Total	313	100,0

^{*}Primeras líneas de elección (Quinolonas)

La tabla 16 muestra el mecanismo de resistencia frecuente, 219 (70 %) de los aislamientos no presentan ningún mecanismo de resistencia, 81 (25,9 %) de los aislamientos son cepas productoras de BLEE resistentes a las primeras líneas de elección como las quinolonas, 6 (1,9 %) producen BLEE y son sensibles a las primeras líneas de elección, 6 (1,9 %) cepas produjeron AmpC plasmídico y 1 (0,3 %) cepa de *E. coli* produjo Carbapenemasa de Clase B, tipo Metalobetalactamasa.

Alrededor del 30 % de las cepas son productoras de BLEE y de esas el 25,9 % son resistentes a las primeras opciones tratamiento, limitando las alternativas del clínico y manifestando un panorama sombrío para estos pacientes. Ya en menores porcentajes tenemos a los que producen AmpC y aquellos que producen Carbapenemasas, esto asociado a sus marcadores de resistencia presentados previamente.

Tabla 17. Mecanismo de Resistencia Antimicrobiana según Edad.

Mecanismo de Resistencia -		Total		
Mecanismo de Resistencia	0-18	Total		
No presenta	15	126	78	219
BLEE sensible aPLE*	0	5	1	6
BLEE resistente aPLE*	4	49	28	81
AmpC Plasmídico	0	4	2	6
Carbapenemasa – Clase B	0	1	0	1
Total	19	185	109	313

^{*}Primeras líneas de elección (Quinolonas)

La tabla 17 muestra que 49 (15,7 %) de las cepas productoras de BLEE resistentes a las primeras líneas de elección pertenecen a urocultivos de pacientes de entre 19 y 64 años, 28 (9 %) de estas pertenecen a urocultivos de pacientes mayores de 65 años y 4 (1,3 %) pertenecían al grupo de edad entre los 0 y 18 años; 5 (1,6 %) cepas productoras de BLEE sensibles a las primeras líneas de elección pertenecen al grupo de edad entre los 19 y 64 años y 1 (0,3 %) corresponde a los mayores de 65 años; 4 (1,3 %) de las cepas AmpC pertenecen a pacientes entre 19 y 64 años y 2 (0,6 %) a mayores de 65, la Carbapenemasa de tipo Metalobetalactamasa pertenece al grupo entre 19 y 64 años.

Los pacientes ubicados en el sector de 19 a 64 años, son aquellos que presentaron las cepas productoras de distintos mecanismos de resistencia, situación aparte la del grupo entre 0 a 18 años, que si bien no son la mayoría los pocos aislamientos fueron resistentes a las primeras líneas de elección.

Tabla 18. Mecanismo de Resistencia Antimicrobiana según Sexo.

	Se	XO	Total	
	Masculino	Femenino	Total	
No presenta	8	211	219	
BLEE sensible aPLE*	0	6	6	
BLEE resistenteaPLE*	11	70	81	
AmpC Plasmídico	0	6	6	
Carbapenemasa – Clase B	0	1	1	
Total	19	294	313	

^{*}Primeras líneas de elección (Quinolonas)

La tabla 18 muestra que 76 (24,3 %) de las cepas productoras de BLEE fueron obtenidas de urocultivos de pacientes del sexo femenino y 11 (3,5 %) de pacientes del sexo masculino, las 6 (1,9 %) cepas AmpC pertenecen a pacientes de sexo femenino y la Carbapenemasa de tipo Metalobetalactamasa fue obtenida de una paciente de sexo femenino. Se evidencia que la mayoría de aislamientos provienen de pacientes femeninos, así como la mayoría de cepas resistentes, siendo las mujeres las más afectadas con esta infección y en las cuales es más recurrente, mención aparte a los pacientes de sexo masculino quienes, a pesar de no presentar recurrencia con esta infección, la mayoría de los que lo presenta posee cepas productoras de BLEE y que son resistentes a las primeras líneas de elección.

Tabla 19. Frecuencia de Urocultivos positivos según el Servicio de Procedencia del Paciente.

Servicio de Procedencia	f_i	H_i %
Medicina Interna	46	14,7
Ginecología y Obstetricia	85	27,2
Urgencias	49	15,7
Geriatría	10	3,2
Medicina General	96	30,7
Pediatría	7	2,2
Medicina Familiar	20	6,4
Total	313	100,0

La tabla 19 muestra la frecuencia de urocultivos positivos según el servicio de procedencia del paciente, el 30,7 % (96) de los casos fue derivado de medicina general, el 27,2 % (85) provino de ginecología y obstetricia, el 15,7 % (49) de urgencias, el 14,7 % (46) de medicina interna y el 11,8 % (37) de los servicios restantes. El servicio más afectado fue el de medicina general y el de ginecología y obstetricia esto asociado a que la mayoría de pacientes afectados fueron los del sexo femenino, los servicios de urgencias y medicina interna

también fueron afectados, pero en menores porcentajes respecto al de los servicios ya mencionados.

5.2. Discusión

El presente estudio permitió la identificación del perfil de resistencia antimicrobiana de los principales agentes productores de ITU, *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* (13 a 15) y los mecanismos de resistencia que producen estas cepas, siendo el 95,8 % de los aislamientos cepas de *E. coli*.

