

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

"PREVALENCIA Y FACTORES DE EXPOSICIÓN PARA ESCHERICHIA COLI PRODUCTORA DE BETA LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN UROCULTIVOS"

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES

CRISTINA ELIZABETH ANDRADE LARCO

DAYÁN ESTHEFANÍA MUÑOZ AGUIRRE

DIRECTOR DE TESIS

DR. CARLOS PROAÑO

ASESOR METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

FREUD CÁCERES PhD., M.D

QUITO, ECUADOR

2013

DEDICATORIA

A todas las personas que nos apasionamos por la medicina, la analizamos y la discutimos; las conclusiones serán muchas y se las conocerá a través del tiempo.

Cristina E. Andrade L.

Dedico este trabajo a mis padres, quienes con su ejemplo, apoyo y comprensión lograron encaminar mi esfuerzo a cumplir una de las metas fundamentales de mi vida. Con su inagotable energía, amor y sabiduría que me acompañaron día a día, han hecho que todo sea posible. A mi hermana, por estar presente y darme motivaciones para avanzar, llenándome de alegría en los momentos más difíciles.

Dayán Muñoz Aguirre

AGRADECIMIENTO

Debo especial gratitud a una serie de personas, cuya ayuda me permitió culminar con éxito esta jornada de formación profesional, a mi padre Fausto R. Andrade G., la primera persona que coadyuvo mi decisión de estudiar medicina, a mi excelente madre Ana Cristina Larco S., mi fuerza y ejemplo, abnegada e inteligente, que con su infinito amor ha formado una bella familia, a mi hermano F. Javier Andrade L., el único e insuperable baluarte familiar, a Clarisa Santamaría De La Cueva, mi abuelita bondadosa que me bendice todos los días. Orgullosamente a mis ancestros por el ejemplo de superación, rebeldía y rectitud. A mis familiares cercanos que se han mostrado partidarios, enérgicos y entusiastas en mi trayectoria estudiantil.

Expreso mi reconocimiento al Facultad de Medicina de la PUCE, a su Personal Docente y Administrativo, por las valiosas orientaciones académicas durante mi carrera, al Hospital de las Fuerzas Armadas HG-1 por abrirnos las puertas para obtener y analizar los resultados que forman parte de este trabajo. Al Dr. Carlos Proaño y al Dr. Freud Cáceres, que en forma amplia y profesional orientaron positivamente el proceso de investigación y desarrollo de nuestra tesis de grado. De igual manera estrechamos la mano de los colegas y amigos de varios sectores del país que con sus buenos augurios, nos impulsaron a culminar con éxito la noble profesión de la medicina. Gracias a todos, con respeto y sinceridad.

Cristina E. Andrade L.

A mi familia, por ser parte esencial de mi formación como persona, por ser siempre mi fortaleza y mi felicidad.

A la Facultad de Medicina de la Universidad Católica y profesores, por brindarme las herramientas necesarias para convertirme en médico de excelencia, porque fueron testigos de mi caminar.

Al director de tesis Dr. Carlos Proaño y al asesor metodológico Dr. Freud Cáceres, quienes con su experiencia, asesoramiento y dirección en la investigación, estimularon al aprendizaje y crecimiento profesional en esta etapa de formación.

Gratitud infinita a todos quienes supieron brindarme su apoyo con una sonrisa, un gesto, o una palabra y son también parte de este sueño que a partir de hoy se transforma en realidad.

Dayán Muñoz Aguirre

INDICE

CONTENIDO **PAGINA**

Resumen…… 1

Abstract…….... 3

CAPÍTULO I: INTRODUCCION……..... 5

1.1 Introducción……. 5

CAPÍTULO II: GENERALIDADES…….. 9

2.1 Generalidades……..…... 9

2.1.1 Infección de vías urinarias…….. 9

2.1.2 Epidemiologia de IVU……... 11

2.1.3 Flora del Tracto Urinario……. 13

2.1.4 Agentes Etiológicos de IVU…… 13

2.1.5 Patogenia de la IVU……..…... 16

2.1.6 Manifestaciones clínicas de la IVU……..... 19

2.1.7 Diagnostico de IVU……..…. 21

2.1.8 Bacterias…….. 26

2.1.9 Tamaño y Forma de Bacterias……. 26

2.1.10 Estructura de una Célula Bacteriana……. 28

2.1.11 Material Genético Bacteriano……. 32

2.1.12 Diferencias entre Bacterias Gram Positivas y Bacterias Gram Negativas……. 34

2.1.13 Pared de Bacterias Gram Positivas……. 37

2.1.14 Pared de Bacterias Gram Negativas…….. 38

2.2 Escherichia Coli……..…. 43

2.2.1 Estructura de Escherichia Coli…… 46

2.2.2 Factores de Virulencia de Escherichia Coli…….. 47

2.3 Antibióticos Betalactámicos……. 49

2.3.1 Farmacocinética de Antibióticos Betalactámicos…….. 52

2.3.2 Farmacodinámica de Antibióticos Betalactámicos…… 54

2.3.3 Mecanismo de Acción de Antibióticos Betalactámicos……. 55

2.3.4 Espectro de Acción de Antibióticos Betalactámicos…….. 58

2.4 Betalactamasas……... 63

2.4.1 Definición de Betalactamasas……. 63

2.4.2 Antecedentes Históricos de Betalactamasas……. 67

2.5 Betalactamasas de Espectro Extendido…… 69

2.5.1 Epidemiologia de Betalactamasas de Espectro Extendido 71

2.5.2 Clasificación De Betalactamasas……. 80

2.5.3 Implicaciones Clínicas de Bacterias productoras de BLEE 87

2.5.4 Métodos para detectar de Bacterias productoras de BLEE 88

2.5.5 Técnicas Tamizaje para detectar Bacterias productoras de BLEE…… 89

2.5.6 Técnicas confirmatorias de Bacterias productoras de BLEE……. 92

2.5.7 Pruebas Automatizadas para detección de BLEE…….. 95

2.5.8 Métodos Bioquímicos para la Identificación de BLEE……. 96

2.5.9 Pruebas Moleculares para la Identificación de BLEE……. 96

2.5.10 Factores Predisponentes para la Infección y colonización de Bacterias productoras de BLEE……..…….…… 98

2.5.11 Mortalidad Atribuible y Factores Pronósticos frente a Bacterias productoras de BLEE…….…… 103

2.6 Tratamiento de Infecciones por Bacterias productoras de BLEE… 105

2.6.1 Inhibidores de Betalactamasas más Betalactámicos……. 108

2.6.2 Cefalosporinas de Cuarta Generación frente a Bacterias productoras de BLEE…….. 109

2.6.3 Cefamicina…….. 110

2.6.4 Aminoglucosidos…… 110

2.6.5 Quinolonas……. 111

2.6.6 Carbapenemicos…… 111

2.6.7 Tigeciclina…… 112

2.6.8 Fosfomicina……. 114

CAPITULO III: JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO

DEL PROBLEMA……..…….. 116

3.1. Justificación…… 116

3.2. Problema de investigación…….. 118

CAPÍTULO IV: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS……. 120

4.1. Hipótesis……. 120

4.2. Objetivos……. 120

4.2.1. Objetivo General……. 120

4.2.2. Objetivos Específicos……. 121

CAPITULO V: MATERIALES Y MÉTODOS…… 122

5.1. Tipo de estudio……. 122

5.2. Muestra…….. 122

5.2.1. Universo…… 122

5.2.2. Tamaño de la muestra…… 122

5.3. Criterios de inclusión y exclusión del estudio……. 124

5.3.1. Criterios de inclusión……... 124

5.3.2. Criterios de exclusión…….. 124

5.4. Operacionalización de variables……... 125

5.5. Procedimiento de recolección de datos…… 128

5.5.1. Recolección de la muestra…….. 129

5.5.2. Aspectos bioéticos…… 130

5.6. Análisis de datos…….. 130

CAPITULO VI: RESULTADOS…….. 132

6.1. Análisis descriptivo de pacientes……... 132

6.1.1. Descripción socio demográfica……... 132

6.1.1.1. Edad……. 132

6.1.1.2. Género……. 133

6.2. Descripción de factores de exposición…….. 132

6.2.1. Escherichia coli productora de BLEE……. 133

6.2.2. Uso de antibióticos de amplio espectro……. 134

6.2.3. Cateterización vesical…… 136

6.2.4. Antecedente de haber requerido manejo en UCI…… 136

6.2.5. Servicio en el que ha estado hospitalizado el paciente. 137

6.3. Prevalencia……. 138

6.3.1. Prevalencia global de E. coli BLEE……..……... 138

6.3.2. Prevalencia E. coli BLEE en el servicio de Medicina Interna……. 139

6.3.3. Prevalencia E. coli BLEE en el servicio de Ginecología…… 139

6.3.4. Prevalencia E. coli BLEE en el servicio de Cirugía General……. 140

6.3.5. Prevalencia E. coli BLEE en el servicio de Urología…… 140

6.3.6. Prevalencia E. coli BLEE en el servicio de

Infectología……. 141

6.3.7. Prevalencia E. coli BLEE en el servicio de UCI…… 141

6.4. Análisis descriptivo de encuestados……... 142

6.4.1. Servicio al que pertenece el encuestado…… 142

6.4.2. Género del encuestado……. 142

6.4.3. Profesión del encuestado……. 143

6.4.4. Uso de base alcohólica para la higiene de las manos… 144

6.4.5. Conocimiento acerca de la transmisión de Microorganismos……. 145

6.4.6. Conocimiento acerca de la importancia del lavado de manos……. 148

6.4.7. Bioseguridad uso de guantes…….. 151

6.4.8. Causas para no lavarse las manos……. 152

6.4.9. Importancia del lavado de manos…… 154

6.5. Estudio analítico de pacientes……. 154

6.5.1. Comparación de prevalencia de E. coli BLEE por servicio de hospitalización…… 154

6.5.2. Estudio de asociación razón de momios de prevalencia 155

6.5.2.1. Relación entre el antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro y la presencia de Escherichia coli productora de BLEE…… 155

6.5.2.2. Relación entre cateterismo vesical y Escherichia coli

productora de BLEE……..…….. 156

6.5.2.3. Relación entre el antecedente de haber requerido manejo en UCI y la presencia de Escherichia coli productora de BLEE…….. 157

6.6. Estudio analítico de comparación entre los profesionales de la salud encuestados…… 159

CAPITULO VII: DISCUSIÓN……. 161

CAPÍTULO VIII: RECOMENDACIONES……. 177

CAPITULO IX: CONCLUSIONES…… 180

BIBLIOGRAFÍA…… 182

APÉNDICE…… 208

Anexo 1: Encuesta al personal de salud sobre conocimiento del lavado de manos…… 209

Anexo 2: Frecuencia de edad de los pacientes…….. 212

Anexo 3: Frecuencia del género de los pacientes…….. 213

Anexo 4: Frecuencia de antibióticos de amplio espectro…….. 213

Anexo 5: Frecuencia de antecedente de uso de antibiótico…….. 213

Anexo 6: Frecuencia de cateterismo vesical…… 214

Anexo 7: Frecuencia de antecedente de haber requerido manejo en UCI…… 214

Anexo 8: Frecuencia del servicio en el que estuvo hospitalizado el paciente…….. 215

Anexo 9: Frecuencia del servicio al que pertenece el paciente…….. 215

Anexo 10: Frecuencia del género del encuestado…… 215

Anexo 11: Frecuencia de la profesión del encuestado…… 216

Anexo 12: Frecuencia de uso de preparado de base alcohólica…….. 216

Anexo 13: Frecuencia de acciones que previenen transmisión de MO al paciente……. 217

Anexo 14: Frecuencia de acciones que previenen transmisión de MO al personal…… 217

Anexo 15: Frecuencia de elementos que deben evitarse por riesgo de colonización de patógenos en las manos…… 218

Anexo 16: Frecuencia de razón mas importante para que el personal de salud se lave las manos……. 219

Anexo 17: Frecuencia con la que se lava las manos antes y después de tocar la piel intacta del paciente…….. 219

Anexo 18: Frecuencia con la que se lava sus manos antes y después de tocar a un paciente o superficie contaminada……. 220

Anexo 19: Frecuencia de opinión respecto al uso de guantes…… 220

Anexo 20: Frecuencia de razón mas importante por la que

no se lava las manos antes y después de manipular al paciente…… 221

Anexo 21: Frecuencia lavado de manos…….. 222

Anexo 22: Tabla de contingencia cateterismo vesical y

urocultivo con E. coli…… 223

Anexo 23: Tabla de contingencia género de paciente y

urocultivo con E. coli…… 223

Anexo 24: Tabla de contingencia antecedente de haber

requerido manejo en UCI y urocultivo con E. coli…….. 223

Anexo 25: Tabla de contingencia antibióticos de

amplio espectro y urocultivo con E. coli…….. 224

Anexo 26: Tabla de contingencia servicio en el que estuvo

hospitalizado el paciente y urocultivo con E. coli…….. 224

Anexo 27: Tabla de contingencia antecedente de uso

de antibiótico y urocultivo con E. coli…… 225

Anexo 28: Tabla del estudio analítico de comparación

de las encuestas realizadas al personal de salud…….. 226

LISTA

CUADROS **PÁGINA**

Cuadro 1: Microorganismos más frecuentemente aislados en Urocultivos…….. 15

Cuadro 2: Sensibilidad y especificidad de los componentes del uro análisis…… 25

Cuadro 3: Criterios diagnósticos de infección del tracto urinario (ITU)…….. 26

Cuadro 4: Diferencias Moleculares entre Bacteria Gram Positiva y otra Gram Negativa…… 41

Cuadro 5: Adhesinas de cepas uropatógenas de E. coli…… 46

Cuadro 6: Factores de Virulencia asociados con E. coli……. 48

Cuadro 7: Clasificación de Antibióticos Beta-lactámicos……. 51

Cuadro 8: Propiedades farmacocinéticas de los Beta-lactámicos……..... 52

Cuadro 9: Caracteristicas y usos de Beta-lactámicos……. 61

Cuadro 10: Caracteristicas y usos de Beta-lactámicos…….. 62

Cuadro 11: Prevalencia de BLEE en K. pneumonia y E. coli en Latinoamérica……. 77

Cuadro 12: Beta-lactamasas de espectro extendido en la familia TEM, SHV, CTX-M y otras nuevas familias con su país de origen y el año de aislamiento…….. 78

Cuadro 13: Clasificación funcional y molecular de Beta-lactamasas con sus características……..... 85

Cuadro 14: Clasificación funcional de Beta-lactamasas de Bush, Jacoby y Medeiros con los atributos de las Beta-lactamasas y clasificación molecular de Ambler…….. 86

Cuadro 15: Clasificación funcional de Beta-lactamasas de Bush, Jacoby y Medeiros y sus características de inhibición con Ácido clavulánico……..... 87

Cuadro 16: Tamizaje para la detección de BLEE por la técnica de difusión de disco…….. 91

Cuadro 17: Porcentaje de Sensibilidad referente a Escherichia coli……..... 107

Cuadro 18: Resumen de alternativas terapéuticas en infecciones por microorganismos productores de BLEE…….. 115

Cuadro 19: Operacionalización de variables…… 125

LISTA

TABLAS **PAGINA**

Tabla 1: Prevalencia global de E. coli BLEE en urocultivos y en expuestos a cateterismo…… 138

Tabla 2: Prevalencia E.coli BLEE en urocultivos y en expuestos a cateterismo vesical en Medicina Interna……... 139

Tabla 3: Prevalencia E.coli BLEE en urocultivos y en expuestos a cateterismo vesical en Ginecología…… 139

Tabla 4: Prevalencia E.coli BLEE en urocultivos y en expuestos a cateterismo vesical en Cirugía General…….. 140

Tabla 5: Prevalencia E.coli BLEE en urocultivos y en expuestos a cateterismo vesical en Urología…….. 140

Tabla 6: Prevalencia E.coli BLEE en urocultivos y en expuestos a cateterismo vesical en Infectología…….. 141

Tabla 7: Prevalencia E.coli BLEE en urocultivos y en expuestos a cateterismo vesical en UCI…… 141

LISTA

GRÁFICOS **PAGINA**

Gráfico 1: Anatomía de aparato urinario masculino y Femenino…… 10

Gráfico 2: Escherichia coli…….. 14

Gráfico 3: Ilustración sobre colonización del tracto urinario por Escherichia coli……. 16

Gráfico 4: Placas de agar Mc Conkey y de agar CLED donde ha crecido un Escherichia Coli en cultivo puro, con un recuento superior a 100.000 UFC/ml…… 25

Gráfico 5: Representación gráfica de morfología Bacteriana…….. 27

Gráfico 6: Estructura de una membrana celular…….. 29

Gráfico 7: Estructura microscópica de Fimbria (E. coli)…….. 31

Gráfico 8: Diagrama de diferencias externas entre Bacterias Gram Positivas y Gram Negativas……... 35

Gráfico 9: Estructura de la Pared de una Bacteria Gram Negativa…….. 38

Gráfico 10: Estructura de la Pared de una Bacteria

Gram Positiva…… 39

Gráfico 11: Diferencias entre bacterias Gram Positivas

y Negativas…… 43

Gráfico 12: Estructura Química de los Beta-lactámicos……. 49

Gráfico 13: Etapas de la Formación de la Pared Celular……. 56

Gráfico 14: Mecanismo de Acción de los Beta-lactámicos..... 57

Gráfico 15: Molécula de Penicilina con el anillo

Beta-lactámico resaltado…….. 64

Gráfico16: Beta-lactamasas en organismos Gram

Negativos……..... 65

Gráfico 17. Bacteria con cromosoma circular y Plásmido..... 66

Gráfico 18: Método de difusión de disco en agar

Mueller Hinton…… 90

Gráfico 19: Prueba de disco combinado para la

detección de BLEE…… 92

Gráfico 20: E- test para la detección de BLEE……..... 94

Gráfico 21: Edad del paciente…… 132

Gráfico 22: Género del paciente…… 133

Gráfico 23: Urocultivos con E. coli…… 134

Gráfico 24: Antibióticos de amplio espectro…… 135

Gráfico 25: Antecedente de uso de antibiótico……..... 135

Gráfico 26: Cateterismo vesical…… 136

Gráfico 27: Antecedente de haber requerido manejo en UCI…….. 137

Gráfico 28: Servicio en el que estuvo hospitalizado el Paciente…….. 138

Gráfico 29: Servicio al que pertenece el encuestado……. 142

Gráfico 30: Género del encuestado……..... 143

Gráfico 31: Profesión del encuestado……... 144

Gráfico 32: Uso de base alcohólica para higiene de manos……. 145

Gráfico 33: Conocimiento acerca de la transmisión de Microorganismos…… 146

Gráfico 34: Acciones que previenen la transmisión de microorganismos al personal……..... 147

Gráfico 35: Elementos que deben evitarse por riesgo de colonización de patógenos en las manos……. 148

Gráfico 36: Razón mas importante para que el personal de salud se lave las manos……..... 149

Gráfico 37: Frecuencia de lavado de manos antes y después de tocar la piel intacta del paciente……. 150

Gráfico 38: Frecuencia de lavado de manos antes y después de tocar al paciente o superficie contaminada……..... 151

Gráfico 39: Bioseguridad uso de guantes……. 152

Gráfico 40: Causas para no lavarse las manos…… 153

Gráfico 41: Importancia del lavado de manos…….. 154

Gráfico 42: Comparación de prevalencia de E.coli BLEE por servicio de hospitalización…… 155

Gráfico 43: Relación entre el antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro y la presencia de Escherichia coli productora de BLEE……..... 156

Gráfico 44: Relación entre cateterismo vesical y Escherichia coli productora de BLEE……. 157

Gráfico 45: Relación entre el antecedente de haber requerido manejo en UCI y la presencia de Escherichia coli productora de BLEE……. 158

Gráfico 46: Relación entre la profesión del encuestado y el uso de preparado de base alcohólica…… 159

GLOSARIO

BLEE: Beta-lactamasas de espectro extendido

ESBL: Extended spectrum beta-lactamases

E. coli: Escherichia coli

S. aureus: Staphylococcus aureus

IVU: Infección de vías urinarias

IU: Infección urinaria

ITU: Infección del tracto urinario

S. epidermidis: Staphylococcus epidermidis

S. saprophyticus: Staphylococcus saprophyticus

UPEC: Escherichia coli uropatógenas

ADN: Ácido desoxirribonucleico

DNA: Deoxyribonucleic acid

ARN: Ácido ribonucleico

N-Ac.G: N-acetil Glucosamina

NAc. M: N-acetil Murámico

LPS: Lipopolisacárido

EPEC: Escherichia coli enteropatógena

ETEC: Escherichia coli enterotoxigénica

EHEC: Escherichia coli enterohemorrágica

EIEC: Escherichia coli enteroinvasiva

EAEC: Escherichia coli enteroagregativa

DAEC: Escherichia coli con adherencia difusa

ExEC: Escherichia coli extraintestinal

CIM: Concentración inhibitoria mínima

CMI: Concentración mínima inhibitoria

CBM: Concentración bactericida mínima

EPA: Efecto post antibiótico

P. aeruginosa: Pseudomona aeruginosa

PBP: Penicillin binding protein

S. typhimurium: Salmonella typhimurium

E. cloacae: Enterobacter cloacae

K. pneumoniae: Klebsiella pneumoniae

K. oxytoca: Klebsiella oxytoca

C. freundii: Citrobacter freundii

S. marcescens: Serratia marcescens

S. entérica: Salmonella entérica

E. aerogenes: Enterobacter aerogenes

A. baumannii: Acinetobacter baumannii

CAZ: Ceftazidima

CTX: Cefotaxima

AZT: Aztreonam

IMP: Imipenem

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

IEF: Isoelectroenfoque

pI: Punto isoeléctrico

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

RFLP: Restriction fragment lenght polymorphisms

RSI: Restriction Site Insertion

LCR: Ligase Chain Reaction

MO: Microorganismo

RESUMEN

Introducción: Las Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) estan presentes en la mayor parte de Enterobacterias especialmente Escherichia coli.

Objetivo: Fue determinar sí el aumento en la prevalencia de Escherichia Coli productora de BLEE en infección del tracto urinario (ITU) es favorecido por factores de exposición.