Se recolectaron 313 urocultivos positivos cuyos agentes causales hayan sido *E. coli* o *Klebsiella pneumoniae*, evaluándose la sensibilidad o resistencia a las principales familias de antibióticos utilizadas en los tratamientos de ITU, 39,9 % de las cepas presentaron resistencia a la amoxicilina/ácido clavulánico, aminopenicilina utilizada con el inhibidor de betalactamasa, este resultado es bajo en comparación a lo reportado por Teklu (20), Delgado-Serrano (15), Robles-Torres (18) y Gonzáles (16) quienes reportan tasas elevadas de resistencia a esta combinación de antibióticos con inhibidores de betalactamasas, esto asociado a los tratamientos empíricos y la automedicación.

En relación a las cefalosporinas, se evidenció resistencia a las cefalosporinas de primera generación en 44,7 % y a las de segunda generación (cefuroxima) en un 44,4 % de las cepas aisladas, lo que concuerda con la literatura que indica que generalmente si hay resistencia a las cefalosporinas de primera, están resistentes las cefalosporinas de segunda generación, estos reportes concuerdan con García (23) que señala tasas de resistencia elevadas, mientras que la cefalosporina de segunda generación (Cefoxitin), presentan baja resistencia 5,8 % esto concuerda con el reporte de García (13) y difere con lo mencionado por Loyola (11) que reporta tasas de 29,3 % de resistencia, cabe resaltar que en estas investigaciones el marcador de cefalosporina de segunda generación utilizado fue Cefoxitin, antibiótico utilizado en la evaluación de cepas productoras de AmpC y no es considerado como una opción de tratamiento en las infecciones del tracto urinario, de haber altas tasas de resistencia tendríamos altas tasas de cepas productoras de AmpC, situación que en el presente estudio no se dió y será detallada en los siguientes párrafos.

Evaluando a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, las tasas de resistencia son de 30,3 % y 29 % respectivamente, resultado similar al que reporta Medina (14) y Cabrera (17), mencionando tasas menores al 30 %.

La sensibilidad a los Carbapenémicos (Imipenem, Ertapenem, Meropenem) es del 97,1 %, esta situación es satisfactoria debido a que los Carbapenémicos son antibióticos de última elección en casos donde hay resistencia a la mayoría de medicamentos de primera elección o cuando existen cepas productoras de BLEE o AmpC, este reporte es similar al de

los autores (11,13, 15) aquellos que reportan niveles altos y otros que no reportan resistencia, sin embargo, difiere con los resultados de Medina (14) quién reporta 30 % de resistencia a Carbapenémicos.

Por otro lado, las quinolonas (ácido nalidíxico) y fluorquinolonas de segunda generación (ciprofloxacina y norfloxacina), antibióticos utilizados como primera opción de tratamiento, presentan tasas elevadas de resistencia, ciprofloxacina presenta 55,9 % de resistencia, norfloxacina 55,6 % y el ácido nalidíxico 62,6 %, en general todas las cepas presentan elevada resistencia a las quinolonas y fluorquinolonas de segunda generación, este reporte concuerda con García (13) que reporta resistencia elevada a ciprofloxacina, Medina (14) que establece resistencia mayor al 50 % a las quinolonas y a las fluorquinolonas de segunda generación, Cabrera (17) que establece resistencia de las quinolonas mayor al 60 % y difiere de Gonzáles (16) y Robles (18) que reportan tasas bajas o moderada resistencia a las quinolonas.

En relación a los aminoglucósidos, amikacina y gentamicina, los hallazgos demostraron sensibilidad en un 91,7 % y 82,7 % respectivamente, resultados similares a los obtenidos por Cabrera (17) y distintos a lo reportado por Loyola (11), cuyo estudio en población similar demuestra altos niveles de resistencia a los aminoglucósidos, situación que pone de manifiesto la necesidad de evaluar el protocolo de tratamiento empírico utilizado en esa región del país, los niveles de automedicación y el éxito terapéutico de los tratamientos, estos resultados asociados a los altos niveles de aislamientos de cepas productoras de BLEE.

El antibiótico sulfametoxazol/Trimetropin, es uno de los antibióticos con mayor tasa de resistencia, presentando 46,3 % de cepas resistentes, estos resultados son similares a los reportados por García (13), Gonzáles (16), Cabrera (17) y Teklu (20), que señalan tasas de 50 a 80 % de resistencia, sin embargo, autores como Medina (14) y Robles (18) reportan tasas bajas o moderada resistencia a esta combinación de antibióticos sulfonamidas y diaminopirimidinas,

Los monobactámicos, como el aztreonam, presentaron un 30,7 % de resistencia en el total de los aislamientos, siendo este reporte significativo cuando se tratan de cepas productoras de BLEE que son resistentes a gran parte de antibióticos incluyendo a los de esta familia, por último tenemos a la nitrofurantoína, del grupo de los nitrofuranos, que presenta sensibilidad en un 97,8 %, estos resultados concuerdan con lo reportado por Gonzáles (16) y Cabrera (17) y difiere con el reporte de Loyola (11) quién hace mención al hallazgo del 50 % de las cepas de su estudio resistentes a este antibiótico.

Del total de las cepas en estudio 27,8 % son productoras de BLEE, esto quiere decir que son resistentes a todos los medicamentos betalactámicos como las penicilinas,

aminopenicilinas, cefalosporinas de primera, segunda, tercera y cuarta generación y monobactámicos, limitando las opciones de tratamiento.

De estas cepas 25,9 % son cepas resistentes a las primeras líneas de elección como las quinolonas y fluorquinolonas de segunda generación, limitando aún más las opciones de tratamiento, estos resultados concuerdan con García (13), Robles (18), Loyola (11), Teklu (20), Gharavi (21) y García (23) quienes señalan tasas elevadas de cepas productoras de BLEE, cabe resaltar que la presente investigación reportó tasas elevadas de sensibilidad a los aminoglucósidos y nitrofuranos, medicamentos efectivos y de elección en el tratamiento de estas infecciones por cepas productoras de BLEE, sin embargo, el 1,9 % de las cepas son productoras de AmpC y el 0,3 % son productoras de Carbapenemasas de tipo Metalobetalactamasa, agotando las opciones de antibióticos debido a que, estas cepas son resistentes a los Carbapenémicos y encaminan al desarrollo de la multidrogo resistencia lo que desencadena desenlaces no convenientes en los pacientes.

Las cepas resistentes (BLEE, AmpC, Carbapenemasas) provienen en 1,3 % de pacientes pediátricos, 18,8 % de pacientes entre 19 y 64 años y el 9,9 % de pacientes mayores de 65 años.

Del total de muestras el 93,9 % pertenecía a mujeres, estos resultados concuerdan con lo reportado por Remenik (22) quien menciona en sus hallazgos alta recurrencia de mujeres y pacientes entre los 20 y 40 años y 24,1 % de pacientes mayores de 60 años. El servicio más afectado fue el de medicina general con un 30,7 %, ginecología y obstetricia 27,2 %, urgencias 15,7 % y medicina interna 14,7 %, resultados similares a lo reportado por García (13) quien manifiesta que el servicio más afectado fue el servicio de urgencias.

Conclusiones

- 1. Se reportó altos niveles de resistencia antimicrobiana a las cefalosporinas de primera y segunda generación, quinolonas y sulfametoxazol/Trimetropin y moderada resistencia a la amoxicilina/ácido clavulánico. Asimismo, elevados índices de sensibilidad a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, a los carbapenémicos, aminoglucósidos, nitrofuranos y monobactámicos. Se aislaron alrededor de 30 % de cepas productoras de BLEE y bajos niveles de cepas productoras de AmpC y Carbapenemasas, situación alarmante debido a que, las cepas fueron obtenidas de muestras de pacientes ambulatorios, esto demuestra el alto nivel de cepas multirresistentes circulantes a nivel comunitario con patrones de resistencia variables, lo que supone un alto riesgo a la sociedad, las cepas multirresistentes están asociadas a mortalidad y altos costos de tratamiento. Estos hallazgos contribuirán con la generación de un continuo sistema de vigilancia de cepas multirresistentes, la mejor elección del tratamiento antibiótico empírico y fomentará la investigación de nuevas metodologías que permitan emitir el antibiograma interpretado en menos tiempo limitando así la suministración empírica que contribuye con el incremento de la resistencia antimicrobiana.
- 2. El perfil de resistencia antimicrobiana a la amoxicilina/ácido clavulánico de las cepas estudiadas fue moderadamente alto, lo que concuerda con los estudios a nivel nacional e internacional, estos valores asociados a la automedicación y la no culminación del tratamiento por parte de los pacientes, este antibiótico es de fácil distribución y de manejo común en el tratamiento de las infecciones.
- 3. El perfil de resistencia antimicrobiana a las cefalosporinas, que actúan a nivel de pared inhibiendo la síntesis, indican altos niveles de resistencia a las cefalosporinas de primera y segunda generación, alrededor del 50 % de las cepas aisladas son resistentes, mientras que las cefalosporinas de tercera y cuarta generación presentan altos niveles de sensibilidad, pese a que este estudio reportó cerca del 30 % de cepas productoras de BLEE, en relación a las cefalosporinas de segunda generación, en la evaluación fenotípica se utilizaron Cefuroxima como opción de tratamiento del cual provienen los altos niveles de resistencia y Cefoxitin, que sirve como marcador de cepas productoras de AmpC, los niveles altos de sensibilidad a esta cefalosporina se asocian a los bajos niveles de producción de cepas AmpC.
- 4. Por otro lado, la resistencia a las quinolonas y fluorquinolonas de segunda generación están por encima del 55 %, en Latinoamérica, la mayoría de los estudios reportan alta resistencia a las quinolonas, esto en relación a que son los medicamentos de primera elección porque inhiben la síntesis de ADN bacteriano, son antibióticos de amplio

espectro ya que abarcan la mayoría de los uropatógenos, por esta razón son considerados como antibióticos efectivos y de elección común cuando se tratan las ITU, esto aunado a que no siempre se solicitan urocultivos que confirmen el uropatógeno y aquellos antibióticos que deben suministrase al paciente, esta práctica ha generado altos niveles de resistencia que ahora evidenciamos limitando las opciones de tratamiento.