Métodos: La recolección de datos se realizó en el laboratorio de microbiología del hospital, mediante la revisión aleatoria de 140 resultados de urocultivos con E. coli desde Enero a Julio del 2012. Se revisaron los expedientes médicos de los pacientes para obtener los datos clínicos respectivos. Además se realizó una encuesta acerca del conocimiento del lavado de manos al personal de salud.

Resultados: Se encontró una prevalencia de E. coli BLEE en urocultivos de 33,57%. El riesgo de prevalencia ($p<0,05$) de desarrollar una infección urinaria por E. coli BLEE fue 31,78 (IC95%: 4,2-240,5) veces mayor en pacientes con antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro, de igual manera, el cateterismo vesical presentó 19,57 (IC95%: 7,13-53,7) veces mas riesgo y el manejo previo en UCI 62,42 (IC95%: 7,99-487,3) veces mayor riesgo ($p<0,001$). En las encuestas realizadas al personal de salud se

encontró diferencias significativas relacionadas a la profesión del encuestado y el uso de un preparado de base alcohólica ($p<0,01$).

Conclusiones: Existe una alta prevalencia de E. coli BLEE en pacientes con ITU, la misma que tiene una asociación de riesgo significativa con el uso de antibióticos de amplio espectro, cateterización vesical y tener una estancia en la UCI.

Palabras clave: Escherichia coli, Betalactamasas de espectro extendido, Factores de exposición, BLEE, Urocultivo.

ABSTRACT

Introduction: The extended-spectrum Beta-lactamase (ESBL) are present in most Enterobacteriaceae especially Escherichia coli.

Objective: To determine that the increased prevalence of ESBL producing Escherichia coli in urinary tract infection is favored by exposure factors.

Methodology: Data collection was performed at the hospital microbiology laboratory by random review of 140 positive urine cultures for E. coli from January to July 2012. We reviewed the medical records of these patients to obtain respective clinical data. Also we made a survey about hand washing knowledge for health care workers.

Results: The estimated prevalence of ESBL-producing E. coli in urine cultures was 33,57. The prevalence risk of developing a urinary tract infection by ESBL-producing E. coli was 31,78 (CI95%: 4,2-240,5) times higher in patients with a history of use broad-spectrum antibiotics (p <0,05). Patients with bladder catheterization had 19,57 (CI95%: 7,13-53,7) times more prevalence risk of developing a urinary tract infection by ESBL-producing E. coli (p <0,001), as well as having a history of being managed in an intensive care unit increases the prevalence risk 62,42 times (CI95%: 7,99-487,3) (p <0,001). The results from the health care workers survey showed significant differences related to the respondent occupation and use of alcohol based antiseptics (p<0,01).

Conclusions: Our results showed a high prevalence of ESBL-producing E. coli in urinary tract infection, which has a significant risk association with the use of broad-spectrum antibiotics, bladder catheterization and previous management in an intensive care unit.

Key words: Escherichia coli, Extended-spectrum Beta-lactamase, Exposure factors, ESBL, Urine cultures.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la antibioticoterapia ha permitido cambiar el curso de las enfermedades infecciosas; sin embargo, el uso de antibióticos se ha extendido de sobremanera en el campo de la medicina trayendo consigo nuevas dificultades en la lucha frente a las infecciones: las resistencias bacterianas, estas pueden definirse como la capacidad de un microorganismo para crecer en presencia de un antimicrobiano a dosis terapéuticas. (1)

Las Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas producidas por los bacilos Gram negativos, fundamentalmente Enterobacterias especial y frecuentemente en Escherichia coli causante de infecciones del tracto urinario las mismas que 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. (2)

Las bacterias productoras de BLEE provienen regularmente de aislamientos hospitalarios de sangre, orina, heridas o esputo. (3).

En los últimos años, la resistencia de bacterias a los antimicrobianos es uno de los ejemplos que más ilustran los llamados síndromes o enfermedades infecciosas re-emergentes y resulta sorprendente la rapidez con la cual el problema de la resistencia bacteriana se convirtió de un fenómeno localizado o de laboratorio a una epidemia mundial. (4)

Los hallazgos se han dirigido al tratamiento y manejo de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes, para las cuales existen pocas posibilidades terapéuticas, pero tomemos en cuenta que hace algunos años esta situación sólo se verificaba en los grandes hospitales universitarios de tercer nivel, pues a éstos se trasladaban dichos pacientes; sin embargo, en nuestros días la atención al paciente con una infección por una bacteria multirresistente se da ya en todos los niveles. (5)

En las últimas décadas las infecciones nosocomiales causadas por Enterobacterias productoras de BLEE, Staphylococcus Meticilino resistentes, Enterococcus Vancomicina resistentes y, más recientemente, *S. aureus* Vancomicina resistente son una preocupación constante del personal de salud. (6)

Los antibióticos Beta-lactámicos, considerados inductor histórico, comenzaron a usarse hace más de 50 años bajo la idea de que si una sustancia llega al sitio de la infección destruye la bacteria. Todo inició con el descubrimiento de las Sulfas y la Penicilina, y siguió con el uso clínico de este último como primer antibiótico Beta-lactámico. (7)

Posteriormente las llamadas Cefalosporinas de primera generación y otras Penicilinas de amplio espectro, fueron los antibióticos de primera elección para una gran cantidad de síndromes infecciosos. Pero la problemática ocasionada por bacterias Gram negativas productoras de Beta-lactamasas que les conferían resistencia a las Penicilinas y Cefalosporinas, fomentó el desarrollo, en un periodo de ocho años, de seis nuevas clases de antibióticos Beta-lactámicos: Cefamicinas, Oxymino-Cefalosporinas, Carbapenémicos, Mobactámicos, Ácido Clavulánico y Sulbactam. (8)

La nueva presión selectiva de estos antimicrobianos provocó que a partir de 1983 aparecieran nuevos tipos de Beta-lactamasas, llamadas Beta-lactamasas de espectro extendido, que inactivan a las Cefalosporinas de tercera generación, así como otras que inactivan selectivamente a los Carbapenémicos y a los inhibidores de Beta-lactamasas, como el Ácido Clavulánico y el Sulbactam, entre otros. (9)

La atención se debe centrar en las BLEE, por ser las nuevas Beta-lactamasas que producen con más frecuencia las Enterobacterias, y porque son responsables de una gran cantidad de infecciones nosocomiales. (10)

Las infecciones por bacterias que producen BLEE, como las generadas por otras bacterias resistentes a través de otros mecanismos, son un problema mundial que incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes hospitalizados, así como la estancia hospitalaria y los costos globales; igualmente nos obligan a manejar terapéuticas más tóxicas, costosas y de amplio espectro antibacteriano. (11)

CAPITULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

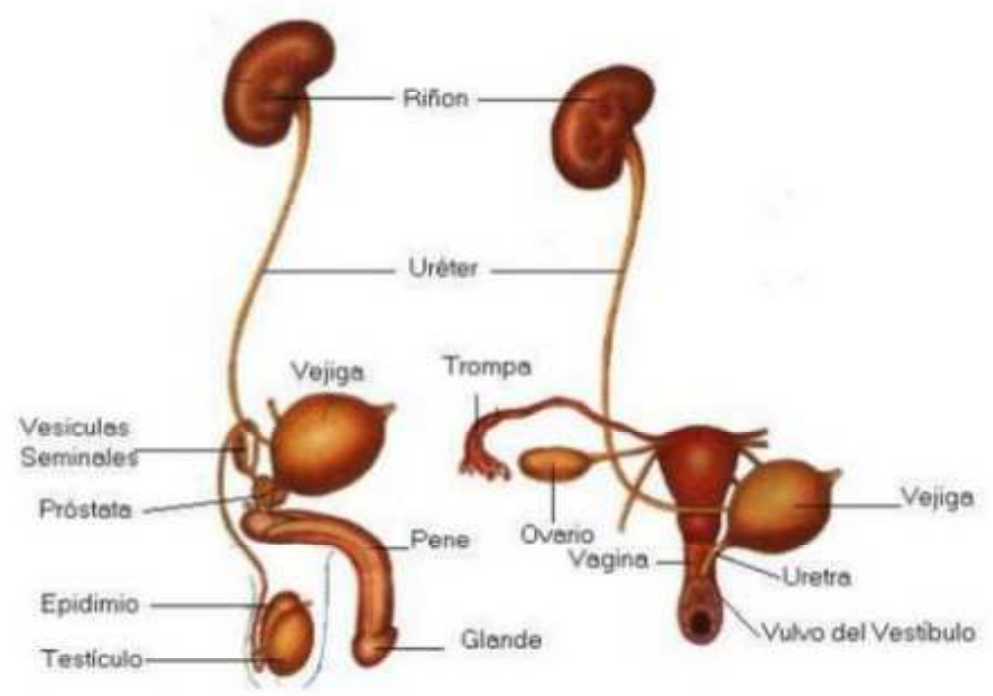
2.1. GENERALIDADES

2.1.1. Infección de las vías urinarias

La infección de vías urinarias (IVU) es considerada generalmente como la existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas, en sectores normalmente estériles del aparato urinario, con respuesta inflamatoria.(12) Las infecciones urinarias (IU) constituyen una patología muy frecuente, presentando elevada morbilidad, en pacientes con infecciones recurrentes o con complicaciones graves como sepsis y las consiguientes secuelas como daño renal.

Anatómicamente, el tracto urinario se divide en dos sectores, alto (riñones, pelvis renales y uréteres) y bajo (vejiga, próstata y uretra). (13)

Gráfico 1: Anatomía de aparato urinario masculino y femenino



Fuente: Lin K, Fajardo K. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med 2008;12:65-71.

Los gérmenes colonizan el tracto urinario a través de 3 vías:

- *Vía Ascendente:* es la más frecuente, consiste en el ascenso de gérmenes desde la uretra distal; la mayor incidencia de ITU en mujeres está dada por este mecanismo.
- *Vía Hemática:* se debe a la localización renal de ciertos procesos generalizados, por ejemplo sepsis.
- *Vía Linfática:* muy rara; debido a la existencia de conexiones linfáticas entre la vejiga y los riñones a través del tejido submucoso ureteral. (14)

Dentro de las infecciones de vías urinarias cabe recordar algunas definiciones:

- *Bacteriuria*: presencia de bacterias en la orina.
- *Bacteriuria Asintomática*: pueden tener una bacteriuria significativa (≥ 10 5 UFC/mL de orina) sin presentar síntomas.
- *Bacteriuria Significativa*: número de bacterias por mililitro de orina que se corresponde estadísticamente con una infección urinaria. Teniendo el recuento de 100.000 o más colonias por ml de orina (10 5 ufc/ml) como criterio de bacteriuria significativa, o sea indicadora de IU verdadera.
- *Infección Recidivante:* Más de tres episodios de ITU demostrados por cultivo en un periodo de un año
- *Reinfección:* son más frecuentes que las recidivas, están producidas por una bacteria distinta y se producen meses después de la infección inicial. A veces pueden deberse al mismo microorganismo, que persiste en vagina o intestino. (15)

2.1.2. Epidemiología de la IVU

La prevalencia de infección de vías urinarias varía con el sexo y la edad. En recién nacidos y lactantes son más comunes en varones y suelen asociarse

a anomalías congénitas. Ya en edad escolar predominan en mujeres, lo cual se mantiene durante la edad adulta.

Se estima que globalmente ocurren al menos 150 millones de casos de ITU por año. En EE UU, 7 millones de consultas son solicitadas cada año por ITU. (16)

Las mujeres jóvenes son comúnmente afectadas, con una frecuencia estimada de 0,5 a 0,7 infecciones por año; y del total de las mujeres afectadas por una ITU, el 25% al 30% desarrollará infecciones recurrentes que no están relacionadas con alguna anormalidad del tracto urinario, ya sea funcional o anatómica. (17)

La incidencia estimada de ITU en los hombres jóvenes con respecto a las mujeres de la misma edad es significativamente inferior: 5 a 8 infectados por 10 000. (18)

La prevalencia de ITU o bacteriuria asintomática en el adulto mayor es de 10% a 50%, y es moderadamente más elevada en las mujeres. (19)

La ITU es una de las infecciones bacterianas más frecuentes de la infancia. A los 7 años, aproximadamente, 8% de las niñas y 2% de los varones han tenido al menos un episodio de ITU. (20)

Las infecciones urinarias asociadas con sondas vesicales constituyen el 35% a 40% de todas las infecciones nosocomiales; en general, 10% de los pacientes cateterizados por corto tiempo (<7 días) y 15% de los cateterizados por más de 7 días desarrollan infección, con un riesgo diario de 5%. La ITU es la causa más frecuente de sepsis por Gram negativos. (21)

2.1.3. Flora del tracto urinario

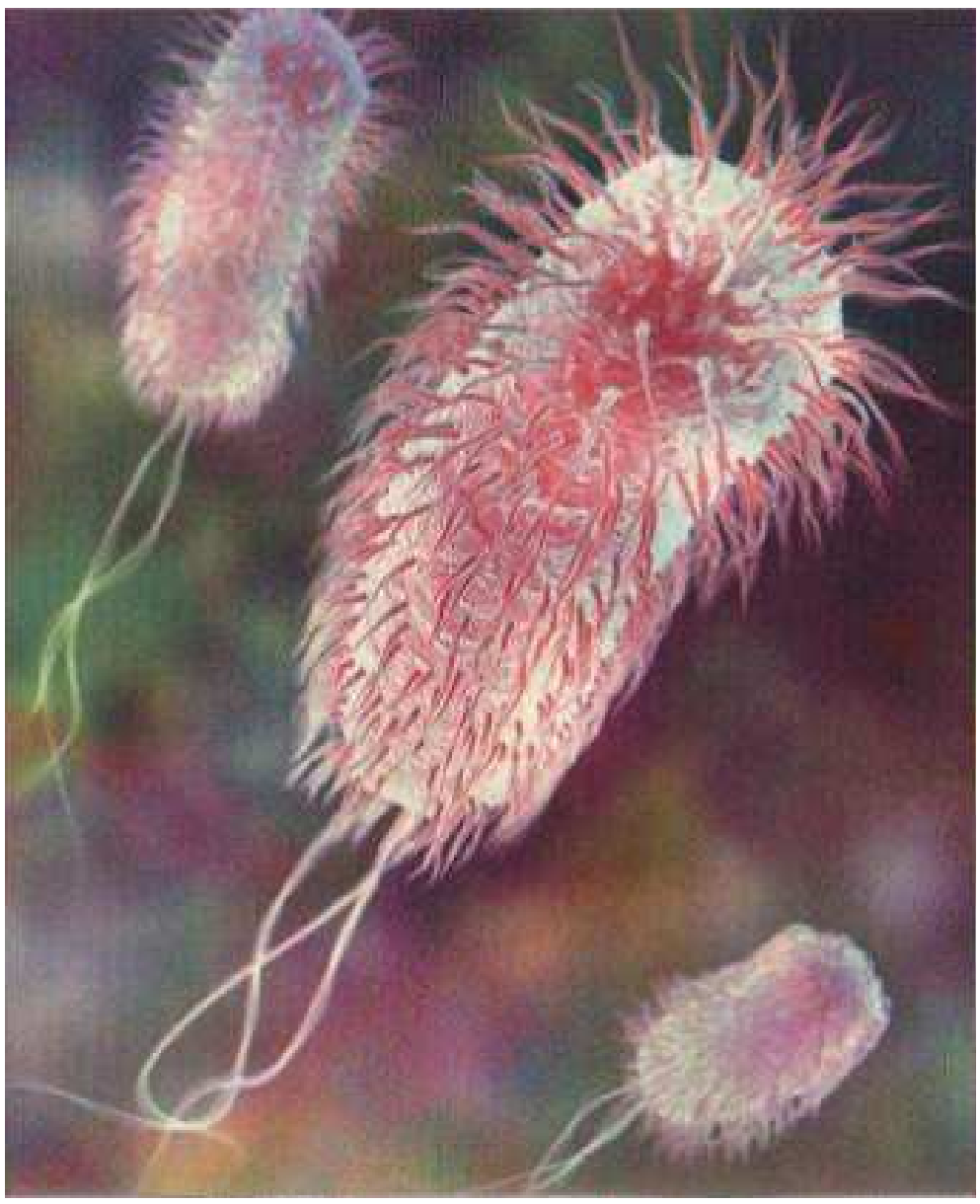
El tracto urinario es estéril, salvo el sector distal de la uretra, que se encuentra colonizado por bacterias procedentes de piel y perineo adyacentes (*Corynebacterium* spp, *Lactobacillus* spp, *S. epidermidis*, Enterobacterias, etc.).

2.1.4. Agentes Etiológicos de la IVU

En la gran mayoría de los casos, se trata de infecciones mono microbianas y predominan los bacilos Gram negativos. Los agentes pueden variar según la edad, sexo y patología subyacente.

El agente más frecuente es ***Escherichia coli,*** seguido de *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. y otros bacilos Gram negativos y cocos Gram positivos, como *S. saprophyticus*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus agalactiae* y *Proteus* spp. Cabe recordar que *Mycobacterium tuberculosis* también puede producir infección renal por vía hematógena. (22)

Gráfico 2: Escherichia coli



Disponible en: http://www.edicionesmedicas.com.ar/Actualidad/Ultimas_noticias/Escherichia_coli_resistente_a_los_antibioticos

Cuadro 1: Microorganismos más frecuentemente aislados en urocultivos

Tabla 1. Microorganismos más frecuentemente aislados en urocultivos

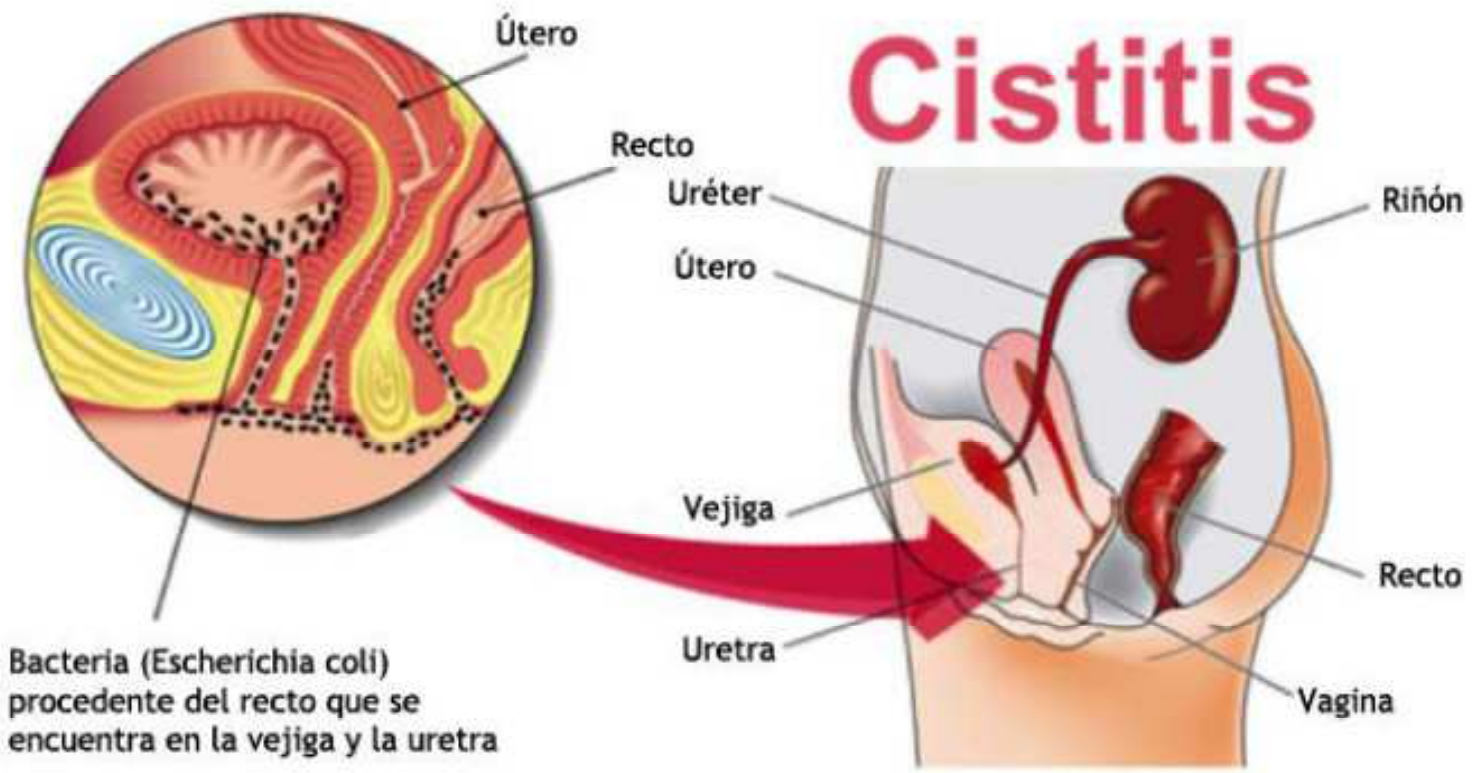
- Especies uropatógenas comunes (crecen en 24 horas)
  - *Escherichia coli*
  - *Klebsiella* spp
  - *Proteus* spp
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Enterobacter* spp
  - *Enterococcus* spp
  - *Staphylococcus saprophyticus*
  - *Staphylococcus aureus*
  - *Morganella morganii*
  - *Streptococcus agalactiae*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

Fuente: Infección del riñón y de las vías urinarias. Gordillo G, Exeni RA, de la Cruz J, Editores. Nefrología pediátrica. 2.ª ed. Madrid: Elsevier Science, 2003; p. 329-56

2.1.5. Patogenia de la IVU

El 95% de infecciones de vías urinarias está dada por microorganismos del tubo digestivo del propio paciente, que alcanzan el tracto urinario por la vía ascendente, de una manera más rara se produce por vía hematógena, en el curso de una bacteriemia a partir de un foco a distancia. (23)

Gráfico 3: Ilustración sobre colonización del tracto urinario por Escherichia coli



Fuente: Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self reported incidence and associated costs. Ann Epidemiol 2000;10:509-15.