- 5. El perfil de resistencia antimicrobiana a los aminoglucósidos utilizados, amikacina y gentamicina, indican altos niveles de sensibilidad, siendo de los principales antibióticos de elección en el tratamiento de ITU luego de las quinolonas, agentes antimicrobianos que actúan como bactericidas, inhibiendo la síntesis proteica, actuando directamente en los ribosomas bacterianos, sin embargo, existen niveles mínimos de resistencia que podrían incrementarse en aquellos pacientes que tienen infecciones a repetitiva y que probablemente desarrollen mecanismos de resistencia antibacteriana que limiten su tratamiento.
- 6. El perfil de resistencia a Carbapenémicos presenta tasas de sensibilidad elevadas, siendo estos antibióticos de última elección por la toxicidad que estos inducen y por los periodos de tiempo en los que se debe suministrar a fin de que hagan efecto, dado que periodos cortos de suministración están asociados a fracaso terapéutico, estos niveles bajos de resistencia se asocian a que la población en estudio estuvo compuesta por pacientes ambulatorios y que la ITU fue adquirida en la comunidad.
- 7. En relación a los nitrofuranos (Nitrofurantoína), las tasas de sensibilidad son elevadas, éstos actúan impidiendo la formación de la pared bacteriana, estos índices de sensibilidad la hacen una de las mejores elecciones a la hora de prescribir el antibiótico empírico, hasta esperar la confirmación del antibiograma interpretado por parte del laboratorio, cabe mencionar que no es el primer antibiótico de elección, dado que uno de los microorganismos más frecuentes causantes de ITU luego de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, es el *Proteus mirabilis* y presenta resistencia intrínseca a este antibiótico.
- 8. Las sulfonamidas y Trimetropin abarcan alrededor del 50 % de las cepas resistentes, descartándolo como medicamento de elección y demostrando que es uno de los medicamentos luego de las quinolonas que más altos niveles de resistencia tiene, siendo un antibiótico de uso común y de manejo comunitario, lo que explicaría los niveles de resistencia generados en la presente investigación.
- 9. Los monobactámicos son antibióticos de baja frecuencia de uso, y en el presente estudio tuvieron altos índices de sensibilidad, la resistencia que presentaron se asocia a las cepas que produjeron BLEE, que como mecanismo de resistencia abarcan a los

- monobactámicos (Aztreonam), por lo general la resistencia a este antibiótico es baja si no está asociado a cepas que produzcan este tipo de betalactamasas de espectro extendido.
- 10. Entre los mecanismos de resistencia más frecuentes, el más habitual en las cepas en estudio fue la producción de BLEE, cepas resistentes a gran parte de las familias de antibióticos, de estas cepas la mayoría presentó resistencia a quinolonas y fluorquinolonas, primeras líneas de elección, optando por los aminoglucósidos que presentan bajos índices de resistencia y que son una alternativa efectiva en estos casos, donde las cefalosporinas, penicilinas, aminopenicilinas y monobactámicos no son una opción de tratamiento, este tipo de resistencia plasmídica cobra importancia debido a que, la población en estudio fue conformada por pacientes ambulatorios, lo que evidencia cepas BLEE circulantes en la comunidad, significando un alto riesgo de adquisición de estas cepas multirresistentes, por otro lado se incluyeron reportes de cepas AmpC y Carbapenemasas, cepas resistentes a la última línea de elección viable que son los Carbapenémicos, situación que es alarmante y obliga a mantener vigilancia epidemiológica sobre estas cepas de circulación activa en la población.
- 11. La población más afectada fue aquella entre los 19 y 64 años de edad y en menor cantidad los adultos mayores de 65 años, sin embargo, cobra importancia el hallazgo de cepas BLEE en población pediátrica, pacientes desde el año de nacidos hasta los 18 años, esto evidencia la necesidad de investigar antecedentes de hospitalización, estilos de vida que expliquen la adquisición de cepas resistentes en pacientes tan jóvenes.
- 12. Las mujeres son las más afectadas con las infecciones, y son las que tienen mayor riesgo de complicación, sin embargo, esta investigación reportó hallazgos en pacientes varones que portan cepas productoras de BLEE y que son resistentes a las primeras líneas de elección antibiótica, dada la anatomía del varón, la sintomatología es tardía y esto es un agravante de la situación.
- 13. La mayoría de los pacientes fueron derivados del servicio de medicina general, al que acuden pacientes de todas las edades, ginecología y obstetricia que en su mayoría fueron pacientes gestantes, todos ellos que acuden con o sin sintomatología de ITU, a diferencia del servicio de urgencias, donde los pacientes acuden con todas las molestias propias de la infección, muchas veces se les suministran antibióticos de amplio espectro sin cubrir primeramente los de elección común, lo que se considera como un factor que contribuye al desarrollo de resistencia antimicrobiana.

Recomendaciones

- 1. Conformar un comité de vigilancia de resistencia antimicrobiana, que monitoree el uso racional de los antimicrobianos y establezca normas respecto al tratamiento empírico.
- 2. Desarrollar actividades de promoción en salud que aborden esta problemática y contribuyan con la desaceleración de ésta.
- 3. La administración conjunta de sulfametoxazol/Trimetropin muestra niveles altos de resistencia por lo que no debería ser prescrito como tratamiento inicial.
- Las quinolonas presentan tasas de resistencia mayores al 55 % por lo que no deberían ser consideradas en el tratamiento empírico, reservarse hasta obtener los antibiogramas que demuestren su sensibilidad.
- 5. No optar por los aminoglucósidos como tratamiento inicial, dado que su administración es por vía parenteral, optar por estos en pacientes con riesgo de urosepsis.
- 6. Se pone de manifiesto la necesidad de mantener un registro local de uropatógenos más frecuentes y del perfil de resistencia antimicrobiana que éstos producen en la población.
- 7. Instar a los establecimientos de salud que cumplan con la emisión de resultados en el tiempo establecido.
- 8. Generar estrategias que regulen el acceso a los antimicrobianos.