Debemos tener en cuenta los mecanismos de defensa del tracto urinario que se enumeran a continuación:

1. *Flujo de orina*: el vaciamiento vesical periódico, es una defensa mecánica que consiste en un lavado por arrastre que impide que gérmenes con escasa afinidad por el urotelio lo colonicen.
2. *Válvula Vesicoureteral:* previene el reflujo de orina de la vejiga hacia sectores más altos.
3. *Proteína de Tamm Horsfall*: presente en la orina, contiene numerosos residuos de manosa que inhiben competitivamente la adherencia mediada por los pili manosa sensibles.
4. *Mucosa Intacta*: es también una efectiva barrera frente a la colonización. Algunas bacterias como *S. saprophyticus* requieren la presencia de fibras de colágeno que se exponen en la superficie luego de micro traumatismos (durante las relaciones sexuales), lo que explicaría la presencia de este agente en IU en mujeres en edad genital activa.
5. Ciertas características de la orina normal como la *elevada osmolaridad, el contenido de urea y el pH ácido*, inhiben el crecimiento bacteriano.
6. *pH ácido vaginal:* determinado por la flora normal en la mujer y la actividad antimicrobiana de las secreciones vaginales. (24)

A pesar de estos mecanismos de defensa, una vez colonizada la vía urinaria por uropatógenos deben ser capaces de adherirse y multiplicarse.

El sexo femenino es candidato a una mayor colonización de la región periuretral y del introito vaginal, dado por sus factores anatómicos como longitud de la uretra, vecindad de esta con el ano, trauma uretral durante las relaciones sexuales, manipulación a través de sonda vesical, estreñimiento severo, que facilitaran la colonización del urotelio por los patógenos. (25)

Otros factores predisponentes son:

- *Diabéticos:* descontrolados metabólicamente (glucosuria favorece el desarrollo bacteriano). (26)

- *Embarazo:* existe mayor predisposiscion para una IVU por factores mecánicos: disminución de la capacidad vesical provocada por la expansión del útero, la presencia de hidrouréter, la disminución de la peristalsis y atonía ureteral; y factores hormonales que generan: metaplasia de células del uroepitelio, aumento del tamaño renal y disminución de la capacidad de concentrar. Si se manifiesta una diabetes

gestacional genera un glucosuria que ayuda al crecimiento bacteriano anteriormente mencionado. (27)

- *Anomalías Congénitas y reflujo vesicoureteral* en niños principalmente. Se estima que hasta un 50% de los niños con IU tienen reflujo. (28)
- *Vejiga Neurógena* en los que el incorrecto vaciado determina orina residual vesical que se coloniza fácilmente. (29)

2.1.6. Manifestaciones clínicas de la IVU

"Las IVU se consideran como no complicadas cuando los síntomas son únicamente del sistema urinario bajo. En general, las pacientes se presentan con disuria, aumento de la frecuencia urinaria, urgencia de orinar y/o dolor supra púbico. La fiebre y el dolor lumbar son signos de IVU complicadas, es decir de infecciones del sistema urinario superior (pielonefritis). Cabe destacar que toda IVU en paciente diabético o en hombres debe considerarse complicada. La presencia de disuria y frecuencia urinaria aumenta 1.5 a 1.8 veces la probabilidad de IVU, si hay hematuria esta probabilidad aumenta al doble. En cambio, la ausencia de disuria reduce en 50% la posibilidad de IVU y la referencia de secreción vaginal anormal por parte de la paciente la reduce casi en un 70%." (33)

Cistitis aguda: ocurre principalmente en mujeres jóvenes sin patología subyacente. Se manifiesta por ardor miccional, disuria, polaquiuria, eventualmente hematuria y dolor supra púbico. (34)

Pielonefritis aguda no complicada: se presentan con dolor en fosas lumbares, asociado a síntomas sistémicos como fiebre, vómitos, y generalmente acompañado de cistitis y si no hay un control y tratamiento adecuado podría llegar a sepsis y shock séptico. (35)

Infecciones de Vías Urinarias Complicadas: presente en paciente con factores predisponentes, y que presenten anomalías anatómicas y funcionales. (36)

Uretritis: manifestándose con disuria y piuria con urocultivos con recuentos menores a 105 ufc/ml. Principalmente causada por E. coli pero se deben excluir una vaginitis por N. gonorrhoeae, C. trachomatis o herpes genital. (37)

Prostatitis: los síntomas son fiebre y dolor perineal y lumbar y dolor a la palpación prostática, debida a E. coli o N. gonorrhoeae en jóvenes. (37)

Infección de vías urinarias causadas por catéteres urinarios: posteriormente a la colocación de una sonda, la probabilidad de desarrollar bacteriuria

aumenta con los días de permanencia a pesar de que el paciente no manifieste síntomas. Sin embargo, la bacteriuria asociada a sonda vesical constituye una causa muy importante de infección hospitalaria y bacteriemia por gramnegativos. (38)

Importante tener en cuenta que las bacterias ingresan al tracto urinarios el momento de la inserción de la sonda, por vía periuretral. La mejor manera de prevenir este tipo de iatrogenias es realizar el procedimiento con medidas de antisepsia adecuadas y que la higiene del área perineal y del meato uretral sea infalible. (39)

2.1.7. Diagnóstico de la IVU

Debe realizarse una evaluación general del paciente basada en: un diagnostico clínico, valoración de la función renal, existencia o no de factores predisponentes a ITU (gestación, patología prostática, prolapso vesical, alteración del pH vaginal, manipulación e instrumentalización de la vía urinaria, hipertensión, diabetes), diagnostico etiológico (aislamiento de uropatógeno), y si existen o no complicaciones. (40)

Hay pruebas de diagnostico de laboratorio que pueden ayudar y son las siguientes:

Pruebas con tirilla: pruebas rápidas, y realizadas del chorro medio de orina:

- Esterasas leucocitarias: son enzimas presentes en leucocitos, indican piuria y se manifiestan por degradación de leucocitos a piocitos. Para que se considere como positivo debe existir presencia de más de 10 leucocitos por campo.
- Prueba de nitritos: se manifiesta por la reducción de nitratos a nitritos ocasionada por bacterias nitratorreductasa positvas (*Enterobacteriaceae*), aunque se debe tener en cuenta que un resultado negativo no excluye quue exista colinizacion bacteriana. (6)

*Urocultivo: m*étodo para realizar un cultivo de orina, que debe ser obtenida en condiciones especiales para evitar la contaminación con flora de la uretra distal y el periné. (41)

Teniendo en cuenta lo siguiente:

- La muestra debe provenir del sitio de infección.
- Se debe evitar la contaminación con flora normal adyacente.
- Recoger la muestra previo a la administración de antimicrobianos.
- Adjuntar datos del paciente, datos clínicos y forma de obtención.
- No enviar muestras en colectores, mal tapadas, sucias o derramadas. (42)

Obtención de la muestra:

Para urocultivo se prefiere utilizar como contenedor un frasco estéril, boca ancha, tapa de rosca, correctamente rotulado.

Chorro medio: es un método no invasivo que consiste en recoger la porción media del chorro de orina emitida en forma espontánea, descartando la porción inicial para eliminar la flora. Es preferible la primera orina de la mañana o al menos tres horas de retención (orina pre incubada). (43)

Se debe indicar al paciente lavar la zona genital con abundante agua, enjuagarse, comenzar a orinar descartando el primer chorro, sin detener la micción recoger únicamente la parte media del chorro de orina en el frasco sin tocar la piel. Los cultivos de orina poli microbianos suelen indicar contaminación.

Punción supra púbica: constituye el "patrón de oro", ya que se obtiene la muestra directamente de la vejiga, al ser realizada por un médico entrenado presenta escasas complicaciones. Especialmente indicada en niños graves, urocultivos anteriores no concluyentes, diarrea, vulvitis, etc. La desventaja es que se trata de un método invasivo. Las ventajas son que permite documentar infecciones con bajo recuento bacteriano e infecciones por anaerobios (muy raras). (44)

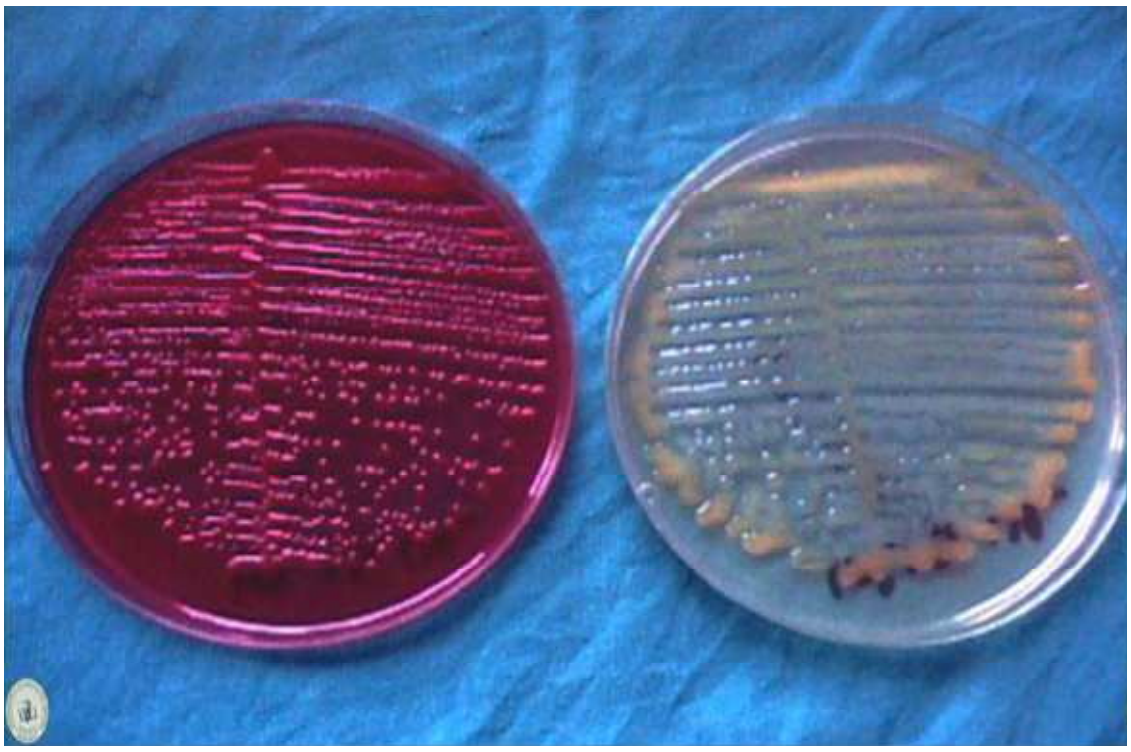
Cateterización vesical: la colocación de sonda vesical para obtener una muestra para urocultivo, a pesar del riesgo de infección ascendente iatrogénica. Debe reservarse para indicaciones puntuales y ser realizada por personal bien entrenado. (44)

Transporte y conservación de la Muestra:

Como en todos los casos, es preferible enviar la muestra al laboratorio de inmediato, dentro de las dos horas, para no alterar el recuento bacteriano.
La interpretación del urocultivo se logra mediante el conteo de el número de colonias obtenidas (unidades formadoras de colonias) es luego multiplicado por el número de veces que el inóculo entra en 1 ml.

Los medios de cultivo empleados se usan para el desarrollo de los patógenos más frecuentes, generalmente son agar sangre ovina (medio no selectivo, permite apreciar características coloniales, determinar la hemólisis, etc.) en combinación con agar Mc Conkey lactosa (selectivo y diferencial para bacilos gramnegativos no exigentes). (45) Las placas son incubadas en atmósfera aerobia y examinadas a las 24 y 48 horas.

Gráfico 4: Placas de agar Mc Conkey y de agar CLED, donde ha crecido un Escherichia Coli en cultivo puro, con un recuento superior a 100.000 UFC/ml.



Disponible en: http://www.ferato.com/wiki/index.php/Urocultivo

Interpretación de urocultivos:

Teniendo el recuento de 100.000 o más colonias por ml de orina (105 ufc/ml) como criterio de bacteriuria significativa, o sea indicadora de IU verdadera.

Cuadro 2: Sensibilidad y especificidad de los componentes del uro análisis

Test	Sensibilidad % (intervalo)	Especificidad % (intervalo)
Esterasa leucocitaria	83 (67-94)	78 (64-92)
Nitritos	53 (15-82)	98 (90-100)
Esterasa leucocitaria + nitritos positivos	93 (90-100)	72 (58-91)
Microscopia: leucocituria	73 (32-100)	81 (45-98)
Microscopia: bacteriuria	81 (16-99)	83 (11-100)
Esterasa leucocitaria + nitritos positivos o microscopia positiva	99,8 (99-100)	70 (60-92)

Fuente: Infección del riñón y de las vías urinarias. Gordillo G, Exeni RA, de la Cruz J, Editores. Nefrología pediátrica. 2.ª ed. Madrid: Elsevier Science, 2003; p. 329-56

Cuadro 3: Criterios diagnósticos de infección del tracto urinario (ITU)

Método de recogida	Recuento de colonias (UFC/ml)	Interpretación
Punción suprapúbica	Bacilos Gram(–): cualquier recuento	Diagnóstico (+) para ITU con una p > 99%
	Estafilococo coagulasa positivo > 3.000	
Sondaje vesical	≥ 50.000	Diagnóstico (+) ITU (p > 95%)
	10.000 a < 50.0000	ITU probable según cuadro
	< 10.000	ITU muy poco probable
Orina limpia de mitad de la micción	≥ 100.000	ITU muy probable
	10.000 a < 100.000	Dudoso, repetir
	< 10.000	ITU muy poco probable
Bolsa recolectora	≥ 100.000	Dudoso, confirmar con PSP o SV
	≥ 10.000 a < 100.000	Dudoso, confirmar con PSP o SV
	< 10.000	ITU poco probable

Fuente: Infección del riñón y de las vías urinarias. Gordillo G, Exeni RA, de la Cruz J, Editores. Nefrología pediátrica. 2.ª ed. Madrid: Elsevier Science, 2003; p. 329-56

2.1.8. Bacterias

Las células procariotas o llamadas bacterias, son microorganismos unicelulares y su forma de reproducción es por fisión binaria o división simple. Al ser seres vivos manejan información genética, sistemas de producción de energía y sistemas biosintéticos necesarios para el crecimiento y reproducción. (42)

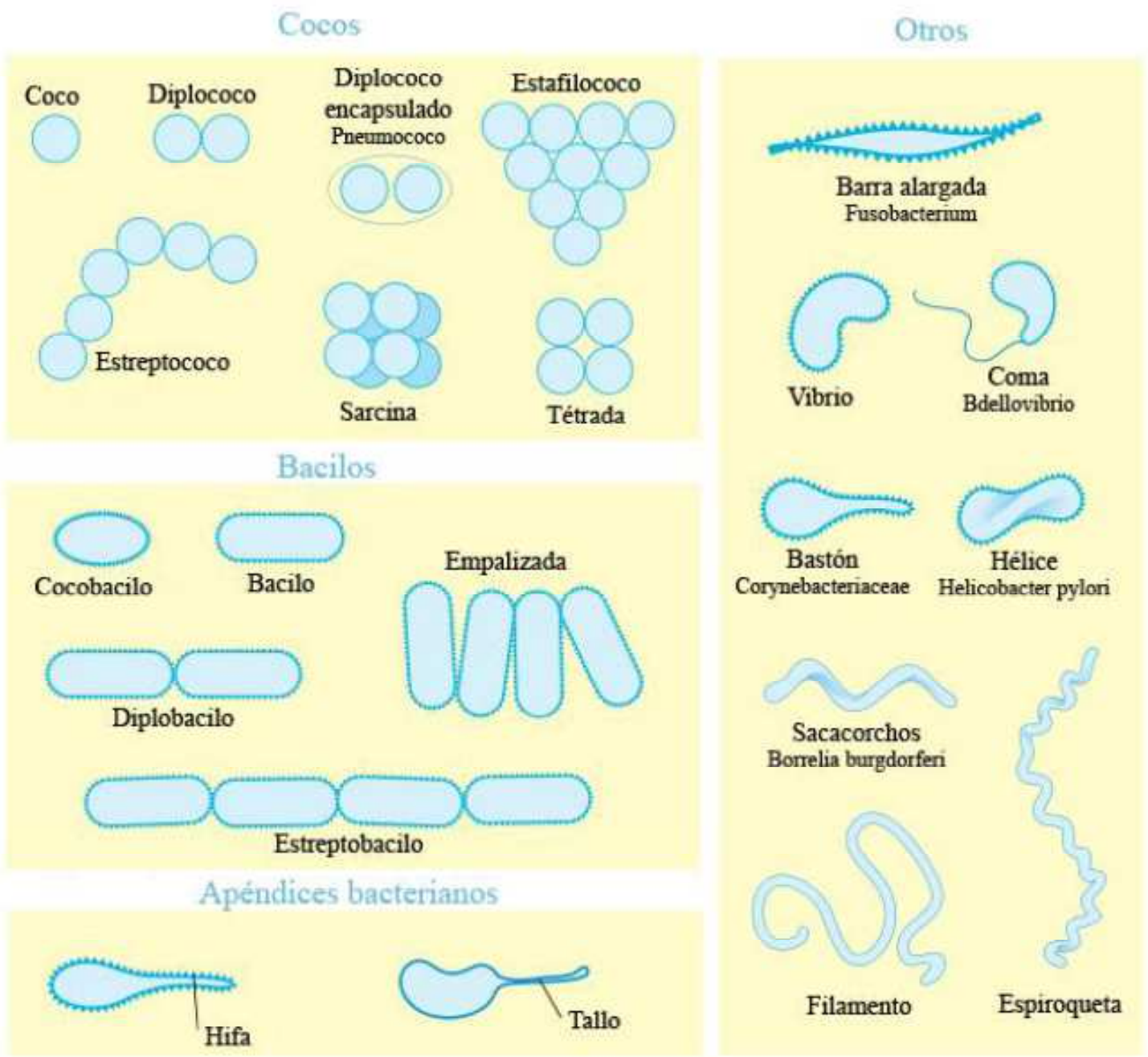
2.1.9. Tamaño y forma de bacterias

Las bacterias presentan una amplia diversidad de tamaños, que va desde 0.5 a 2 micrómetros y algunas pueden llegar a 10 micras. (42)

Su morfología se la determina por su pared rígida. Y manejan varias formas como esféricas, ovaladas, denominándose cocos. Si la forma es cilíndrica se denominan bacilos o bastones (rectos, curvos o con forma de espiral). (46)

Una célula bacteriana típica tiene las siguientes estructuras:

Gráfico 5: Representación grafica de morfología bacteriana



Fuente: Romero R. Estructura de las bacterias. En: Romero R, editores. Microbiología y Parasitología Humana. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 32-35.

2.1.10 Estructura de una célula bacteriana

Estructuras permanentes:

- membrana celular
- ribosomas
- material genético o ADN

Estructuras variables:

- pared celular
- flagelo
- fimbrias o pilis
- cápsula
- esporas

Membrana celular: Es una estructura delgada que rodea a la célula de más o menos 8 nm de espesor. Es una estructura vital, ya que si se altera, la célula pierde su vitalidad. Una doble capa fosfolipídica en donde el ácido graso hidrofóbico se orienta hacia el interior y el glicerol hidrofílico hacia el exterior de la célula. Y su función es delimitar el interior del exterior celular, es una barrera osmótica muy importante, interponiéndose a la libre difusión entre el medio ambiente interno y externo. (47)

Gráfico 6: Estructura de una membrana celular

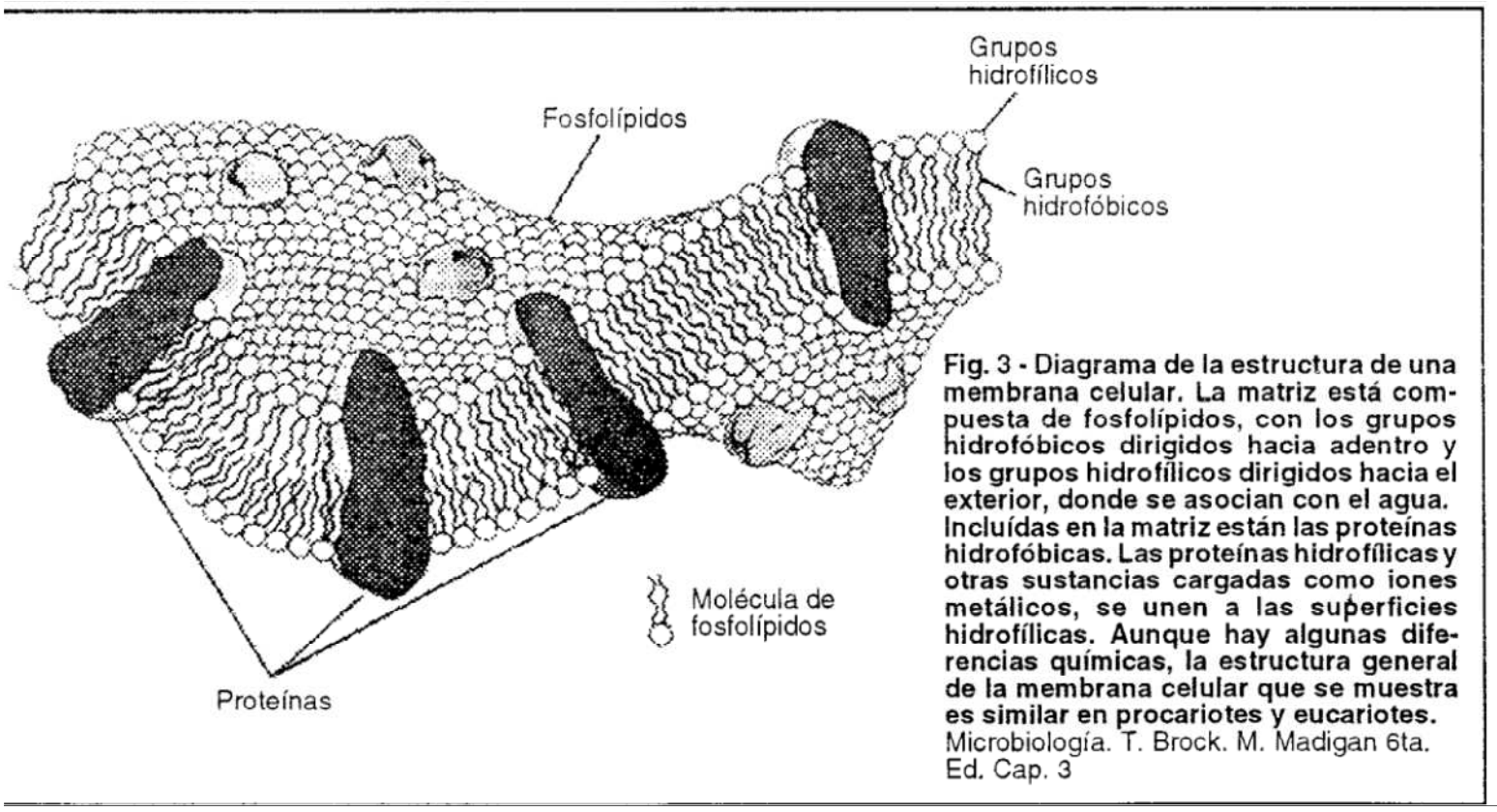


Fig. 3 - Diagrama de la estructura de una membrana celular. La matriz está compuesta de fosfolípidos, con los grupos hidrofóbicos dirigidos hacia adentro y los grupos hidrofílicos dirigidos hacia el exterior, donde se asocian con el agua. Incluídas en la matriz están las proteínas hidrofóbicas. Las proteínas hidrofílicas y otras sustancias cargadas como iones metálicos, se unen a las superficies hidrofílicas. Aunque hay algunas diferencias químicas, la estructura general de la membrana celular que se muestra es similar en procariotes y eucariotes. Microbiología. T. Brock. M. Madigan 6ta. Ed. Cap. 3

Fuente: Asca A, Aldea K. Bases de Microbiología clínica. Acta Med Per 2010;33(1):68-77.