Referencias Bibliográficas

- Castrillón , Machado-Alba J, Gómez S, Gómez M, Remolina , Ríos J. Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infeccion urinaria. Infectio. 2019; 23(1): p. 45 - 51.
- Yábar M, Curi-Pesantes B, Torres C, Calderón-Anyosa R, Riveros M, Ochoa T. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de Escherichia coli provenientes de urocultivos. RPMESP. 2017; 34(4): p. 1 - 5.
- 3. Instituto Nacional de Salud [Internet]. [Online]. [cited 2022 Junio. Available from: https://bit.ly/3VsxFSx.
- 4. Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. Microbiología Médica. 27th ed. México: McGrawHill; c2016.
- 5. Miranda M. Escherichia coli portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia. Sanid. Mil. 2013; 69(4): p. 1.
- 6. Urquizo G, Arce J, Alanoca G. Resistencia bacteriana por Betalactamasas de Espectro Extendido: Un problema creciente [Internet]. Rev. Méd. La Paz. 2018; 24(2): p. 77-83.
- 7. OPS [Internet]. [Online].; 2020 [cited 2022 Junio. Available from: https://bit.ly/3PUiHny
- 8. De La Rosa S. Perfil de Resistencia Antimicrobiana en Pacientes con Infección Urinaria del Servicio de Emergencia Adulto del Hospital San Jose de Callao del 2010 - 2017. Tesis para optar el título de especialista en Medicina de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Lima (Perú):; 2019.
- 9. Garza-Montúfar M, Treviño-Valdez P, De la Garza-Salinas L. Resistencia bacteriana y comorbilidades en pacientes urológicos ambulatorios con urocultivos positivos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2018; 56(4): p. 347-53.
- 10. Marcos-Carbajal P, Galarza-Pérez M, Huancahuire-Vega S, Otiniano-Trujillo S, Soto-Pastrana J. Comparación de los perfiles de resistencia antimicrobiana de Escherichia coli uropatógena e incidencia de la producción de betalactamasas de espectro extendido en

- tres establecimientos privados de salud de Perú. Rev. Biomédica [Internet]. 2020; 40(1): p. 139-147.
- 11. Loyola S, Concha-Velasco F, Pino-Dueñas J, Vasquez-Luna N, Juarez P, Llanos C, et al. Antimicrobial Resistance Patterns and Dynamics of Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Uropathogenic Escherichia coli in Cusco, Peru. Rev. Antibiotics. 2021; 10(485): p. 1-10.
- 12. Expósito L, Bermellón S, Lescaille L, Delgado N, Aliaga I. Resistencia antimicrobiana de la Escherichia coli en pacientes con infección del tracto urinario. Rev. Inf. Cient. [Internet]. 2019; 98(6): p. 755-764.
- 13. García Y, Filott M, Campo M, Gómez L, Bettín A. Perfiles de los fenotipos de resistencia en Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae en Barranquilla, Colombia. Rev. Cien. Bio. [Internet]. 2020; 9(1): p. 15-24.
- Medina-García D, García-Carranza F. Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos de un hospital de Chihuahua, México. Rev. Med.Int. Mex. [Internet]. 2021; 37(4): p. 494-505.
- 15. Delgado-Serrano J, Albarracín M, Rangel-Vera J, Galeano-Salazar E, Niño-Vargas D, Wilches-Cuadros M, et al. Rev. Med. UNAB [Internet]. 2020; 23(3): p. 405-413.
- Gonzáles A, Terán E, Durán A, Alviárez. Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad. Rev. Inst. Nac. Hig. "Rafael Rangel" [Internet]. 2019; 50(1 y 2): p. 4-12.
- 17. Cabrera L, Díaz L, Díaz S, Carrasco A, Ortiz G. Multirresistencia de Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae provenientes de pacientes con infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. Rev. Cub. Med. Gen. Integ. [Internet]. 2019; 35(1): p. 1-15.
- 18. Robles-Torres J, Ocaña-Munguía M, Madero-Morales P, Ruiz-Galindo E, Garza-Gonzáles E, Gómez-Guerra L. Antimicrobial resistance and extended spectrum beta-lactamases in urinary tract infections: A serious problem in Northern Mexico [Internet]. Rev. Mex. Urol. 2020; 80(2): p. 1-12.
- 19. Steev F, Concha-Velasco J, Pino-Dueñas N, Vasquez-Luna P, Juarez C, Llanos G, et al. Antimicrobial resistance patterns and dynamics of extended-spectrum β-lactamase-

- producing uropathogenic escherichia coli in cusco, peru [Internet]. MDPI Antibiotics. 2021; 10(5): p. 485.
- Teklu D, Negeri A, Legese M. Extended-spectrum beta-lactamase production and multidrug resistance among Enterobacteriaceae isolated in Addis Ababa, Ethiopia [Internet]. Antimicrob Resist Infect Control. 2019; 8(39): p. 485.
- 21. Gharavi M, Zarei J, Roshani-Asl P. Comprehensive study of antimicrobial susceptibility pattern and extended spectrum beta-lactamase (ESBL) prevalence in bacteria isolated from urine samples [Internet]. Sci Rep. 2021; 11(578): p. 485.
- 22. Remenik-Zarauz V, Diaz-Velez C, Apolaya-Segura M. Factors Associated with the Presence of ExtendedSpectrum Beta-LactamaseProducing Pathogens in Urinary Tract Infections in a Private Clinic in Lima, Peru [Internet]. Rev. Ciencias de la Salud. 2020; 18(2): p. 485.
- 23. Garcia K, Mescua J. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en urocultivos en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo del 2015 al 2017. Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano. Huancayo:; 2018.
- 24. Bazán K, Hilario F. Factores de riesgo para ITU por gérmenes productores de BLEE en niños del Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé, 2015 - 2017. Tesis para optar el título profesional de Médico Cirujano. Huancayo.
- 25. Fonseca F. Perfil de sensibilidad en enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido aislados de urocultivo de pacientes pediátricos con infecciones urinarias. Hospital Nacional Hipólito Unanue. 2015. Tesis para optar el título profesional de Licenciado en Tecnología Médica en Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica. Lima:; 2017.
- 26. Solano A, Solano A, Ramírez X. Actualización del manejo de infecciones de las vías urinarias no complicadas. Rev. Méd. Sinergia [Internet]. 2020; 5(2): p. 1-11.
- 27. Guzmán N, García-Perdomo H. Novedades en el diagnóstico y tratamiento de la infección de tracto urinario en adultos. Rev. Mex. Urol. [Internet]. 2019; 79(6): p. 1-14.

- 28. López J, Campuzano G. El urocultivo: prueba ineludible para el diagnóstico específico de la infección del tracto urinario y el uso racional de los antibióticos. Med&Lab [Internet]. 2014; 19(5-6): p. 211-242.
- 29. Cabezas L, Gutiérrez C, Palacio R. Manual de recolección, procesamiento e interpretación de cultivos en muestras clínicas obtenidas para estudio bacteriológico. Int. del Antibio. en la práctica clínica diaria. 2018.
- 30. Soto J, Guillén A, Rojas R. Manual de procedimientos en Microbiología Urocultivo. Soc. Científ. Peruana de Microbiología. 2014.
- 31. CLSI [Internet]. [Online].; 2022 [cited 2022 Julio 12. Available from: https://clsi.org/.
- 32. Dueñas C, Quintana L, Quintero I, Garcerant I, Ramos Y, Ramírez A, et al. Lectura interpretada de antibiograma: un enfoque basado en preguntas. Rev. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo [Internet].; 21(3): p. 252-262.
- 33. EUCAST [Internet]. [Online].; 2022 [cited 2022 Julio 12. Available from: https://www.eucast.org/.
- 34. Matuschek E, Brown D, Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories. Clin. Microbiol. Infect. [Internet]. 2014; 20(4): p. 255-266.
- 35. Obando P, Suárez-Arrabal M, Esparza M. Descripción general de los principales grupos de fármacos antimicrobianos. Antibióticos. Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [Internet]. 2020; 3(3): p. 1-30.
- 36. U.S. Food and Drug Administration. Animation of Antimicrobial Resistance [Archivo de video].; 2017 [cited 2022 Julio 22. Available from: https://bit.ly/3Wouj4w.
- 37. Munoz-Price L. Extended-spectrum beta-lactamases. Rev. UpToDate [Internet]. 2021; 3(3): p. 1-21.
- 38. Castanheira M, Simner P, Bradford P. Extended-spectrum β-lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. JAC Antimicrob Resist [Internet]. 2021; 3(3): p. 1-21.

- 39. Giske C, Martinez-Martinez L, Cantón R, Stefani S, Skov R, Glupczynski Y, et al. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. EUCAST European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [Internet]. 2017; 3(3): p. 14-22.
- 40. Alarcón M, Justa M. Bacteriuria asintomática. Protoc diagn ter pediatr [Internet]. 2022; 3(3): p. 132-139.
- 41. OMS Organización Mundial de la Salud [Internet]. [Online].; 2022 [cited 2022 Julio 24. Available from: https://www.who.int/es.
- 42. Salazar A, Sandoval A, Armendáriz J. Biología Molecular [Internet]. Segunda ed. Mexico: McGraw-Hill; 2022.
- 43. Barrero L. Microbiología Clínica España: Síntesis; 2016.
- 44. Domínguez N. Bacteriófagos. Rev. Fac. Med. Hum. [Internet]. 2020; 20(1): p. 1-2.
- 45. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación [Internet]. Sexta ed. Mexico: McGraw-Hill; 2017.
- 46. Manterola C, Otzen T. Estudios Observacionales. Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica. Rev. Int. J. Morphol. 2014; 32(2): p. 634-645.
- 47. SINCIE. José Supo Validación de Instrumentos [Archivo de video]; 2018 [cited 2022 Diciembre 10 [02:01] Available from: https://bit.ly/3FUhoQC.
- 48. Miranda J, Pinto J, Faustino M, Sánchez-Jacinto B, Ramirez F. Resistencia antimicrobiana de uropatógenos en adultos mayores de una clínica privada de Lima, Perú. Rev. perú. med. exp. salud publica [Internet]. 2019; 36(1): p. 87-92.
- 49. Camayo R. Prevalencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en urocultivos realizados en el Hospital II EsSalud Huancavelica. Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica, Especialidad: Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica. Huancayo:; 2018.