Es una membrana con permeabilidad selectiva, a través de la cual ingresan los nutrientes y salen los productos de desecho. El transporte de solutos se realiza muchas veces por un sistema de transporte activo, como se analizará al estudiar el metabolismo bacteriano. En la membrana celular están los sistemas de fosforilación, oxidación y transporte de electrones (citocromos) para la producción de energía.

Pared celular: Es una estructura rígida presente en la mayoría de las bacterias, localizada fuera de la membrana citoplasmática. Es una estructura

vital para las bacterias que las poseen. Si ésta se destruye o se impide su formación, la célula pierde su viabilidad. (52)

El peptidoglicano, principal constituyente de la pared, es un polímero constituido por unidades repetidas del monómero formado por: dos derivados de carbohidratos, N-acetil Glucosamina y N-acetil Murámico (N-Ac.G, NAc. M), unidas por enlaces beta 1-4 y asociados a cortas cadenas peptídicas a través del N-acetil Murámico.

Dentro del tema de la pared de las bacterias será revisado mas adelante lo correspondiente a las bacterias gram positivas y gram negativas.

Cápsula: Es una envoltura externa, ubicada por fuera de la pared celular, mucosa, que forma un gel que se adhiere a la célula, y al ser una estructura variable que la pueden producir tanto bacterias Gram positivas como Gram negativas. (53)

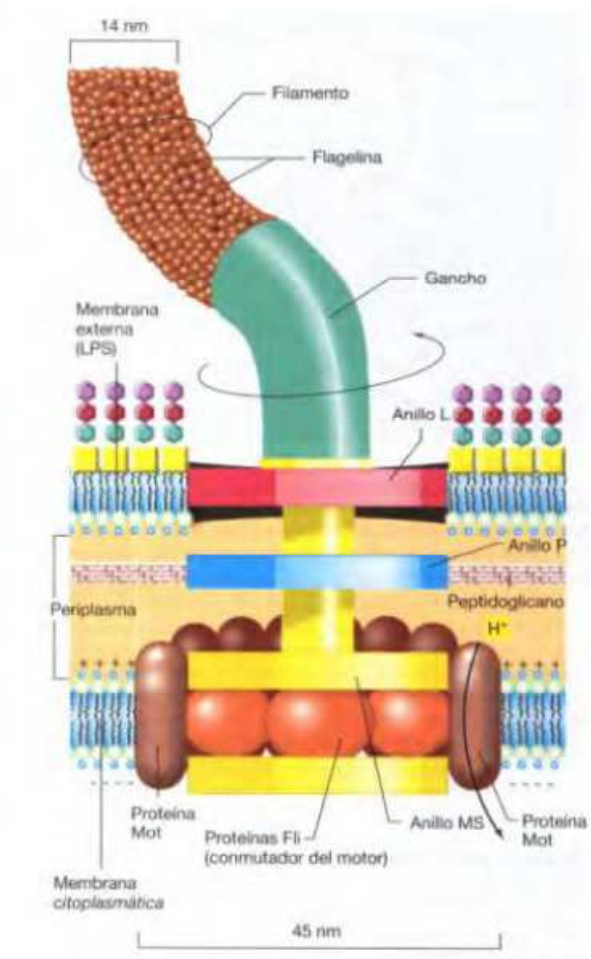
La cápsula protege a la bacteria de la fagocitosis, principal mecanismo de defensa que pone en juego el huésped ante la presencia de bacterias capsuladas.

Fimbrias o pilis: Las fimbrias son estructuras filamentosas proteicas similares a los flagelos en su composición y morfología, pero no participan en

la motilidad y son menos abundantes y más cortas. Las fimbrias o pilis comunes se relacionan con la adherencia de las bacterias a superficies inertes o vivas. De gran importancia en este sentido es la adherencia específica que presentan muchas bacterias a determinados epitelios, jugando un papel fundamental en la colonización. Esto se debe a que las fimbrias encuentran en las células epiteliales receptores específicos para ellas. (54)

Las cepas de ***E. coli*** capaces de causar infección urinaria tienen fimbrias que les permiten una adhesión específica al epitelio del aparato urinario.

Gráfico 7: Estructura microscópica de Fimbria (E. coli)



Disponible en: http://2008.igem.org/Team:NYMU-Taipei/Project/Attachment

Flagelos: son filamentos largos, delgados, helicoidales, de longitud y diámetro uniforme y los responsables de la motilidad de las bacterias. *Presentan flagelos fundamentalmente: bacilos Gram positivos y Gram negativos.*

El flagelo está compuesto de 3 partes, el filamento, el gancho y el cuerpo basal; el filamento es externo con respecto a la célula y se une al gancho en la superficie celular. El gancho está fijado al cuerpo basal, que a su vez está anclado en la membrana plasmática. El cuerpo basal está compuesto de un cilindro y dos o más juegos de anillos contiguos a la membrana plasmática, el peptidoglicano y, en el caso de las bacterias Gram negativas, a la membrana externa.

Los flagelos pueden variar en número desde uno, unos pocos o varios cientos como en algunas cepas de ***E. coli***.

2.1.11. Material genético bacteriano

Ribosomas: La célula bacteriana presenta ribosomas libres en el citoplasma con coeficiente de sedimentación de 70S a diferencia de la célula eucariota que es de 80S. Se presentan también como poli ribosomas que son cadenas de ribosomas asociados a ARN mensajero y en parte en relación con el ADN

cromosómico. Contienen todos los componentes que permiten la síntesis proteica. (48)

ADN bacteriano: Toda la información genética esencial para la vida de la célula bacteriana, está contenida en una única molécula de ADN de doble cadena, circular y covalentemente cerrado, a la que podemos referirnos como “cromosoma bacteriano”. (49)

Los nucleótidos que forman la cadena de ácido nucleico, esta dada por sus bases nitrogenadas, que en el caso del ADN son Adenina (A), Timina (T), Citosina (C) y Guanina (G), y en el caso del ARN en vez de T se encuentra Uracilo (U). A y G se denominan bases púricas o purinas, mientras que T, U, y C se denominan bases pirimidínicas o pirimidinas. (50)

El ADN está compuesto por 2 cadenas nucleotídicas o hebras anti paralelas, que se enlazan entre sí conformando una doble hélice. Los enlaces entre las dos hebras de ADN están dados por puentes de hidrógeno entre las purinas de una cadena con las pirimidinas de la otra.

Estos enlaces permiten mantener estable la estructura de la doble hélice de ADN en la que pueden distinguirse pares de nucleótidos o mejor dicho pares de bases (pb), de esa manera podemos decir por ejemplo que el ADN

cromosómico de Escherichia coli tiene un tamaño de 4,2 millones de pb o lo que es lo mismo 4.200 kilo bases (Kb). (51)

Muchas bacterias, poseen además ADN extra cromosómico, también circular cerrado, denominado ADN plasmídico, por estar contenido en estructuras llamadas “plásmidos”.

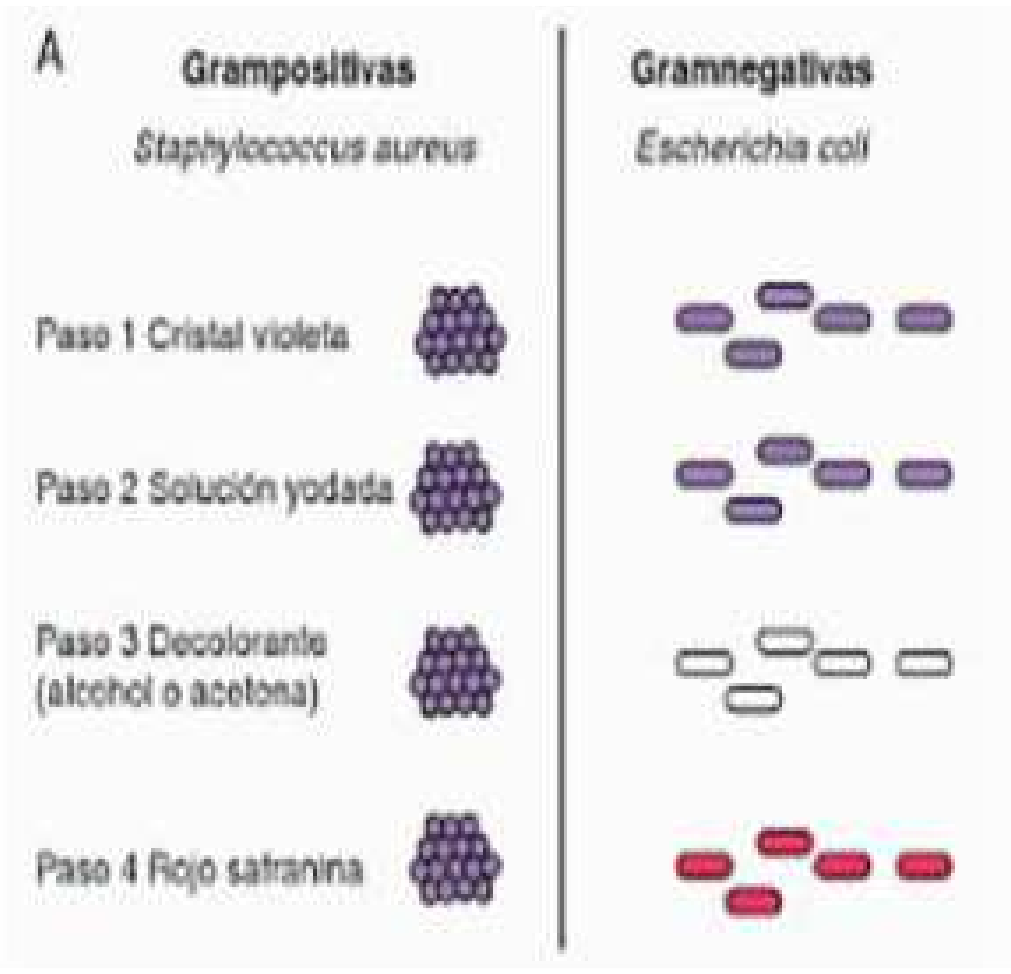
Plásmidos: Algunas bacterias poseen material genético extra cromosómico, y se los llama plásmidos y episomas. Los plásmidos son elementos genéticos constituidos por secuencias de ADN cortas circulares que se replican en forma autónoma. Estos poseen genes que codifican factores de agresión, factores de resistencia a antibióticos, producción de toxinas, etc.

2.1.12. Diferencias entre bacterias Gram Positivas y bacterias Gram Negativas

Antecedentes: El bacteriólogo danés, *Hans Christian Gram* (1853-1938) fue quien ideó la tinción de bacterias que, posteriormente seria bautizada con su nombre; este es un tipo de tinción (tinción Gram) que permite diferenciar las bacterias según sus características morfológicas. (55)

Esta técnica tiene como principio la tinción de todas las bacterias mediante cristal violeta o violeta de genciana y posteriormente decolorar los microorganismos con alcohol-acetona, lo que sucede con los Gram negativos, mientras que los Gram positivos siguen manteniendo la coloración; y posteriormente se utiliza un colorante de contraste para visualizar los microorganismos Gram negativos como la fucsina o safranina. (56) De este modo podemos visualizar las bacterias Gram positivos de color azul-violáceo mientras que las Gram negativos se visualizaran de color rojo o rosa.

Gráfico 8: Diagrama de diferencias externas entre Bacterias Gram Positivas y Gram Negativas



Disponible en: http://biologiamedica.blogspot.com/2010/09/bacterias-gram-positivas-y-gram.html

Los fundamentos de la diferenciación entre ambos grupos se basan exclusivamente en las características diferentes de las paredes celulares entre ambos grupos de bacterias.

La clave es el peptidoglucano más conocido como mureína, uno de los principales constituyentes de la pared celular, formando una gruesa capa en los Gram positivos, mientras que tienen una delgada capa en los Gram negativos.

Son muchas las especies de bacterias Gram negativos que causan enfermedades, teniendo la membrana externa una gran parte de esa responsabilidad patogénica del microorganismo. La membrana exterior está compuesta por un complejo lipopolisacárido que actúan como endotoxinas, y si éstas entran en el sistema circulatorio provocan una reacción tóxica en el animal infectado. Las endotoxinas son componentes estructurales exclusivamente de las bacterias Gram negativas. (57)

La membrana externa de las bacterias Gram negativas ejerce una notable influencia en la resistencia frente a varios antibióticos, sobre todo a los que actúan sobre la pared de peptidoglicanos, que es el punto débil de las bacterias Gram positivas. (58)

La pared de las bacterias Gram positivas ejerce un efecto protector o de resistencia contra numerosos antibióticos que tienen que atravesar esta estructura para llegar a su interior y ejercer su efecto antibacteriano. Sin embargo, el mantenimiento de esta estructura se convierte en el punto de ataque de varios antibióticos, afectando fácilmente en la viabilidad de estas bacterias y creando una susceptibilidad diferente a los mismos entre las bacterias Gram positivas y Gram negativas. (58)

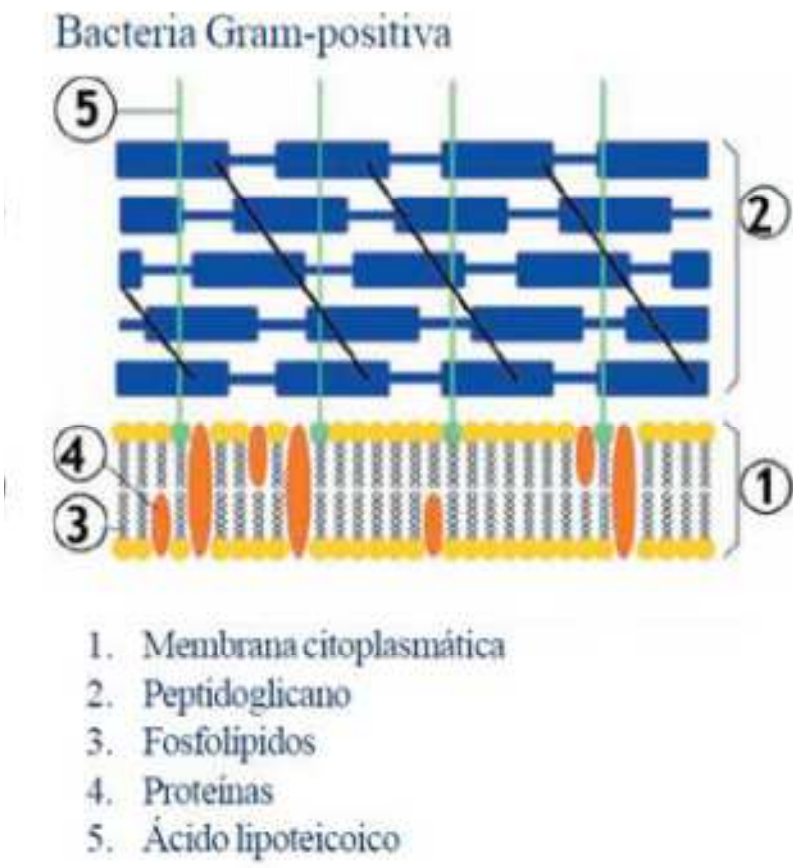
Otro efecto importante que ejerce la pared en las bacterias Gram positivas es la dificultad de transmisión de resistencias entre bacterias a través de plásmidos, muy frecuente en bacterias Gram negativas, aunque, por el contrario, la pared bacteriana de los Gram positivos se encuentra inmediatamente accesible y constituye un blanco ideal para los antibióticos. Esto no ocurre en bacterias Gram negativas, donde la pared es mucho menor y se encuentra entre dos membranas que dificultan su acceso a los antibióticos.

2.1.13. Pared de las bacterias Gram Positivas

Lo primero a señalar es la gruesa capa de peptidoglicano en forma de múltiples capas. Unidos a él se encuentran los ácidos teicoicos (del griego *techos*, pared).

La superficie externa del peptidoglicano de las bacterias Gram positivas está usualmente cubierta de proteínas. Los diferentes grupos de bacterias Gram positivas y las diferentes especies, difieren en la composición de sus proteínas y ácidos teicoicos, siendo esto útil para la clasificación serológica y la identificación.

Grafico 9: Estructura de la Pared de una Bacteria Gram Positiva



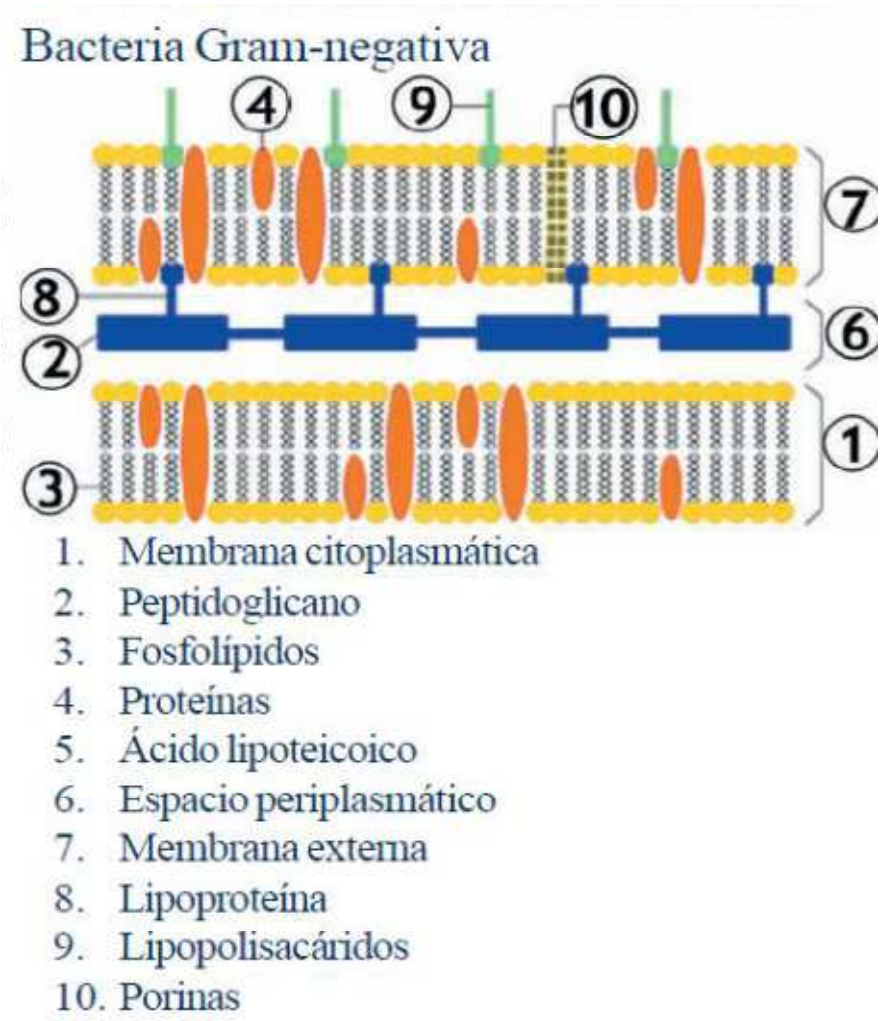
Disponible en: http://dc145.4shared.com/doc/l0fKqv8l/preview.html

2.1.14. Pared de bacterias Gram Negativas

Si observamos la pared de las bacterias Gram negativas al microscopio electrónico podemos observar 3 zonas:

1. La membrana citoplasmática.
2. El espacio periplasmático, ubicado entre la membrana citoplasmática y el peptidoglicano.
3. Una fina capa de peptidoglicano.
4. Membrana externa que contiene fosfolípidos, el lipopolisacárido (LPS) característico de estas bacterias y proteínas (proteínas de membrana externa). Esta capa está estrechamente unida al peptidoglicano y se la considera un componente de la pared celular de las bacterias Gram negativas.

Gráfico 10: Estructura de la Pared de una Bacteria Gram Negativa



Disponible en: http://dc145.4shared.com/doc/l0fKqv8l/preview.html

En el lipopolisacárido se pueden distinguir 3 componentes diferentes bioquímicamente.

La porción lipídica, el lípido A, está inmersa en el centro de la membrana externa. En su sector externo la porción polisacarídica, el denominado polisacárido O, o antígeno O, está ubicado en la cara externa. (59)

La membrana externa contiene además numerosas proteínas. Algunas de ellas la atraviesan de lado a lado, constituyendo canales, denominados porinas. Estos poros permiten el pasaje de moléculas de bajo peso molecular, como nutrientes.

Las grandes moléculas no atraviesan la membrana externa, por esto estas bacterias, a diferencia de las Gram positivas, no son sensibles a una enzima, la lisozima que destruye el peptidoglicano. Incluso algunos antibióticos de alto peso molecular no pueden atravesar la membrana externa y, por lo tanto, las bacterias no son sensibles a ellos.

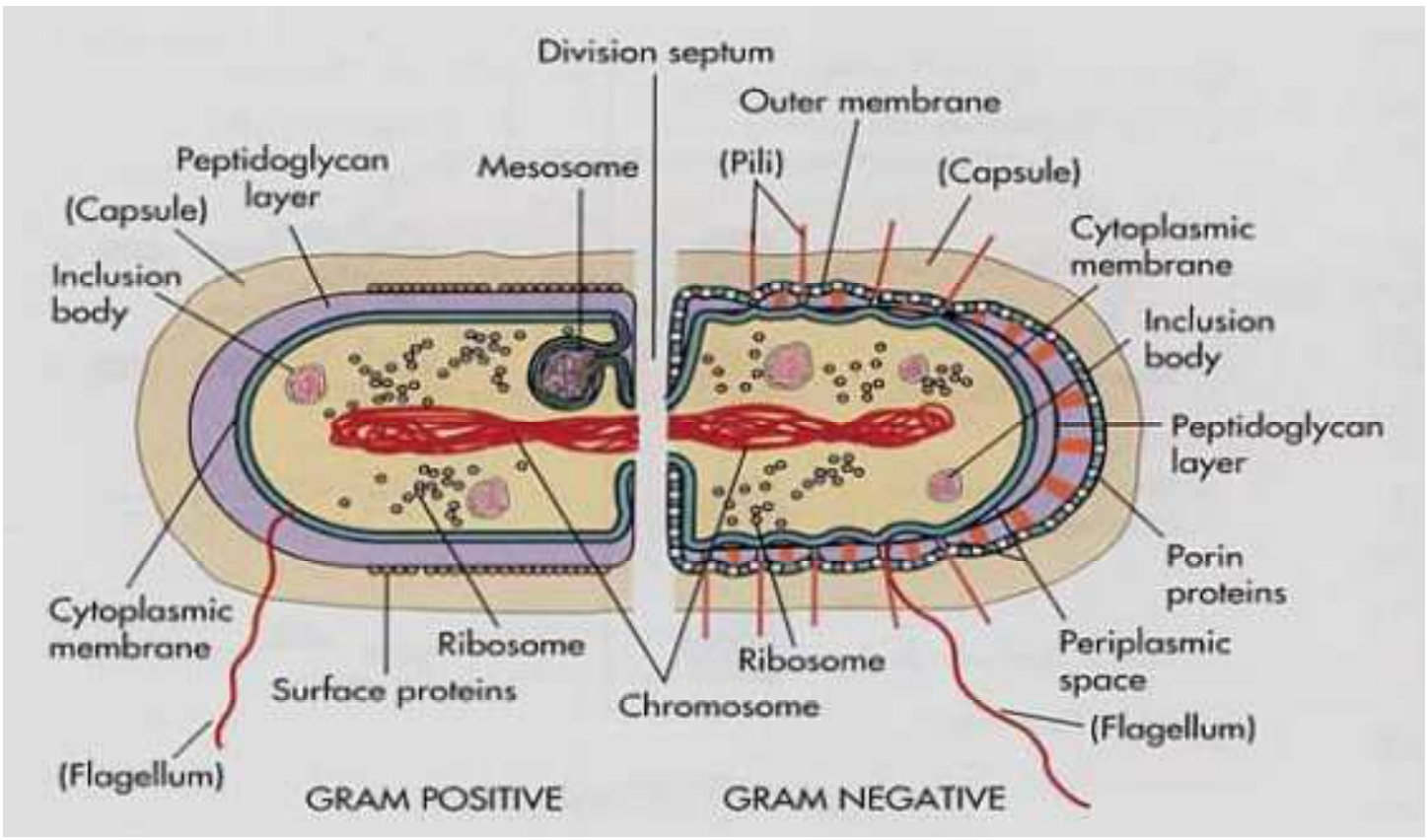
Cuadro 4: Diferencias Moleculares entre Bacteria Gram Positiva y otra Gram Negativa

Bacterias Gram Positivas	Bacterias Gram Negativas
Poseen una pared celular interna y una pared de peptidoglucano. ***Peptidoglucano: es un exoesqueleto que da consistencia y forma esencial para replicación y supervivencia de la bacteria.**	Poseen una pared celular más compleja: -pared celular interna -pared de peptidoglucano - bicapa lipídica externa
No tiene membrana externa	Membrana externa: forma un saco rígido alrededor de la bacteria, mantiene estructura y es barrera impermeable a macromoléculas, ofrece protección en condiciones adversas
No tiene espacio periplasmático	Espacio periplasmático: espacio entre la superficie externa de la membrana citoplasmática y la interna de la membrana externa.
La red de mureína está muy desarrollada y llega a tener hasta 40 capas	La red de mureína presenta una sola capa

La penicilina mata a las gram positivas, ya que bloquea la formación de enlaces peptídicos entre las diferentes cadenas del peptidoglucano	La penicilina no mata a las Gram negativas, a causa de la capa de lipopolisacáridos situada en la parte externa de la pared celular.
No contiene LPS	Contiene LPS: estimulador de respuestas inmunes: activa células B, liberación de IL, FNT, IL 6 por macrófagos.
En la tinción de Gram, retienen la tinción azul	Quedan decoloradas.
Conservan el complejo yodocolorante	Pierden el complejo yodocolorante
Son esporulantes y no esporulantes, como Streptococcus, Cisteria, Frankia.	Pueden ser anaerobios o aerobios
Poseen otros componentes: ácidos teicoicos y lipoteicoicos, y polisacáridos complejos.	Poseen proteínas con concentraciones elevadas.

Elaborado por: Cristina Andrade y Dayán Muñoz. Abril 2013

Gráfico 11: Diferencias entre bacterias Gram positivas y negativas



Disponible en: http://estructurayfuncioncelularbacteriana.wikispaces.com/Mesosomas

2.2. ESCHERICHIA COLI

Fue descrita por primera vez en 1885 por Theodore Von Escherich, quien la denominó *Bacterium coli commune* dado que se aislaba de las heces de individuos sanos y enfermos. (60)

Forma parte de los microorganismos que colonizan el intestino por lo que se define como un comensal que integra la biota intestinal de diferentes mamíferos incluido el hombre.

La colonización por *E. coli* se inicia cuando el recién nacido pasa a través del canal del parto que se encuentra contaminado por diferentes microorganismos, algunos de estos de las heces de la madre. Cuando el recién nacido se obtiene por cesárea, la colonización se realiza más lentamente, sin embargo, a la cuarta semana se alcanzan los mismos niveles de concentración de microorganismos (10^8/mL), que presentan los niños que nacen por la ruta natural. Ésta y otras bacterias que colonizan el intestino, son necesarias para el funcionamiento correcto del proceso digestivo, además de participar en la producción de las vitaminas B y K no sintetizadas por el organismo. (69-72)

Escherichia coli es un bacilo corto Gram negativo de la familia Enterobacteriaceae, el género *Escherichia* incluye 7 especies (*E. adecarboxylata, E. Alberti, E. blattae, E. coli, E. fergusonii E. hermannii* y *E. vulneris*), de las cuales *E. coli* es la mejor conocida. Es un microorganismo anaerobio facultativo que se mueve por acción de flagelos que se distribuyen en todo el cuerpo de la bacteria (perítricos). Se trata de un Enterobacteria móvil, catalasa positiva, oxidasa negativa, reduce el nitrato a nitrito, normalmente fermenta la lactosa, produce Indol a partir del Triptófano siendo negativa la reacción de Voges-Proskauer, ureasa y fenilalanina desaminasa (90).

Cuando Theodore Von Escherich aísla por primera vez *E. coli*, propone que el microorganismo podría ser agente responsable de diarreas. (72).

Sin embargo, lo anterior fue objetado por el hecho de que se aislaba indistintamente de heces de niños sanos, como de aquellos con diarrea.

En el caso *Escherichia coli* eventos de mutación de su genoma y la transferencia de genes, ha dado lugar a la enorme divergencia de la bacteria y es así que existen clonas (variedades) que habitan de manera natural en el intestino y clonas relacionadas con infecciones intestinales y extra intestinales como son las infecciones del tracto urinario, meningitis, peritonitis, mastitis, septicemia y neumonías. La diversidad en las propiedades patógenas que ha desarrollado la bacteria, ha dado lugar a una clasificación de *E. coli* en los grupos EPEC (*E. coli* enteropatógena), ETEC (*E. coli* enterotoxigénica), EHEC (*E. coli* enterohemorrágica), EIEC (*E. coli* enteroinvasiva), EAEC (*E. coli* enteroagregativa) y DAEC (*E. coli* con adherencia difusa) que integran las cepas relacionadas con la etiología de la diarrea. La clasificación incluye además las variedades conocidas como UPEC (*E. coli* uropatógena) responsable de infecciones de vías urinarias, ExEC (*E. coli* extra intestinal) relacionadas con septicemias e infecciones del sistema nervioso central. (61)

2.2.1. Estructura de Escherichia coli

La cubierta celular de la Escherichia coli está constituida por:

- Membrana citoplasmatica externa, formada por una capa de fosfolipidos con proteinas intercaladas.
- Sobre esta se situa una capa fina de peptidoglicano y entre ambas se encuentra el espacio o gel periplasmico, tambien llamado por algunos autores periplasma.
- Por encima se situa la membrana externa constituida por una bicapa de fosfolipidos intercalada con distintos componentes como el lipopolisacarido (LPS), lipoproteinas y porinas.
- Además en el caso especifico de las enterobacterias, aparecen componentes como flagelos, fimbrias o pili y las adhesinas no fimbrias. (62)

Cuadro 5: Adhesinas de cepas uropatógenas de E. coli

- **Fimbria Tipo 1 (MS)**
- **Fimbria P (MR)**
- **Fimbria S (MR)**
- **C Tipo 1 (MR)**
- **Fimbria G (MR)**
- **Fimbria M (MR)**
- **Adhecinas No Fimbriales (Adhesina F y Hemaglutinina Dr)**

Elaborado por: Cristina Andrade y Dayán Muñoz. Abril 2013

2.3.2. Factores de virulencia de la Escherichia coli

Son todas las estructuras o productos bacterianos que intervienen en el proceso infeccioso. Las Enterobacterias poseen una serie de factores de virulencia implicados en la producción de los diferentes síndromes clínicos, por una parte poseen fimbrias y adhesinas imprescindibles para adherirse a las mucosas, siendo este el primer paso para la colonización bacteriana, por otra parte producen toxinas como la endotoxina o lipopolisacárido de la pared y otras: hemolisina, citotoxinas y por ultimo poseen plásmidos que son unidades de ADN extra cromosómicos, intra citoplasmáticos, con capacidad de autorreplicación y que juegan un papel fundamental en la codificación de información para su acción patógena (islas de patogenicidad) así como para la resistencia a los antibióticos. (36)

Las cepas de *E. coli* uropatógenas (UPEC) suelen diferir de otras cepas de *E. coli* que integran la flora fecal y no se encuentran como agentes de IU (no uropatógenas); presentando una mayor capacidad de adherencia a células del epitelio vaginal y urinario, resistencia al poder bactericida del suero, producción de hemolisina, y mayor producción de antígeno capsular (antígeno K). Entre los que se encuentran los serogrupos (O1,O2, O4, O6, O7, O8, O9, O11, O18, O22, O25, O62 Y O75). (30)

La adherencia es importante ya que causan infección y mayor predisposiciom para IU altas. La adhesión está mediada por ligandos específicos que se unen a receptores del huésped.

Ya una vez adherida la bacteria intervienen otros factores. La *hemolisina*, presente en cepas UPEC, sería importante en el daño celular y en lograr que exista hierro disponible para la bacteria. La aerobactina es un sideróforo, proteína que proporciona hierro a la bacteria. (31)

Antígeno K, localizado en la cápsula inhibe la fagocitosis de las bacterias. La *endotoxina o Lipopolisacaridos* contribuye a la inflamación a nivel renal y a las manifestaciones sistémicas en pacientes sépticos. (32)

Cuadro 6: Factores de Virulencia asociados con E. coli

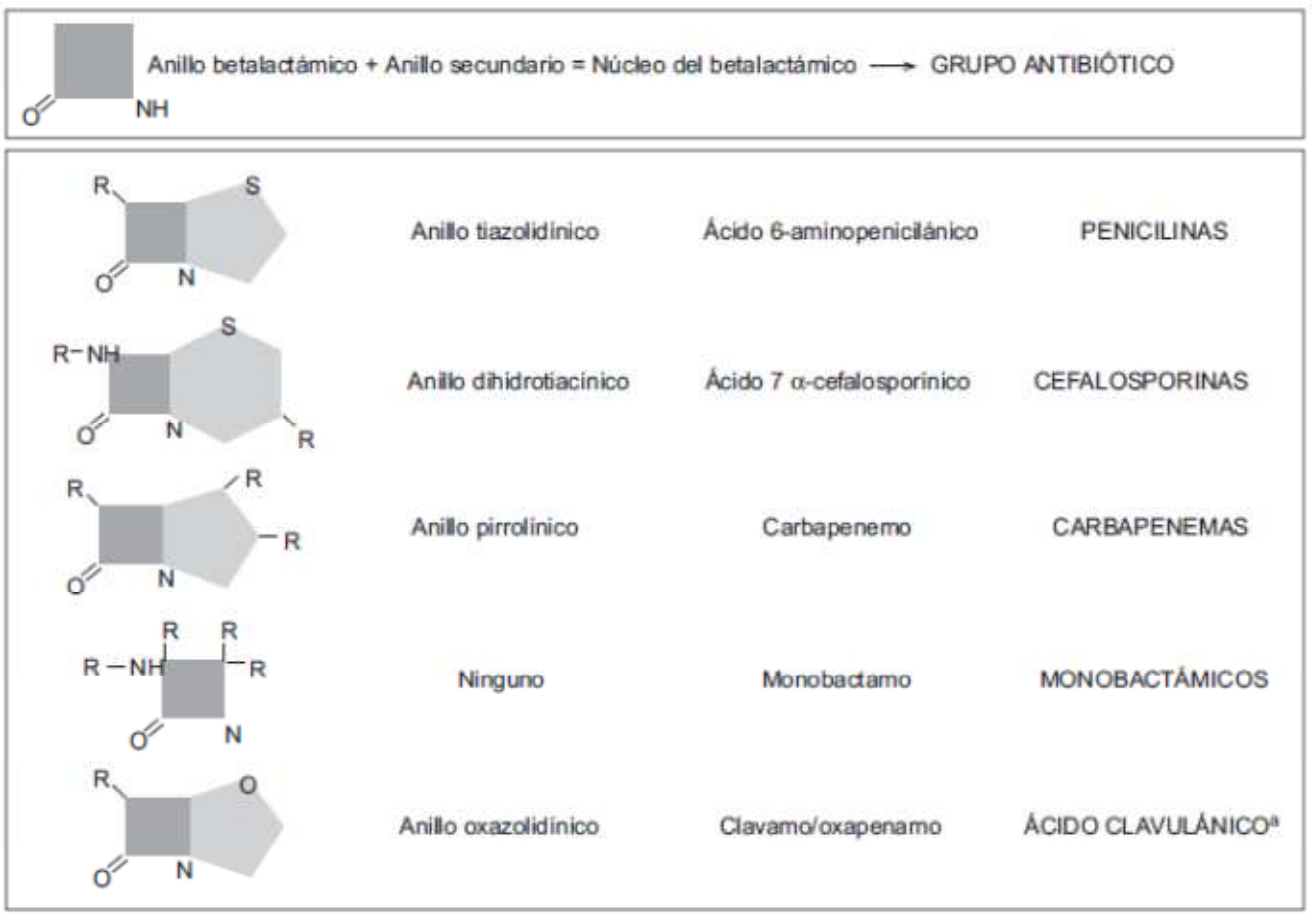
- **Expresion de serotipos O:K:H**
- **Polisacarido capsular K**
- **Adherencia a celula uroepitelial**
- **Resistencia a actividad bactericida sérica**
- **Produccion de aerobactina**
- **FACTORES POSIBLES (Tiempo de generación bacteriana en irona, Factor ureteroplejico bacteriano. Producción de colicina V, Fermentacion de salicina**

Elaborado por: Cristina Andrade y Dayán Muñoz. Abril 2013

2.3. ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÁMICOS

La presencia del anillo Beta-lactámico define químicamente a esta familia de antibióticos. Y este así mismo determina el mecanismo de acción (inhibición de la síntesis de la pared celular), la escasa toxicidad directa (actúa sobre la pared celular del microorganismo que no está presente en la célula eucariota) y el principal mecanismo de resistencia (las Beta-lactamasas) de esta gran familia de antibióticos. Para que el Beta-lactámico sea activo, es preciso que esté unido a otros radicales (habitualmente otros anillos). (62)

Gráfico 12: Estructura Química de los Beta-lactámicos



Fuente: Lee NL, Yuen KY, Kumana CR. Beta-lactam antibiotic and beta-lactamase inhibitor combinations. JAMA 2001;285:386-8.

La asociación de diferentes tipos de cadenas lineales, junto con las características propias de este esqueleto básico formado por los 2 anillos (llamado núcleo), modifica las propiedades del compuesto resultante y da lugar a los diferentes grupos de antibióticos Beta-lactámicos: Penicilinas, Cefalosporinas, Carbapenémicos, Monobactames e inhibidores de las Beta-lactamasas. (63)

Dentro de cada grupo, pequeñas alteraciones en la estructura química son capaces de modificar las características del antibiótico, como el espectro, la afinidad por determinados receptores o la resistencia a las betalactamasas.

Cuadro 7: Clasificación de Antibióticos Beta-lactámicos

Tabla 4: clasificación de antibióticos β-lactámicos		
CLASE	***TIPO***	**ANTIMICROBIANO**
Penicilinas	***Bencilpenicilinas***	**Bencilpenicilina procaína** **Bencilpenicilina benzatina**
	Alquilpenicilinas	**Fenoximetilpenicilina benzatina**
	Isoxazolpenicilinas	**Cloxacilina**
	Aminopenicilinas	**Ampicilina/amoxicilina**
	Ureidopenicilinas	**Piperacilina**
Inhibidores de betalactamasas	***Sulfonas del ácido penicilánico***	**Sulbactam** **Tazobactam**
	Oxapenemas o clavamas	**Ácido clavulánico**
Cefalosporinas	***Primera generación***	**Cefazolina** **Cefalexina**
	Segunda generación	**Cefonicid** **Cefuroxima** **Cefaclor**
	Tercera generación	**Cefotaxima** **Ceftriaxona** **Ceftazidma** **Ceftizoxima** **Cefixima** **Cefpodoxima** **Ceftibuteno**
	Cuarta generación	**Cefepime** **Cefpiroma**
Cefamicinas	***Cefalosporinas de segunda Generación parentares***	**Cefoxitina**
Monobactámicos o monobactamas		**Aztreonam**
Carbapenémicos o carbapenemas	***Carbapenemas***	**Imipenem**
	4-beta-metilcarbapenema	**Meronem**
	1-beta-metilcarbapenema	**Ertapenem**

Fuente: Susana Martín Clavo, Mª Trinidad Martín Cillero, Javier Liso Rubio – Tratamiento de las Infeccion producidas por Beta Lactamasa de Espectro Extendido.

2.3.1. Farmacocinética de antibióticos Beta-lactámicos

Las propiedades farmacocinéticas de los se resumen en la siguiente tabla:

Cuadro 8: Propiedades farmacocinéticas de los Beta-lactámicos

Antibiótico	Posología[a]	Concentración máxima, mg/l (dosis administrada)[b]	Semivida (h)	Unión a proteínas (%)	Excreción urinaria (%)	Excreción biliar (%)[c]
Penicilinas						
Penicilinas sensibles a las betalactamasas						
Bencilpenicilina sódica i.v.	1–4 MU/2–4 h	20 (1 MU)	0,5	55	70	Superior
Penicilina procaína i.m.	300.000–600.000 UI/ 12–24 h	3 (1,2 MU)				Superior
Penicilina benzatina i.m.	1,2–2,4 MU/1–3 semanas	0,2 (1,2 MU)				Superior
Penicilina V p.o.	0,5–1 g/6–8 h	3–5 (0,5 g)	1	80	20–40	Inferior
Ampicilina p.o.	0,5–1 g/6–8 h	3–10 (0,5 g)	0,8–1	17	70	Superior
i.v.	100–300 mg/kg/d en 4–6 dosis	40–60 (1 g)				
Amoxicilina p.o.	0,5–1 g/8 h	8–24 (0,5–3 g)	1	17	70	Superior
Penicilinas resistentes a las penicilinasas						
Cloxacilina p.o.	0,5–1 g/4–6 h	8–10 (0,5 g)	0,5	94	80	Inferior
i.v.	1–2 g/4 h	70–100 (1 g)				
Amoxicilina-clavulánico p.o.	500–875 mg/8 h 2 g/12 h[e]	8–24 (0,5–3 g)[d] 17 (2 g)[d,e]	1[d]	17[d]	70[d]	Superior[d]
i.v.	1–2 g/8 h	100 (2 g)[d]				
Piperacilina-tazobactam i.v.	4 g/0,5 g/6–8 h	200–300 (2–4 g)[f]	1,3[f]	30[f]	30[f]–90[f]	Superior[f]
Primera generación						
Cefazolina i.v./i.m.	1–2 g/8 h	60–180 (1 g)	1,8	80	95	Igual
Cefalotina i.v./i.m.	0,5–2 g/4–6 h	20–50 (1 g)	0,7	70	70	Inferior
Cefradina p.o.	250 mg–1 g/6 h	17 (500 mg)	0,9	10	90	Superior
i.m./i.v.	0,5–2 g/6	12–80 (1 g)				
Cefalexina p.o.	1–2 g/24 h	18 (0,5 g)	0,9	10	98	Superior
Cefadroxilo p.o.	0,5–1 g/12 h	16–30 (0,5–1 g)	1,2 (0,5)[g]	20	90	Inferior
Segunda generación						
Cefuroxima i.v.	750 mg/8 h	100 (1,5 g)	1,4	40	90	Inferior
p.o.	250–500 mg/8–12 h	4–7 (250–500 mg)				
Cefonicida i.v.	0,5–2 g/24 h	100–150 (1 g)	4,5	98	95	Inferior
Cefaclor p.o.	250–500 mg/8 h	13 (0,5 g)	1	25	70	Inferior
Cefprozilo p.o.	500 mg/12–24 h	6–10 (250–500 mg)	1,3	40	70	Inferior
Cefoxitina i.m./i.v.	1–2 g/6–8 h	24–110 (1 g)	0,8	70	80	Superior
Tercera generación						
Ceftriaxona i.m./i.v.	1–4 g/24 h	80–150 (1 g)	8	90	50	Muy superior
Cefotaxima i.v.	1 g/6 h (máx 300 mg/kg/ d)	25–80 (1 g)	1	40	60	Inferior
Cefditoren pivoxil p.o.	200–400 mg/12 h	2,5–4,5 (200–400 mg)	1,3–2	88	20	Inferior
Ceftibuteno p.o.	400 mg/24 h	11–17 (200–400 mg)	2,3	65	70	Inferior
Cefixima p.o.	400 mg/24 h	3–4,5 (200–400 mg)	3–4	70	20	Superior
Cefpodoxima proxetilo p.o.	100–200 mg/12 h	2,5–4,5 (200–400 mg)	2–3	20–40	80	Inferior
Ceftazidima i.v.	2 g/8 h	40–80 (1 g)	1,8	20	85	Inferior
Cefepima i.v.	2 g/12 h	60 (1 g)	2	<20	85	Inferior
Carbapenémicos						
Imipenem i.v.	500 mg/6 h	10–40 (0,5)	1	10	70	Inferior
Meropenem i.v.	500 mg–2 g/8 h	25–55 (0,5–1 g)	1	<20	70	Inferior
Ertapenem i.v./i.m.	1 g/24 h	150 (1 g)	4	95	80	Inferior
Monobactámicos						
Aztreonam i.v./i.m.	1 g/8 h	50–100 (1 g)	1,7	60	70	Inferior

Fuente: Cristina Suarez y Francesc Gudiol-Antibióticos betalactámicos-EnfermInfeccMicrobiolClin.2009;27:116–129

Tras la administración intravenosa (IV) se alcanzan con rapidez concentraciones plasmáticas elevadas, pero la semivida de eliminación de la mayoría de los Beta-lactámicos (con función renal normal) es baja, por lo que en general deben administrarse varias veces al día. (64)

Los Beta-lactámicos con semivida de eliminación más prolongadas son el Ertapenem (4h) y la Ceftriaxona (8h); tras su administración se consiguen concentraciones terapéuticas durante 24h.