Anexos

Anexo 1. Matriz de Consistencia

Definición del problema	Objetivos	Formulación de hipótesis	Metodología	Población, técnica de muestreo y muestra	Técnicas e instrumentos
Problema general:	Objetivo general:	Hipótesis	Método General:	Población:	Técnicas
¿Cuál es el perfil de resistencia	Determinar el perfil de resistencia	General:	Científico	313 de urocultivos	Recolección de
antimicrobiana en cepas de E. Coli y	antimicrobiana en cepas de E. Coli y	No aplica		positivos de octubre	datos:
Klebsiella pneumoniae de	Klebsiella pneumoniae de		Tipo de	2021 – junio 2022	Técnica:
urocultivos positivos de pacientes	urocultivos positivos de pacientes		investigación:	Muestra:	Observación
atendidos en el Policlínico	atendidos en el Policlínico		Básica	313 de urocultivos	
Metropolitano de Huancayo -	Metropolitano de Huancayo -		Nivel:	positivos de octubre	Instrumentos:
EsSalud?	EsSalud		Descriptivo	2021 – junio 2022	
Problemas específicos:	Objetivos específicos:		Diseño de la		Ficha de
1. ¿Cuál es el perfil de resistencia	1. Determinar el perfil de resistencia		Investigación:		recolección de
antimicrobiana de E. coli y	antimicrobiana de cepas de E.		No experimental		Datos
Klebsiella pneumoniae a las	Coli y Klebsiella pneumoniae a la		Transversal		
aminopenicilinas/Inhibidores de	aminopenicilinas/inhibidores de		Retrospectivo		
betalactamasas?	betalactamasas.		Observacional		
2. ¿Cuál es el perfil de resistencia	2. Determinar el perfil de resistencia				
antimicrobiana de E. coli y	antimicrobiana de cepas de E.				
Klebsiella pneumoniae a las	Coli y Klebsiella pneumoniae a				
cefalosporinas?	las cefalosporinas.				
3. ¿Cuál es el perfil de resistencia	3. Determinar el perfil de resistencia				
antimicrobiana de E. coli y	antimicrobiana de cepas de E.				
Klebsiella pneumoniae a las	Coli y Klebsiella pneumoniae a				
quinolonas?	las quinolonas.				
4. ¿Cuál es el perfil de resistencia	4. Determinar el perfil de resistencia				
antimicrobiana de E. coli y	antimicrobiana de cepas de E.				
Klebsiella pneumoniae a los	Coli y Klebsiella pneumoniae a				
aminoglucósidos?	los aminoglucósidos.				
5. ¿Cuál es el perfil de resistencia	5. Determinar el perfil de resistencia				
antimicrobiana de E. coli y	antimicrobiana de cepas de E.				

Vlaheialla programaniaa a las	Coli v Vlaheialla praymoniae e
Klebsiella pneumoniae a las	Coli y Klebsiella pneumoniae a
carbapenémicos?	los carbapenémicos.
6. ¿Cuál es el perfil de resistencia	6. Determinar el perfil de resistencia
antimicrobiana de E. coli y	antimicrobiana de cepas de E.
Klebsiella pneumoniae a los	Coli y Klebsiella pneumoniae a
nitrofuranos?	los nitrofuranos.
7. ¿Cuál es el perfil de resistencia	7. Determinar el perfil de resistencia
antimicrobiana de E. coli y	antimicrobiana de cepas de E.
Klebsiella pneumoniae a las	Coli y Klebsiella pneumoniae a
sulfonamidas/Trimetropin?	las sulfonamidas/Trimetropin.
8. ¿Cuál es el perfil de resistencia	8. Determinar el perfil de resistencia
antimicrobiana de E. coli y	antimicrobiana de E. coli y
Klebsiella pneumoniae a los	Klebsiella pneumoniae a los
monobactámicos?	monobactámicos
9. ¿Cuál es el mecanismo de	9. Determinar el mecanismo de
resistencia antimicrobiana más	resistencia antimicrobiana más
frecuente?	frecuente.
10. ¿Cuál es el mecanismo de	10. Determinar el mecanismo de
resistencia antimicrobiana según	resistencia antimicrobiana según
edad?	edad.
11. ¿Cuál es el mecanismo de	11. Determinar el mecanismo de
resistencia antimicrobiana según	resistencia antimicrobiana según
sexo?	sexo.
12. ¿Cuál fue la frecuencia de	12. Determinar la frecuencia de
urocultivos positivos según el	urocultivos positivos según el
servicio de procedencia del	servicio de procedencia del
paciente?	paciente.

Anexo 2. Cuadro de Operacionalización de Variables

	Definición Definición		<u>=</u>	Operacionalización			
Variables	conceptual	operacional	Dimensiones	Subdimensiones	Indicadores	Escala de medición	Tipo de variable
Principal	Mecanismo de	La evaluación	Resistencia	Perfil de resistencia	Sensible	Nominal	Categórica
	Resistencia	se desarrolla	antimicrobiana por:	antimicrobiana de E. coli			nominal
Perfil de	Antimicrobiana	mediante la		a las aminopenicilinas,	Intermedio		politómica
resistencia	mediado por	evaluación del	Inactivación	aminoglucósidos,			
antimicrobiana	mutación,	antibiograma		cefalosporinas,	Resistente		
	destrucción o	convencional y	Mutación	quinolonas,			
	inactivación,	el		sulfonamidas,	Valores		
	eflujo,	antibiograma	Eflujo	carbapenémicos,	clasificados con		
	transferencia	en búsqueda de		nitrofuranos y	los puntos de corte		
	genética o	mecanismos de	Transferencia	producción de BLEE,	establecidos por		
	inhibición	resistencia	genética	AmpC y	CLSI (31) y		
	enzimática.	(prueba de		Carbapenemasas.	EUCAST (33).		
		sinergia de					
		discos) con la		Perfil de resistencia			
		técnica		antimicrobiana de			
		establecida por		Klebsiella pneumoniae a			
		el EUCAST.		las aminopenicilinas,			
				aminoglucósidos,			
				cefalosporinas,			
				quinolonas,			
				sulfonamidas,			
				carbapenémicos y			
				nitrofuranos y			
				producción de BLEE,			
				AmpC y			
				Carbapenemasas.			