La asociación de Procaína y Benzatina a la Penicilina G consigue la liberación sostenida del antibiótico, lo que permite su administración cada 24h y hasta cada 3 semanas, respectivamente. (65)

La presencia de alimento retrasa y disminuye la absorción, que se produce a la altura de la primera porción duodenal. Los Beta-lactámicos tienen una distribución corporal amplia, con concentraciones séricas y tisulares adecuadas en la mayoría de los tejidos. (66)

El metabolismo de la mayoría de los Beta-lactámicos es casi nulo; se mantienen en forma activa hasta su eliminación renal mediante filtrado glomerular y secreción tubular.

2.3.2. Farmacodinámica de antibióticos Beta-lactámicos

Los Beta-lactámicos son antibióticos de actividad bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que esta exceda la concentración inhibitoria mínima (CIM) del agente causal, ósea, la concentración mínima de antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano. (64)

Para la mayoría de los microorganismos sensibles, el Beta-lactámico se comporta como bactericida porque la concentración bactericida mínima (CBM), o la concentración mínima de antimicrobiano que elimina el 99,9% de los microorganismos viables, es igual o ligeramente superior a la CIM. (64)

Por otro lado, la selección de mutantes resistentes durante el tratamiento antibiótico es mucho mayor cuando la concentración del antibiótico es superior a la CIM pero inferior a la CBM.

Los Beta-lactámicos tienen un efecto pos antibiótico (EPA) frente a Gram positivos de tan solo 2h, y mucho menor frente a Gram negativos, con excepción de los Carbapenémicos en las infecciones por P. aeruginosa (con un EPA mucho más prolongado). (63)

El EPA se define como el tiempo que dura la inhibición del crecimiento bacteriano tras una exposición limitada a un determinado antimicrobiano, una vez que las concentraciones del antibiótico descienden por debajo de la CIM. (63)

2.3.3. Mecanismo de acción de antibióticos Beta-lactámicos

Los antibióticos Beta-lactámicos son agentes bactericidas que producen su efecto principalmente a través de 2 mecanismos:

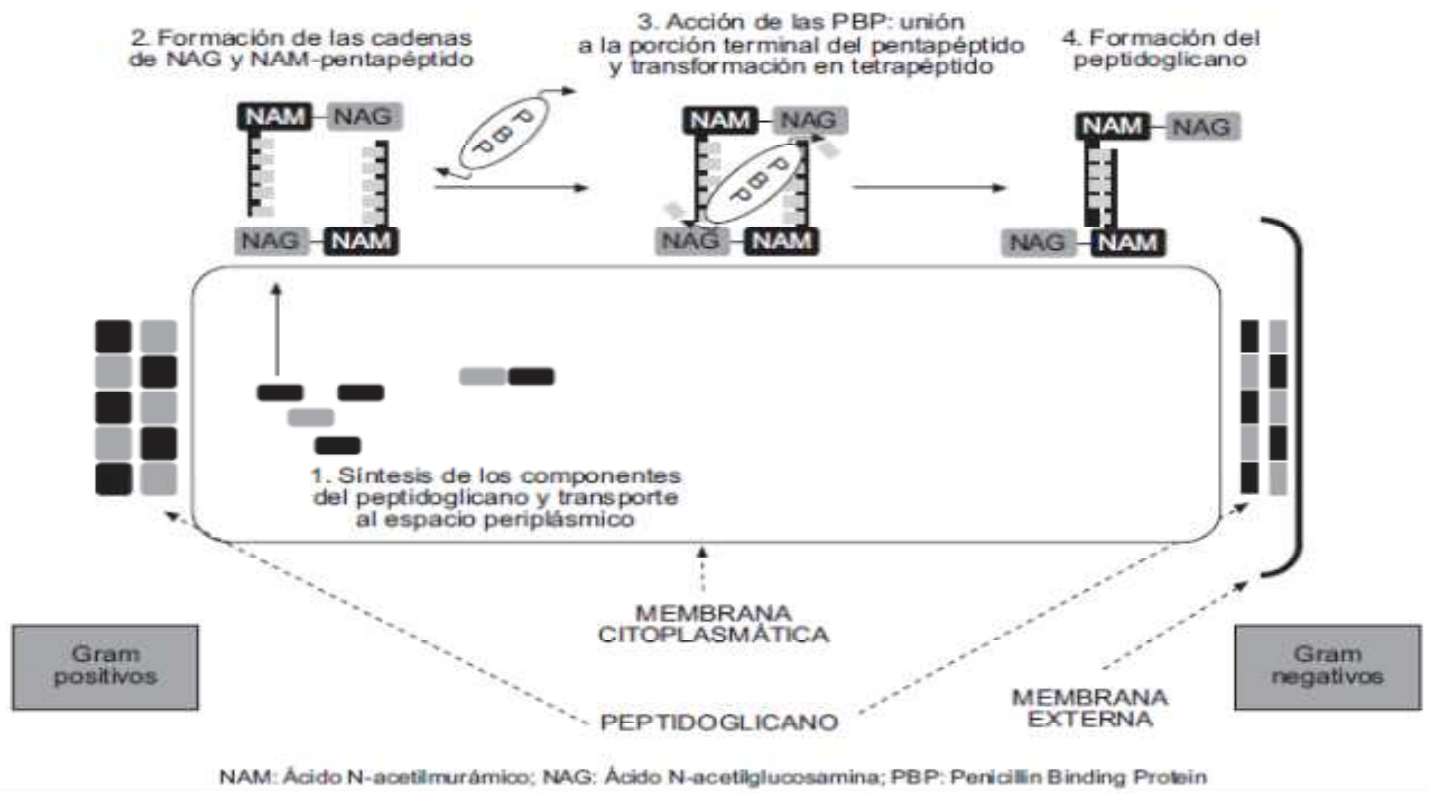
1) Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana
2) Inducción de la autolisis bacteriana

La pared bacteriana es una estructura que envuelve las bacterias de todos los géneros, excepto los micoplasmas; se sitúa por fuera de la membrana citoplasmática y está compuesta principalmente por una proteína llamada péptidoglucano. (67)

En las bacterias Gram positivas, la pared celular es gruesa y su componente principal es esa proteína. Las bacterias Gram negativas tienen una pared más fina y compleja que consta de una membrana externa formada por lípidos y proteínas, y de una capa interna delgada de péptidoglucano.

El esqueleto del péptidoglucano está constituido por largas cadenas de glúcidos, formadas por la repetición de moléculas de acido N-acetilmurámico y N-acetilglucosamina. A su vez, el ácido murámico fija cadenas de tetrapeptidos que se unen entre si y forman una malla. Los diferentes componentes del peptidoglucano se sintetizan en el citoplasma y son transportados a través de la membrana citoplasmática al espacio que hay entre esta y la pared celular (espacio periplásmico), donde se van ensamblando hasta formar la estructura previamente descrita. (68)

Gráfico 13: Etapas de la Formación de la Pared Celular



Fuente: Lee NL, Yuen KY, Kumana CR. Beta-lactam antibiotic and beta-lactamase inhibitor combinations. JAMA 2001;285:386-8.

La última fase de la síntesis de la pared bacteriana consiste en la formación de los tetrapeptidos a partir de los pentapeptidos (mediante la pérdida de uno

de los aminoácidos terminales), para lo que se necesita la acción de unas enzimas que se localizan en ese espacio periplásmico, llamadas de forma genérica transpeptidasas. El anillo Beta-lactámico presenta una similitud estructural con la región del pentapeptido al que se unen estas enzimas, por lo que es capaz de unirse a ellas de forma covalente e impedir así la formación de la pared celular. (63-65)

Gráfico 14: Mecanismo de Acción de los Beta-lactámicos

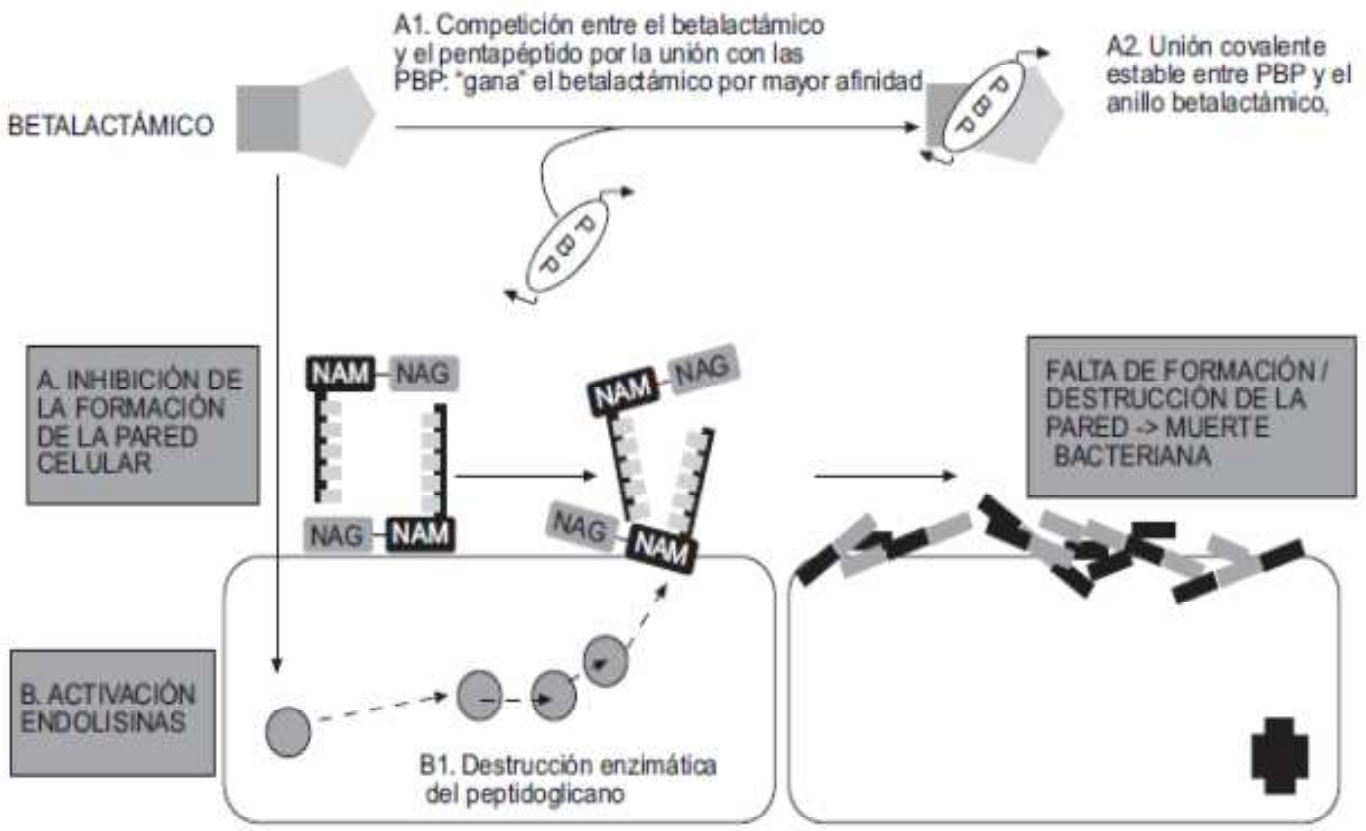


Figura 6. Mecanismo de acción de los betalactámicos.

Fuente: Lee NL, Yuen KY, Kumana CR. Beta-lactam antibiotic and beta-lactamase inhibitor combinations. JAMA 2001;285:386-8.

Es por eso que estas enzimas se llaman también PBP (Penicillin binding protein o proteína ligada a la Penicilina). Sin la pared, la bacteria queda expuesta al medio y muere debido a cambios en la presión oncótica. Por tanto, para que actúen los Beta-lactámicos, es preciso que la bacteria se halle en fase de multiplicación, ya que este es el momento en que se sintetiza la pared celular. Los Beta-lactámicos presentan actividad reducida en situaciones clínicas en las que hay gran parte de la población bacteriana en estado estacionario, como por ejemplo los abscesos.

Los Beta-lactámicos también actúan activando una autolisina bacteriana endógena que destruye el peptidoglucano. Las cepas que carecen de autolisina (generalmente son cepas tolerantes a los Beta-lactámicos) inhiben su crecimiento en presencia del Beta-lactámicos, pero no se destruyen completamente.

2.3.4. Espectro de acción de antibióticos Beta-lactámicos

En general, el espectro de los Beta-lactámicos incluye bacterias Gram positivas, Gram negativas y Espiroquetas. No son antimicrobianos activos sobre los micoplasmas (porque estos carecen de pared celular) ni sobre bacterias intracelulares como las Clamidias o las Rickettsias, ya que tienen escasa capacidad de penetración dentro de las células.

La resistencia natural de las micobacterias se debe a la producción de Beta-lactamasas, probablemente unida a una penetración lenta debida a las características de la pared. El espectro antimicrobiano de la Penicilina G abarcaba inicialmente los cocos Gram positivos, los cocos Gram negativos y los bacilos Gram positivos (tanto facultativos como anaerobios), así como las Espiroquetas y algunos bacilos Gram negativos anaerobios.

El mecanismo de resistencia adaptativo más importante frente a los Beta-lactámicos es la producción de Beta-lactamasas por parte de algunos microorganismos (S. aureus, Enterobacterias como Salmonella spp., Escherichia coli, Shigella y Bacteroides spp., etc.). Las Beta-lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo Beta-lactámico, de modo que el antibiótico no puede ejercer su acción. (69)

Los inhibidores de Beta-lactamasas son moléculas con una afinidad elevada frente a estas Beta-lactamasas, a las que se unen irreversiblemente, evitando así la inactivación del antibiótico Beta-lactámico. Los efectos que se consiguen es la restauración de la actividad original del antibiótico sobre los microorganismos que se han hecho resistentes por la producción de Beta-lactamasas y la ampliación del espectro de aquellos que las producen de forma natural. (69)

Todos los inhibidores de Beta-lactamasas usados en la práctica (Ácido clavulánico, Sulbactam y Tazobactam) tienen estructura Beta-lactámica, pero poseen una actividad antibacteriana mínima.(70)

Las Cefalosporinas de primera generación son muy activas sobre los cocos Gram positivos; en líneas generales, las sucesivas generaciones han perdido parte de esta actividad, en beneficio de una actividad mayor frente a bacilos Gram negativos, con excepciones notables. Todas las Cefalosporinas son inactivas frente a Enterococcus, Estafilococos resistentes a la Meticilina y Listeria monocytogenes. Los Carbapenémicos son los Beta-lactámicos de más amplio espectro, incluidos los microorganismos productores de BLEE.

El Aztreonam (el único Monobactámico disponible para uso clínico) posee una actividad excelente sobre bacterias Gram negativas aerobias y facultativas. Carece de actividad frente a Gram positivos y bacterias anaerobias. (70)

Cuadro 9: Caracteristicas y usos de Beta-lactámicos

Antibiótico	Administración	Dosificación habitual	Espectro de actividad	Indicaciones más importantes
Amoxicilina con ácido clavulánico	p.o. i.v.	500–875 mg/8 h o 2 g/12 h[a] 1–2 g/8 h	Igual que la amoxicilina y además: bacterias productoras de betalactamasas (*Staphylococcus aureus, Klebsiella, Proteus vulgaris*; enterobacterias del grupo anterior productoras de betalactamasas) *Neisseria gonorrhoeae*	1. Otitis media (niños) 2. Reagudización de la EPOC y neumonía bacteriana 3. Infecciones odontógenas 4. Infección del tracto urinario en sujetos sin factores de riesgo para microorganismos resistentes[b] 5. Infecciones intraabdominales, ginecológicas 6. Profilaxis en cirugía 7. Sepsis de la comunidad sin foco aparente
Piperacilina-tazobactam	i.v.	4 g/6–8 h	Similar a la amoxicilina con ácido clavulánico y además *Pseudomonas aeruginosa*	1. Infecciones intraabdominales nosocomiales (peritonitis secundarias) 2. Colangitis tras instrumentación. 3. Infecciones graves de piel y partes blandas 4. Neutropenia febril 5. Neumonía y sepsis nosocomial
Cefazolina	i.v./i.m.	1–2 g/8 h	Cocos grampositivos Bacilos gramnegativos: algunos (comunidad)	1. Infecciones sistémicas por *S. aureus* o *Streptococcus pyogenes* en alérgicos (alergia no grave) a la penicilina 2. Profilaxis quirúrgica
Cefalexina	p.o.	1–2 g/24 h	Igual	1. Infecciones de piel y partes blandas (impétigo, forunculosis, celulitis) 2. Faringitis estreptocócica (alternativa)
Cefuroxima axetilo	p.o.	250–500 mg/8–12 h	Similar a las de primera generación, pero cubre mejor bacilos gramnegativos (*Haemophilus influenzae*)	1. Infecciones del tracto respiratorio (sinusitis, otitis media aguda, epiglotitis, exacerbación de la EPOC) 2. Infecciones urinarias
	iv	750 mg/8 h		3. Profilaxis quirúrgica

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; p.o.: per os (por vía oral).

[a] Fórmula de liberación retardada.

[b] En sujetos con antecedentes de manipulaciones urinarias, portadores de sonda o uso previo de antibióticos, valorar la posibilidad de microorganismos resistentes (enterococo, *Pseudomonas*, microorganismos productores de betalactamasas de espectro ampliado).

Fuente: Cristina Suarez y Francesc Gudiol-Antibióticos betalactámicos-EnfermInfeccMicrobiolClin.2009;27:116–129

Cuadro 10: Caracteristicas y usos de Beta-lactámicos

Antibiótico	Administración	Dosificación habitual	Espectro de actividad	Indicaciones más importantes
Cefotaxima	i.v.	1 g/6 h (máximo 300 mg/kg/d)	Respecto a la primera y la segunda generación, menor actividad frente a estafilococos y excelente actividad frente a neumococos Mejor actividad frente a gramnegativos	1. Neumonía comunitaria grave[a] 2. Meningitis bacteriana de la comunidad, absceso cerebral 3. Sepsis de la comunidad (sospecha de infección primaria por neumococos) 4. Peritonitis bacteriana espontánea del cirrótico 5. Infección gonocócica
Ceftriaxona	i.v./i.m.	1–2 g/24 h		6. Endocarditis estreptocócica
Ceftazidima	i.v.	2 g/8 h	Actividad discreta frente a grampositivos Buena cobertura de *Pseudomonas aeruginosa*	Infecciones documentadas por *P. aeruginosa*
Cefepima	i.v.	2 g/12 h	Excelente cobertura grampositivos (no estafilococos) Excelente cobertura gramnegativos y *P. aeruginosa*[b]	1. Neumonía grave de la comunidad con factores de riesgo para *P. aeruginosa*[b] 2. Tratamiento empírico de la sepsis y la neumonía nosocomial 3. Tratamiento empírico de la neutropenia febril
Imipenem	i.v.	500 mg/6 h	Excelente cobertura grampositivos (no *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina)[b] Ertapenem no cubre *P. aeruginosa* Excelente cobertura gramnegativos, anaerobios y *P. aeruginosa*	1. Tratamiento empírico de la neutropenia febril 2. Meningitis por bacilos gramnegativos (meropenem)[c] 3. Infecciones nosocomiales por microorganismos multirresistentes sensibles a carbapenémicos 4. Infecciones por microorganismos productores de BLEA (sospecha o confirmación) 5. Infecciones graves polimicrobianas
Meropenem	i.v.	500 mg–2 g/8 h		
Ertapenem	i.v./i.m.	1 g/24 h		
Aztreonam	i.v./i.m.	1 g/8 h	Gramnegativos incluida *P. aeruginosa* No cubre anaerobios ni grampositivos No cubre microorganismos con BLEA	1. Sepsis nosocomial[d] 2. Infección por bacilos gramnegativos en algunas situaciones especiales: insuficiencia renal, infección urinaria (sin riesgo de microorganismos con BLEE) 3. Casos seleccionados de alergia a betalactámicos

BLEA: betalactamasa de espectro ampliado; BLEE: betalactamasa de espectro extendido; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso.

[a] Asociado a macrólido o quinolona para cubrir microorganismos atípicos.

[b] Según la epidemiología local.

[c] Imipenem disminuye el umbral epileptógeno.

[d] Asociado a vancomicina.

Fuente: Cristina Suarez y Francesc Gudiol-Antibióticos betalactámicos-EnfermInfeccMicrobiolClin.2009;27:116–129

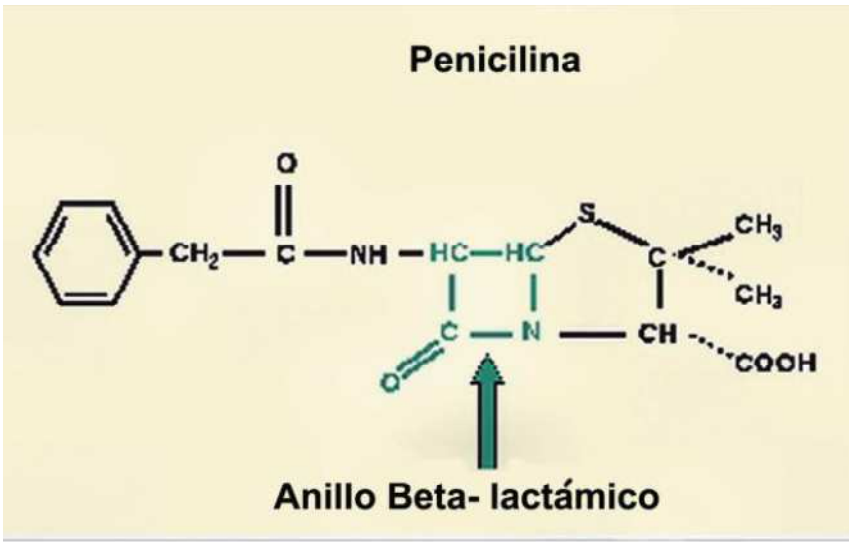
2.4. BETA-LACTAMASAS

La resistencia bacteriana se define como la capacidad de un microorganismo para crecer en presencia de un antimicrobiano a dosis terapéuticas. Se conocen varios mecanismos de resistencia entre los que se encuentran la alteración de diana (PBP), la disminución de permeabilidad, los mecanismos de eflujo o expulsión del antibiótico, la inactivación enzimática por Beta-lactamasas, las Beta-lactamasas cromosómicas y las Beta-lactamasas plasmídicas como las Betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

2.4.1. Definición de las Beta-lactamasas:

Las Beta-lactamasas son enzimas producidas por bacterias y su mecanismo de acción es inactivar los fármacos Beta-lactámicos hidrolizando el anillo Beta-lactámico de los mismos, a través de la ruptura de la unión amida por medio de un sitio serina activo, de allí reciben su nombre.

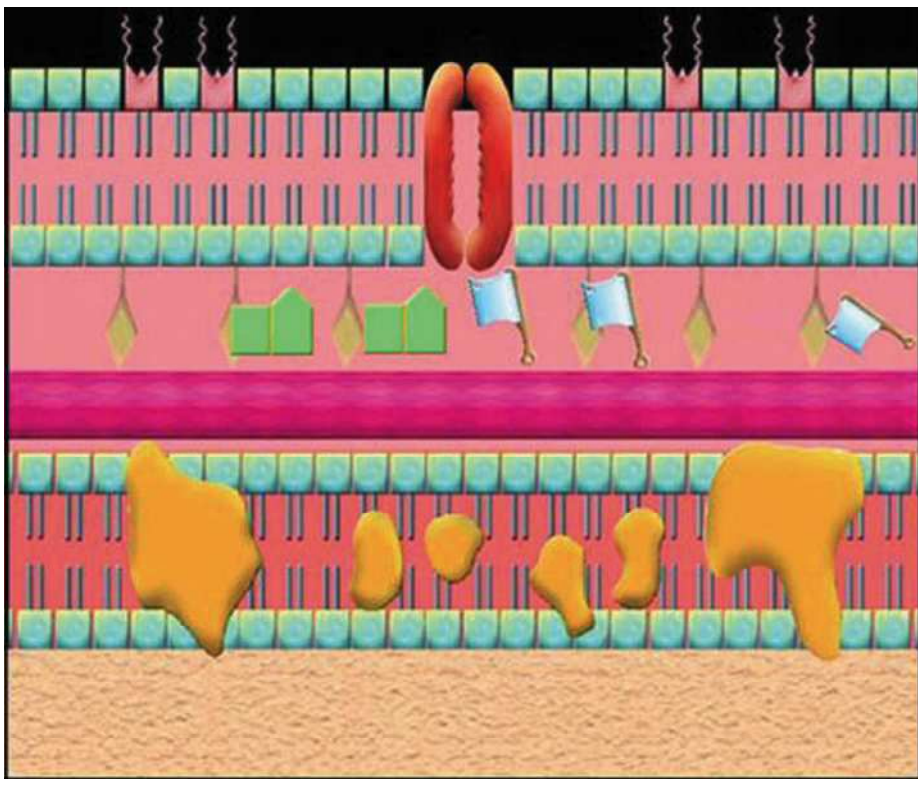
Gráfico 15: Molécula de Penicilina con el anillo Beta-lactámico resaltado



Fuente: Ayala J. Genética molecular de la pared microbiana. Nuevos blancos susceptibles de inhibición. En: Vicente M, editor. Avances en Ingeniería Genética: Series Nuevas Tendencias. Madrid: CSIC; 1994. p. 9191-224.

La mayoría de bacterias Gram positivas secretan sus Betalactamasas en el medio extracelular de manera que los agentes antimicrobianos son inactivados fuera de la célula. En contraste, las bacterias Gram negativas inactivan los Betalactámicos en el espacio periplásmico, espacio entre la membrana externa y la membrana citoplásmica, siendo este su principal mecanismo de resistencia.

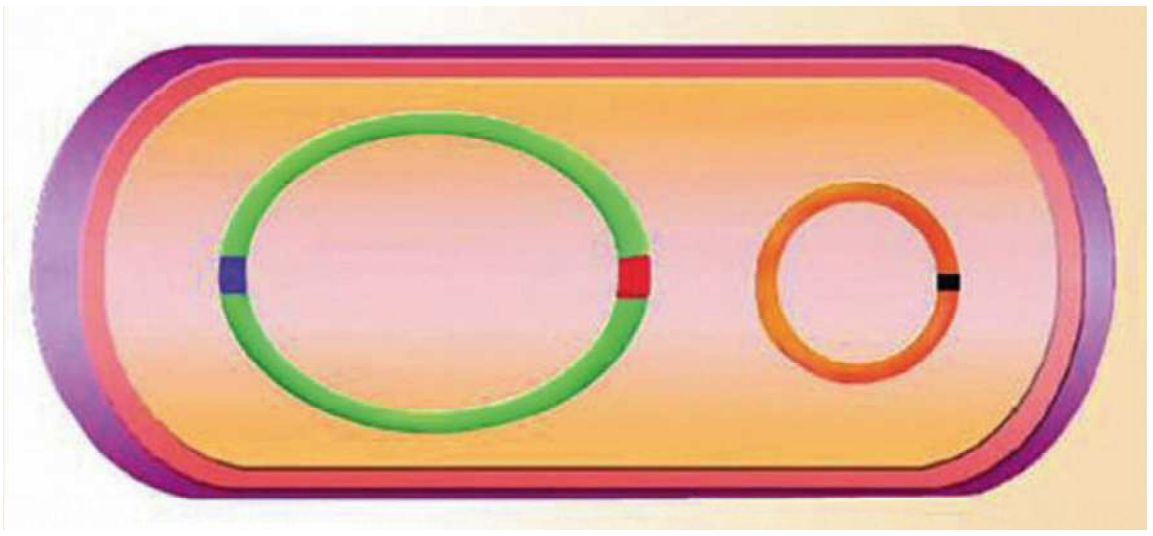
Gráfico16: Betalactamasas en organismos Gram negativos



Fuente: Ayala J. Genética molecular de la pared microbiana. Nuevos blancos susceptibles de inhibición. En: Vicente M, editor. Avances en Ingeniería Genética: Series Nuevas Tendencias. Madrid: CSIC; 1994. p. 9191-224.

Los genes que codifican a las Beta-lactamasas pueden ubicarse en el cromosoma bacteriano o en estructuras genéticas móviles llamadas plásmidos o transposones (elementos de transposición). Por ejemplo el gen de Beta-lactamasa que media en la resistencia de Klebsiella pneumoniae a la Ampicilina y Ticarcilina está ubicado en un cromosoma. En el caso de las Beta-lactamasas de espectro extendido los genes que las codifican están localizados en elementos genéticos móviles, lo cual facilita la diseminación de genes entre variedades de especies bacterianas y la resistencia a múltiples antimicrobianos.

Gráfico 17. Bacteria con cromosoma circular y plásmido



Fuente: Ayala J. Genética molecular de la pared microbiana. Nuevos blancos susceptibles de inhibición. En: Vicente M, editor. Avances en Ingeniería Genética: Series Nuevas Tendencias. Madrid: CSIC; 1994. p. 9191-224.

Además de utilizar la captación de elementos de ADN móviles, las bacterias median sus mecanismos de resistencia a los antimicrobianos por medio de mutaciones cromosómicas, las cuales provocan cambios en la acumulación de los Betalactámicos en el periplasma por medio de dos fenómenos: La impermeabilidad que consiste en mutaciones que afectan el número o funcionalidad de las porinas y fenómeno de eflujo en donde se ven afectados el número o la actividad de bombas capaces de eliminar el antibiótico del interior de la bacteria. 3. (95-96-97)

Por otra lado existen mutaciones que pueden afectar la estructura de las proteínas ligadoras de Penicilina o PBP modificando su afinidad por los antibióticos Betalactámicos o incluso pueden afectar el nivel de producción de Beta-lactamasas cromosómicas, aumentando su producción y por lo tanto

aumentando su resistencia. Estos mecanismos, sumados a otras resistencias naturales propias de especie a antibióticos Betalactámicos, confieren a las bacterias fenotipos particulares que en muchos casos son útiles como ayuda de identificación.

2.4.2. Antecedentes Históricos de Betalactamasas

Desde que en 1928 el bacteriólogo británico Alexander Fleming descubriera la Penicilina hasta la época actual, el desarrollo de la antibioterapia ha permitido cambiar el curso de las enfermedades infecciosas. Inicialmente aparecieron las Sulfas y la Penicilina, los cuales básicamente se conocían como sustancias que llegan al sitio de infección y destruyen a la bacteria causante de la misma. Sin embargo, antes de que la Penicilina se usara en la práctica clínica, ya existían pruebas de la producción de una enzima bacteriana producida por una Escherichia coli con capacidad para inactivar la Penicilina. (71)

La Penicilina fue conocida como el primer antibiótico Beta-lactámico, el cual en un principio logró la cura milagrosa de enfermedades infecciosas que antes no tenían tratamiento. Pocos años después se detectaron bacterias resistentes a este Beta-lactámico, dando lugar al aparecimiento de la pandemia de infecciones nosocomiales producidas por Staphilococcus

aureus penicilinorresistente.

Veinte años mas tarde se elaboran Penicilinas de amplio espectro como las Cefalosporinas, las cuales se convirtieron en antibióticos de primera elección, además fueron la pauta de inicio para el desarrollo de 6 nuevos tipos de antibióticos Beta-lactámicos como: Cefamicinas, Oxymino-betalactámicos, Carbapenémicos, Mobactámicos, Ácido clavulánico y Sulbactam. Sin embargo, persistió el desarrollo de bacterias que también mostraban resistencia a los antibióticos de amplio espectro. (72)

En 1963, fue aislada de una muestra de orina de una paciente de Atenas, una E. coli con un nuevo tipo de Betalactamasa denominada TEM-1, por las tres primeras letras del nombre de la niña (Temoniera). Esta fue la primera Beta-lactamasa mediada por plásmidos identificada. Poco tiempo después fue encontrada la Beta-lactamasa SHV-1(sulfihidrilo-variable). (73)

La nueva presión selectiva de estos antimicrobianos junto con la sustitución de uno o varios aminoácidos en estas enzimas provocó, que a partir de 1983, aparecieran nuevos tipos de Beta-lactamasas, llamadas Betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o sus siglas en inglés (ESBL).

2.5. BETA-LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Son una familia de enzimas producidas por bacilos Gram negativos, que hidrolizan y generan resistencia a los fármacos Beta-lactámicos nuevos, especialmente Oxyimino-Cefalosporinas y Aztreonam.

Bush, Jacoby y Medeiros definen a las Beta-lactamasas de espectro extendido como aquellas enzimas capaces de conferir resistencia a las Penicilinas, a todas las Cefalosporinas y al Aztreonam, pero no a los Carbapenems ni a las Cefamicinas y que son inhibidas por el Ácido Clavulánico. (98-99)

Como se mencionó anteriormente, los genes que codifican para la síntesis de estas enzimas se encuentran en elementos genéticos extra cromosómicos móviles (plásmidos y transposones). La mayor parte de los genes de resistencia se organizan dentro de un transposón, ya que estos tienen un espectro de diseminación más amplio que los plásmidos. Los genes de resistencia pueden transmitirse de manera vertical en una familia (clonal), o entre diferentes especies por conjugación. (100)

Una variante de un plásmido es un integrón, éste es un elemento móvil de DNA que tiene una estructura específica con dos segmentos conservados en

los flancos de una región central en donde se insertan “cassettes” que codifican para la resistencia.

Los “cassettes” son estructuras no homólogas de genes de multirresistencia, se incorporan al genoma bacteriano y funcionan como sitios de eventos de recombinación. (101)

En el ciclo de adquisición de resistencia bacteriana, los antibióticos ejercen presión selectiva creando un reservorio de genes de resistencia, donde están presentes cepas productoras de antibióticos, cepas resistentes a antibióticos y DNA con codificación de resistencia. De este reservorio las bacterias pueden incorporar DNA con codificación de resistencia y de esta forma los genes de resistencia se localizan en el citoplasma bacteriano en donde pueden formar “cassettes” de multirresistencia, o los plásmidos pueden tener incorporación a través de replicadores de estos genes de resistencia y por medio de plásmidos y transposones continúa la diseminación de los genes por transferencia intra e interespecífica.

La mayoría de las enzimas BLEE son derivadas de las mutaciones en el centro activo de las beta-lactamasas plasmídicas clásicas TEM-1, TEM-2 y SHV-1. Se originan de genes ya presentes en muchas bacterias, por ejemplo la Escherichia coli es resistente a la Ampicilina al poseer un plásmido portador del gen de Beta-lactamasa TEM-1, la Klebsiella porta un gen SHV-1

semejante a Beta-lactamasa en su cromosoma. Cualquier alteración genética facilita el surgimiento de variantes productoras de enzimas BLEE.

Recientemente se han identificado enzimas no-TEM, no-SHV como la nueva familia CTX-M, encontradas en Sur América y Europa, (102), las TOHO-1 y TOHO-2 en Japón, PER-1 en Turquía, PER-2 en Suramérica y VEB-1 en Vietnam y Tailandia. (103) (104)

Además este tipo de enzimas de espectro extendido frecuentemente transportan también genes extra cromosomales que codifican resistencia a otro tipo de antibióticos. Es por esto que se ha observado que las cepas productoras de BLEE presentan también resistencia aumentada a los Aminoglucósidos, las Fluoroquinolonas, las Tetraciclinas y Trimetoprim-Sulfametoxazol.

2.5.1. Epidemiologia de las Beta-lactamasas de Espectro Extendido

El surgimiento de infecciones bacterianas multirresistentes es alarmante y conduce a infecciones que pueden ser intratables. La aparición de Enterobacterias multirresistentes gracias a la producción de Beta-lactamasas de espectro extendido se ha incrementado en los últimos años, y se registra, además, una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con infecciones por estas bacterias. Las infecciones por microorganismos productores de BLEE

son en su mayoría de origen nosocomial pero se ha observado su aparición en la comunidad.

La primera bacteria capaz de producir BLEE mediada por plásmidos (SHV-2) fue descrita en Alemania a partir de un aislamiento de Klebsiella pneumoniae, la cual era capaz de hidrolizar las Oxymino-cefalosporinas y Aztreonam en una infección nosocomial. (74)

A partir de esa fecha los aislamientos de bacterias productoras de BLEE se fueron presentando en países como Francia, Inglaterra y al final de dicha década en el continente Americano.

Las infecciones nosocomiales causadas por Enterobacterias productoras de BLEE, Stafilococcus Meticilino resistentes, Enterococcus Vancomicina resistentes y, más recientemente, Stafilococcus aureus Vancomicino resistente son una preocupación constante de los profesionales de la salud, ya que el fenómeno de la resistencia bacteriana ha alcanzado, una magnitud colosal, al grado de que hay quienes llaman a esta problemática actual un desastre médico o el fin de los antibióticos milagrosos.

En la actualidad se han descrito más de 350 tipos de estas enzimas y las más conocidas son las TEM, las SHV, las CTX-M, entre otras, identificadas en la mayoría de las Enterobacterias y los tipos de BLEE más prevalentes

son cepas de Escherichia coli procedente del medio extrahospitalario, principalmente en aislamientos de muestras urinarias, del tipo cefotaximasas (CTX-M). (75)

En humanos, el principal reservorio de Escherichia coli con BLEE es el tracto digestivo, y su transmisión se facilita por el contacto a través de las manos, habiéndose descrito transmisión plasmídica y bacteriana de estas enzimas entre personas en contacto estrecho. También se ha considerado que ciertos alimentos de origen animal, principalmente en relación con las aves de corral, podrían ser fuente de transmisión de enzimas BLEE al hombre. (76)

Se desconoce la prevalencia real de las BLEE, pero como destacan el estudio realizado por el Programa de Vigilancia Antimicrobiana Sentry y otros similares su prevalencia es creciente. En este estudio se encontró que los aislamientos de Klebsiella pneumoniae con un fenotipo BLEE fueron más prevalentes en América Latina (45.4%), seguidos por la región Pacífica (24.6%), Estados Unidos (7,6%), Europa (22.6%) y Canadá (4.9%). (77)

El European Antimicrobial Surveillance System (EARSS) que se encarga de monitorizar las resistencias antibióticas en patógenos invasivos desde 1998, muestra sus últimos datos registrados en los que se observa un aumento en la frecuencia de Escherichia coli resistente a Cefalosporinas de tercera

generación en Europa entre 2006 y 2008.

En la mayor parte de Europa la prevalencia de Escherichia coli con BLEE está entre el 1-5%. En Irlanda, Italia y Portugal, la prevalencia se sitúa en una frecuencia del 10-25%.

En Estados Unidos, la situación es distinta como lo manifiesta en sus conclusiones el estudio MYSTIC donde se observa una disminución en los aislamientos de cepas productoras de BLEE tanto en Escherichia coli (5-10%) como en Klebsiella pneumoniae (12.3%) (78). Los tipos de enzimas más frecuentes en esta región son TEM-26, TEM-6, TEM-10 y TEM-12.

En un estudio realizado por Sabaté et al. que analizaba la prevalencia de BLEE en infecciones causadas por Escherichia coli y Klebsiella spp. en Barcelona durante el período 1994-1996, sólo encontraron un 0,14% y 0,17% de cepas productoras de BLEE respectivamente. (79)

Cuatro años más tarde el Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) publicó un estudio que se llevó a cabo en el año 2000 en cuarenta hospitales españoles, en el cual se aislaron cepas de Escherichia coli productor de BLEE en 33 de los centros participantes

(82,5%), con una prevalencia que alcanzaba ya el 2,4%. (79)

En un segundo estudio prospectivo-multicéntrico realizado por este grupo (GEIH-BLEE Project 2006) seis años después, se aisló Escherichia coli con BLEE en el 100% de los 44 centros participantes con una prevalencia de 4,04% aislándose sobre todo en muestras urinarias procedentes de la comunidad. Ortega et al. publicaron una prevalencia similar (4%) en un retrospectivo que abarca el período 1991 a 2007. (80)

Rodríguez Baño et al. publicaron un estudio realizado en Sevilla, en el que confirma que la prevalencia de las cepas resistentes está adquiriendo mayor importancia en el medio extra hospitalario y que en España prevalecen las enzimas del grupo CTX por encima de TEM y SHV (81). Esta diferencia es aún más marcada en un estudio posterior, donde de 112 cepas productoras de BLEE aisladas en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad (95% urinarias), el 69% eran del grupo CTX-M (con predominio de las CTX-M-9, seguidas de CTX-M-14), un 32% pertenecían a las del grupo SHV (31 de 36 eran SHV-12) y sólo en el 6% de los casos se identificaron BLEE del grupo TEM14. (82)

La primera BLEE reportada en Latinoamérica fue SHV-5 en 1987, en una cepa de Klebsiella pneumoniae en Chile (83), en el mismo año se

describieron las enzimas SHV-2 y SHV-5 en Argentina producida por cepas de Klebsiella pneumoniae en una unidad de cuidados intensivos de Buenos Aires (84). En 1989 también en Argentina se produjo un brote causado por S. typhimurium en donde murieron 80 niños por infecciones graves como bacteriemias y meningitis causadas por un microorganismo productor de una nueva BLEE tipo CTX-M-2 (85). A principios de los noventa fue descubierta también en Argentina la BLEE tipo PER-2 (85), la cual es también frecuentemente detectada en cepas de E. cloacae.

En 1997 fue encontrada una nueva BLEE la CTX-M-8 en Brasil en cepas de Enterobacter sp y Citrobacter amalonaticus aisladas de pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos de Río de Janeiro (86). También se reportaron nuevas enzimas como TLA-1 encontrada por primera vez en México a finales de los noventa en un aislamiento de Escherichia coli (87). La enzima GES-1 fue encontrada en un aislamiento de Klebsiella pneumoniae de una paciente pediátrica en la Guayana francesa (88), y BES-1 de un aislamiento de S. marcescens de un hospital de Río de Janeiro (86). En Colombia en 2003 fue descrita CTX-M-12 producida por cepas de Klebsiella pneumoniae (89). En 2005 en Uruguay fue identificada TEM-144 en un aislamiento de S. enterica (90).