	Definición	Definición			Оре	eracionalización		
Variables	conceptual	operacional	Dimensiones	Subdimensiones	Indicadores	Escala de medición	Tipo de variable	
De caracterización	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un	Años de vida del paciente al momento de la	Población pediátrica		0 – 18 19 – 64	Cardinal	Categórica cardinal	
Edad	ser vivo.	entrega de la muestra.	Adultos Adultos mayores	-	> 65			
Sexo	Condición biológica del organismo que distingue entre masculino y femenino.	Sexo del paciente del cual se obtuvo la muestra.	Masculino Femenino	-	Masculino Femenino	Nominal	Categórica nominal dicotómica	
Procedencia del paciente	Área a donde acudió al paciente.	Área donde se le indicó al paciente la solicitud del examen.	Consulta externa Medicina Interna Ginecología y Obstetricia Urgencias Geriatría Medicina General Pediatría Medicina Familiar Consulta de atención inmediata	-	Área de procedencia indicada en la solicitud del paciente	Nominal	Categórica nominal politómica	

Anexo 3. Ficha de Recolección de Datos

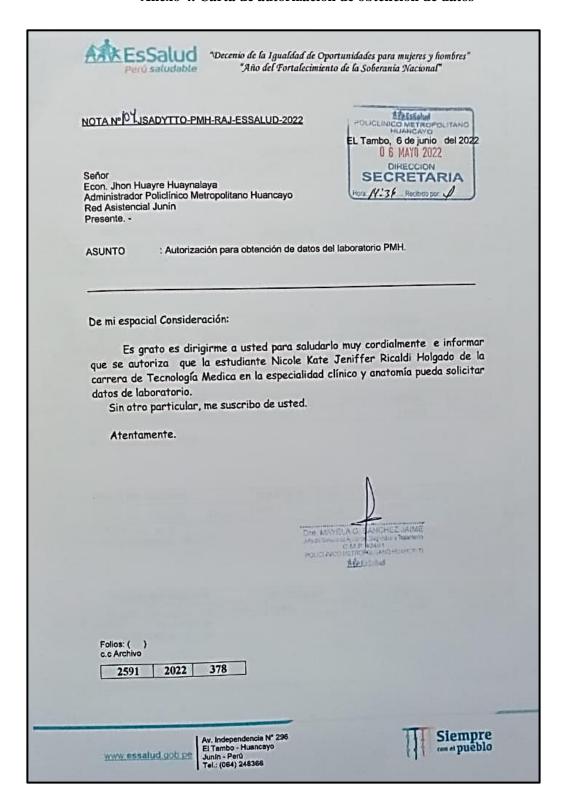
UROCULTIVOS POSITIVOS

PERFIL DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

(MÉTODO FENOTÍPICO "KIRBY BAUER")

	N°
Edad: F	
Procedencia del paciente:	
Consulta Ext. Medicina Int. Ginecología y Obstetricia Urgencias	
Geriatría Medicina Gral. Pediatría Medicina Familiar	
Consulta de Atención Inmediata	
Cepa aislada:	
Antibiograma:	
Mecanismo de Resistencia:	

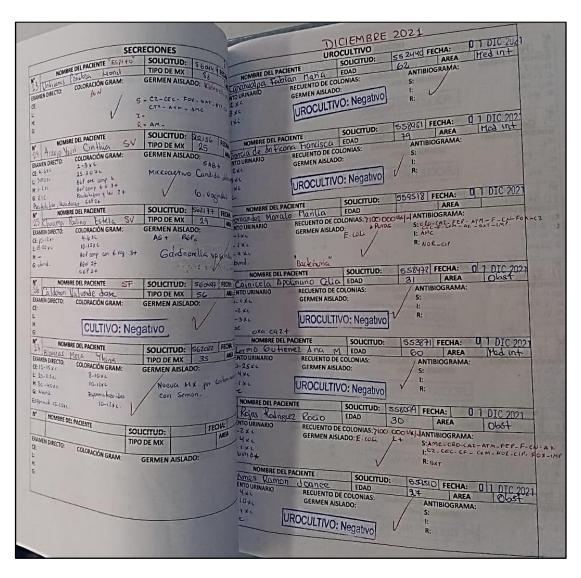
Anexo 4. Carta de autorización de obtención de datos



Anexo 5. Evidencias del Desarrollo del Trabajo



Observación del registro de resultados de los Urocultivos



Registro de resultados de los Urocultivos y aquellos que fueron positivos (con desarrollo según valoración) con su respectivo antibiograma



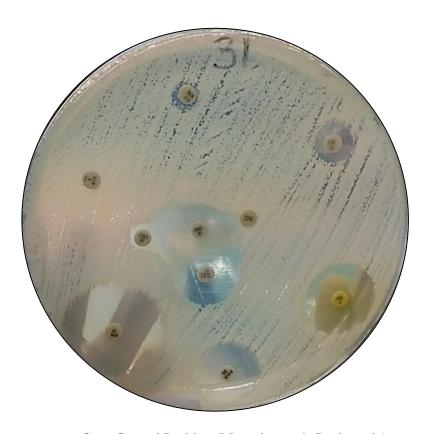
Contraste de datos



Observación de las cepas Control



Cepa Control Negativo (Mecanismos de Resistencia)



Cepa Control Positivo (Mecanismos de Resistencia)