Las BLEE son un problema de salud publica con proporciones alarmantes de

prevalencia en Latinoamérica que alcanza tasas preocupantes en Colombia, Guatemala, Perú, México, Venezuela, Ecuador, Argentina, Chile, Panamá y Brasil. La producción de BLEE en estos países mostraron variaciones marcadas de un país a otro, con rangos entre un 5% a 73% (Tabla 11). Las enzimas más comúnmente encontradas en Latinoamérica son SHV-2, SHV-4, SHV-5, CTX-M-2, CTX-M-8 y PER-2 (Tabla 11). (91)

Cuadro 11: Prevalencia de BLEE en K. pneumonia y E. coli en Latinoamérica

País	Microorganismos		
	Klebsiella pneumoniae	*Escherichia coli*	β-lactamasa
Argentina	57%	5%	SHV-2, -5, CTX-M-2, PER-2
Brasil	38%	12%	CTX-M-8, SHV-5
Chile	73%	22%	SHV-5, -2
Colombia	44%	27%	SHV-5, -2, CTX-M-12
Costa Rica	32%	7%	SHV-5, -4
Ecuador	26%	27%	SHV-5, -4
Guatemala	52%	27%	SHV-5, -4
México	56%	28%	TLA-1, SHV-5, -12
Perú	*	63%	SHV-2, -5, -12
Uruguay	38%	7%	SHV-5, -2, TEM-144
Venezuela	63%	32%	SHV-5, SHV-2

* Mendes *et al.* (58) no reportaron prevalencia. Las enzimas SHV, CTX-M y PER son prevalentes en Latinoamérica (47-59).

Fuente: Mendes C, Rossi A, Prado V, Zurita J, Robledo J, Guzman M, Colichon A, Sifuentes J, Pedreira W, Herrera M, Mejia-Villatoro C, Orantia R. Comparative evaluation of the susceptibility to the antimicrobials of Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella and Shiguella isolates from clinical specimens in Latin-America. The resisnet Group. summaries of the IDSA 37 Annual Meeting Philadelphia, PA, 1999; p57

Cuadro 12: Beta-lactamasas de espectro extendido en la familia TEM, SHV, CTX-M y otras nuevas familias con su país de origen y el año de aislamiento

β-LACTAMASA	MICROORGANISMO	PAÍS DE ORIGEN	AÑO DE AISLAMIENTO	CIM (µG/ ML)				
				CAZ	CTX	AZT	IMP	Ref
TEM-3	*K. pneumoniae*	Francia	1984	64	32	16	< 0,5	60
TEM-6	*E. coli*	Alemania	1987	128	1	64	< 0,5	61
TEM-10	*K. pneumoniae*	EE.UU	1989	64	1	32	< 0.5	62
TEM-12	*E. coli*	EE.UU	1987	4	0,06	0,25	< 0.5	63
TEM-26	*K. pneumoniae*	EE.UU	1988	256	1	32	< 0,5	64
TEM-48	*K. pneumoniae*	Polonia	1995	128	32	128	< 0,5	76
TEM-52	*K. pneumoniae*	Francia	1997	64	32	16	> 0,5	65
TEM-144	*S. enterica*	Uruguay	2005	128	2	32	< 0,5	56
SHV-2	*K. ozaenae*	Alemania	1983	16	32	32	< 0,5	66
SHV-4	*K. pneumoniae*	Francia	1987	128	128	256	< 0,5	67
SHV-5	*K. pneumoniae*	Chile	1987	128	64	256	< 0,5	47
SHV-12	*K. pneumoniae*	Suiza	1996	> 128	32	> 128	< 0,5	68
CTX-M-2	*S. typhimurium*	Argentina	1989	2	256	32	< 0,5	49
CTX-M-4	*S. typhimurium*	Rusia	1998	2	512	32	< 0,5	69
CTX-M-8	*E. cloacae, E. aerogenes C. amalonaticus*	Brasil	1997	1	16	32	< 0,5	51
CTX-M-12	*K. pneumoniae*	Kenia	2000	0.5	32	2	< 0,5	70
TOHO-2	*E. coli*	Japón	1995	4	> 512	256	< 0,5	71
PER-2	*S. typhimurium*	Argentina	1993	64	64	64	2	50
TLA-1	*E. coli*	México	1998	> 256	> 256	> 256	1	52
BES-1	*S. mascescens*	Brasil	1999	4	64	512	< 0,5	54
GES-1	*K. pneumoniae*	Francia	1998	4	0,5	< 0,5	< 0,5	53

Fuente: Mendes C, Rossi A, Prado V, Zurita J, Robledo J, Guzman M, Colichon A, Sifuentes J, Pedreira W, Herrera M, Mejia-Villatoro C, Orantia R. Comparative evaluation of the susceptibility to the antimicrobials of Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella and Shiguella isolates from clinical specimens in Latin-America. The resisnet Group. summaries of the IDSA 37 Annual Meeting Philadelphia, PA, 1999; p57

En Colombia la prevalencia de BLEE de acuerdo con Villegas et al (92) se encuentra por enzima del 40%. Adicionalmente, estudios realizados en la

costa Atlántica colombiana han mostrado prevalencias del 37.6% en Enterobacteriaceae y del 47.6% en los no fermentadores (38% en P. aeruginosa y 63% en A. baumannii) (93). En la zona Andina colombiana se han encontrado prevalencias mas bajas entre un 10-13% para Escherichia coli y del 30% para Klebsiella pneumoniae (94).

Por todo ello, vemos que la prevalencia de los diferentes tipos de BLEE y su distribución no es un asunto estático, sino que se ha observado una expansión territorial de las distintas cepas, cambios del ámbito clínico en el que se aíslan, así como surgimiento de cepas que co-expresan varios tipos de BLEE.

Las bacterias productoras de BLEE provienen regularmente de aislamientos hospitalarios de sangre, orina, heridas o esputo, siendo los focos mas frecuentes identificados el urinario y el biliar, en casos de bacteriemia por Escherichia coli con BLEE, mientras que en muchos otros no se consigue identificar un foco infeccioso determinado. Las infecciones por estas bacterias ocurren principalmente en unidades de cuidados intensivos y con menor incidencia en el resto de las salas de un hospital.

Las bacterias productoras de BLEE son principalmente K. pneumoniae y E. coli, pero K. oxytoca, E. cloacae y E. aerogenes pueden producirlas

también, incluso algunas bacterias pueden generar más de una BLEE.

Las cifras que se manejan en la actualidad ascienden a más de 170 de tipo TEM, más de 120 de tipo SHV, detectadas sobre todo en Escherichia coli y Klebsiella spp. y en torno a 11 de tipo OXA descritas principalmente en Pseudomona aeruginosa.

2.5.2. Clasificación Beta-lactamasas

Actualmente se conocen más de trescientos tipos de Beta-lactamasas, que generalmente se clasifican en base a su espectro de hidrólisis, susceptibilidad a inhibidores, ubicación en genes (plásmido o cromosoma), y secuencia de genes o de aminoácidos.

Se han propuesto varios modelos de clasificación para las Betalactamasas, existen 2 principales:

Ambler:

Esta clasificación molecular que fue introducida por Ambler en 1980 basándose en datos de secuencia parcial del ADN de las Betalactamasas, en la que se reconoce cuatro clases A, B, C, D, y está basada en la similitud u homología de los aminoácidos y no tiene en cuenta las características

fenotípicas. En esta clasificación la clase B son metalo-beta-lactamasas que contienen una o dos moléculas de zinc en su zona activa y son inhibidas por EDTA; en tanto que las clases A, C y D son serino-beta-lactamasas, ya que poseen serina en su zona activa.

Clase A: están codificadas en plásmidos y su peso molecular oscila entre 25 y 30 kD, al igual que las de clase B y D. Su prototipo es la enzima TEM-1, la cual actualmente esta presente en más del 50% de los aislamientos de enterobacterias en general.

Clase B: requieren zinc para su actividad y son consideradas por ello metalo-beta-lactamasas. En general son plasmídicas, inhibibles por EDTA, incluyéndose aquí las enzimas que confieren resistencia a los Carbapenemes.

Clase C: se encuentran generalmente codificadas en el cromosoma bacteriano y son típicamente inducibles por Betalactámicos. Estas proteínas contienen 100 aminoácidos más que la de los otros grupos, por lo que su peso molecular suele rondar los 40 kD o más. En algunas especies, la región reguladora del gen ha desaparecido, y en consecuencia la enzima se expresa constitutivamente.

Clase D: constituyen un grupo reducido de enzimas plasmídicas, con actividad incrementada sobre Oxacilina (OXA-1), inhibibles por iones cloruros y de forma variable por inhibidores del tipo Ácido clavulánico o Sulbactam. Estas enzimas, al igual que lo observado en las enzimas de clase A, han ampliado su espectro de acción mediado por mutaciones puntuales a partir de enzimas con actividad reducida a penicilinas como es el caso de las OXA derivadas.

Bush-Jacoby-Medeiros:

Este modelo de clasificación funcional de las Betalactamasas, propuesto por Bush, Jacoby y Medeiros en 1995 se basa en los substratos que la Beta-lactamasa hidroliza y en la inhibición de su actividad por compuestos como el Ácido clavulánico, EDTA, y Aztreonam u Oxacilina. Según esta clasificación la mayoría de las Betalactamasas de espectro extendido son derivadas de TEM-1, TEM-2 y SHV-1, ellas difieren entre si de sus progenitoras por unos escasos aminoácidos por lo que su filogenia es bien cercana. No obstante, existen otras Betalactamasas de espectro extendido que difieren filogenéticamente de TEM y SHV, como las CTX-M y las carbapenemasas tipo OXA común en Acinetobacter y las metalo-beta-lactamasas VIM e IMP.

Existen otras Beta-lactamasas comunes en algunos hospitales pero que no

son consideradas estrictamente BLEE, se denominan Beta-lactamasas AmpC (Grupo 1 Bush-Jacoby-Medeiros). Estas enzimas mediadas por plásmidos confieren resistencia a la Ampicilina, Amoxicilina, Aztreonam y a la mayoría de las Cefalosporinas. Se diferencian de las Beta-lactamasas de espectro extendido por que son resistentes a los inhibidores de Beta-lactamasas y susceptibles a las Cefalosporinas de cuarta generación. Define los cuatro siguientes grupos de acuerdo a los substratos hidrolizados y perfiles de inhibición:

Grupo 1: cefalosporinasas que no son adecuadamente inhibidas por el Ácido clavulánico y se correlacionan con las enzimas cromosómicas de bacilos Gram negativos de tipo AmpC.

Grupo 2: penicilinasas, cefalosporinasas y carbapenemasas que se caracterizan por ser inhibidas por inhibidores de Beta-lactamasas como el Ácido clavulánico, Sulbactam y Tazobactam. Los subgrupos también se definen de acuerdo a las tasas de hidrólisis de Carbenicilina o Cloxacilina (Oxacilina) producidas por las penicilinasas del Grupo 2 y coinciden mayoritariamente con el tipo A de Ambler. En este grupo se ubican las Beta-lactamasas de espectro extendió, en la actualidad se han identificado al menos 160 BLEE que en su mayoría se han asignado a los grupos TEM o SHV en números secuenciales.

Grupo 3: metalo-beta-lactamasas que hidrolizan Penicilinas, Cefalosporinas, y Carbapenems que son inhibidas por EDTA y no por inhibidores estructuralmente relacionados a los Beta-lactámicos como el Ácido clavulánico.

Grupo 4: penicilinasas que no son inhibidas adecuadamente por el ácido clavulánico.

Cuadro 13: Clasificación funcional y molecular de Beta-lactamasas con sus características

Grupo funcional y subgrupo	Clase molecular (Ambler)*	Características
1	C	Cefalosporinasas, a menudo cromosómicas, pero pueden ser plasmídicas. Resistencia a todos los b ß-lactámicos, excepto carbapenémicos (a no ser que coexistan alteraciones en las porinas). No inhibidas por el ácido clavulánico.
2	A,D	Penicilinasas, cefalosporinasas o ambas. La mayoría son inhibidas por el ácido clavulánico (salvo casos de hiperproducción o subgrupos determinados).
2a	A	Penicilinasas. Incluye las de *Enterococcus* y *Staphylococcus*. Resistencia a penicilinas. Inhibidas por ácido clavulánico.
2b	A	ß-lactamasas de amplio espectro (penicilinasas y cefalosporinasas), incluyendo TEM-1 y SHV-1.
2be	A	ß-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Resistencia a oximino-cefalosporinas y a monobactámicos (aztreonam).
2br	A	ß-lactamasas tipo IRT (*Inhibitor Resistant* TEM). Resistentes a los inhibidores de ß-lactamasas ácido clavulánico y sulbactam, pero sensible a tazobactam.
2c	A	Enzimas hidrolizantes de carbenicilina fundamentalmente, con algún efecto sobre cloxacilina.
2d	D	Enzimas hidrolizantes de cloxacilina (oxacilina) fundamentalmente, con algún efecto sobre carbenicilina. Inhibidas escasamente por ácido clavulánico. Algunas son BLEE (BLEE tipo OXA).
2e	A	Cefalosporinasas y aztreonamasas. Inhibidas por ácido clavulánico.
2f	A	Serina- ß-lactamasas. Carbapenemasas. Inhibidas por ácido clavulánico.
3a, 3b, 3c	B	Metalo (Zn)- ß-lactamasas. Resistencia a carbapenémicos y a todos los ß-lactámicos, excepto los monobactámicos. No inhibidas por ácido clavulánico.
4		Miscelánea. Penicilinasas no incluidas en los otros grupos. No inhibidas por ácido clavulánico

Fuente: Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for ß-lactamases and its correlations with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-33.

Cuadro 14: Clasificación funcional de Betalactamasas de Bush, Jacoby y Medeiros con los atributos de las Beta-lactamasas y clasificación molecular de Ambler

Grupo Funcional de Bush, Jacoby-Medeiros		Molecular de Ambler	Atributos de las Beta-Lactamasas en el Grupo Funcional
Grupo	Subgrupo	Tipo	
1		C	AmpC beta-lactamasas en bacteria gram-negativa. Los genes a menudo son cromosómicos pero pueden ser plásmido-codificados. Confiere resistencia a todos los tipos de beta-lactámicos, excepto los carbapenemes (a menos que se combinen con cambios en porinas). No son inhibidas por el ácido clavulánico.
2		A, D	La mayoría de enzimas del Grupo 2 son inhibidas por el ácido clavulánico (a menos que se indique lo contrario).
	2a	A	Incluyen penicilinasas estafilocócica y enterocócica. Confiere alta resistencia a las penicilinas.
	2b	A	Beta-lactamasas de amplio espectro, incluyen TEM-1 y SHV-1, primordialmente de bacterias gram negativas.
	2be	A	Las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) confieren resistencia a las penicilinas, oxyimino-cefalosporinas y monobactámicos.
	2br	A	Beta-lactamasas tipo TEM (IRT) y una tipo SHV que son resistentes a los inhibidores.
	2c	A	Enzimas que hidrolizan la carbenicilina.
	2d	D	Enzimas que hidrolizan la cloxacilina-(oxacilina)-; inhibidas moderadamente por el ácido clavulánico.
	2e	A	Cefalosporinasas.
	2f	A	Enzimas que hidrolizan los carbapenemes con serina en la zona activa.
3	3a, 3b, 3c	B	Metalo-beta-lactamasas que confieren resistencia a los carbapenemes y todos los tipos de beta-lactámicos excepto los monobactames. No inhibidas por el ácido clavulánico.
4		?	Penicilinasas misceláneas que no caben en otros grupos. No son inhibidas por el ácido clavulánico.

Fuente: Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for ß-lactamases and its correlations with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-33.

Cuadro 15: Clasificación funcional de Beta-lactamasas de Bush, Jacoby y Medeiros y sus características de inhibición con Ácido clavulánico

Grupo	*Tipo de enzima*	*Inhibición con ácido clavulánico*	*Clase molecular*	*Núm. enzimas*
1	Cefalosporinasa	No	C	53
2a	Penicilinasa	Sí	A	20
2b	Espectro reducido	Sí	A	16
2be	Amplio espectro	Sí	A	38
2br	Resistente a inhibidores	±	A	9
2c	Carbenicilinasa	Sí	A	15
2d	Cloxacilinasa	±	D	18
2e	Cefalosporinasa	Sí	A	19
2f	No metalo-β-lactamasas carbapenemasas	Sí	A	3
3	Metalo-β-lactamasas carbapenemasas	No	B	15
4	Penicilinasa	No	?	7

Fuente: Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for ß-lactamases and its correlations with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-33.

2.5.3. Implicaciones Clínicas de Bacterias Productoras de Beta-lactamasas de Espectro Extendido

Las formas clínicas dependen del contexto epidemiológico en que se produce cada infección. Fuera de las Unidades de cuidados intensivos y en los casos intra y extra hospitalarios producen fundamentalmente infecciones urinarias y de las heridas quirúrgicas, mientras que las infecciones graves

producidas en las Unidades de cuidados intensivos están relacionadas con procesos invasivos como uso de catéteres y con infecciones del tracto respiratorio.

Hasta un 60% de los pacientes que ingresan en UCI son portadores rectales de BLEE, el resto padecen infecciones reales. En el contexto clínico de una infección grave, el aislamiento de estas bacterias en muestras válidas de sangre, esputo, orina, entre otras, suele ser suficiente para hacer el diagnóstico etiológico. Mas problemático resulta el aislamiento de un microorganismo BLEE en una herida, por ejemplo en una úlcera por presión, sin que existan signos aparentes de infección intra o peri lesional y donde puede ser únicamente un contaminante. En estos casos, la situación del paciente, por ejemplo, la existencia o no de fiebre o de otros signos y síntomas que sugieran infección guían la decisión de instaurar o no antibioticoterapia sistémica.

2.5.4.Métodos para detectar la presencia de bacterias productoras de Beta-lactamasas de espectro extendido

La terapia inadecuada basada en un resultado de laboratorio impreciso, puede prolongar la hospitalización, el fallo terapéutico y podría elevar la mortalidad de ciertos pacientes. De ahí la importancia de conocer e

interpretar las nuevas tecnologías y pruebas disponibles para la detección de Beta-lactamasas de espectro extendido en nuestro país. El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, antes NCCLS) ha establecido recomendaciones para el tamizaje y confirmación de BLEE en Escherichia coli y Klebsiella spp. Sin embargo, a pesar que no han sido estandarizados los métodos por parte del CLSI para detectar BLEE en otros microorganismos Gram negativos, estas técnicas han sido adaptadas por los microbiólogos a otros gérmenes de importancia clínica.

Básicamente, las pruebas para la detección de BLEE se agrupan en las de tamizaje inicial como las de doble disco y combinación de disco y las de confirmación como CMI en caldo, E-test instrumentos automatizados, y pruebas moleculares. El CLSI ha aprobado las pruebas fenotípicas de tamizaje difusión de disco y confirmatorias de CMI.

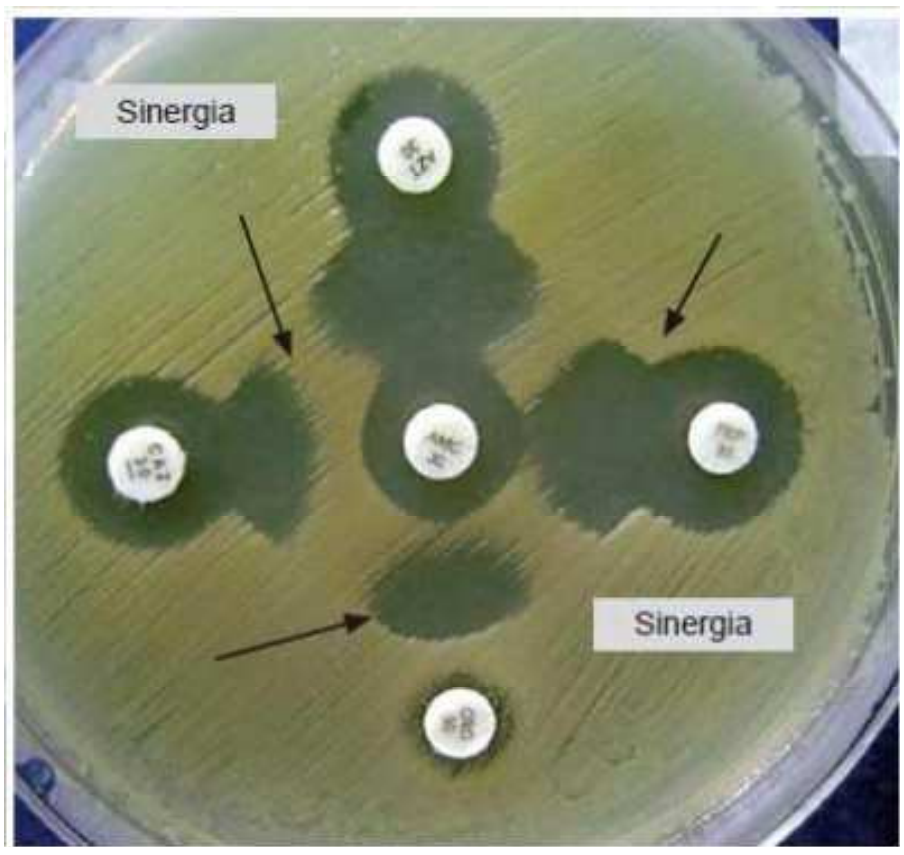
2.5.5.Técnicas de tamizaje para Beta-lactamasas de espectro extendido:

1.- Aproximación de doble disco o difusión de disco:

La técnica fenotípica inicial más utilizada en el laboratorio de microbiología clínica para establecer la presencia de las BLEE es la de aproximación de doble disco. La prueba consiste en colocar un disco de Amoxicilina mas

Ácido Clavulánico (20/10 ug/ml) en el centro de una placa de Mueller Hinton a distancia de 30 mm de un disco de Ceftazidima (30 ug) y Cefotaxima (30 ug). El sinergismo observado entre algunas de las Cefalosporinas y la Amoxicilina mas Ácido clavulánico expresa la producción de la BLEE. Esta prueba ha sido modificada para mejorar su eficiencia con la disminución en la distancia entre los discos de 20 mm y la utilización de Cefepima para detectar BLEE en los microorganismos productores de Beta-lactamasas AmpC que podrían ocultar la expresión de BLEE.(105) Este método presenta dificultades para la interpretación del sinergismo de los halos de inhibición, debido a la hiper producción de enzimas SHV-1 por lo que genera resultados falsos positivos.

Gráfico 18: Método de difusión de disco en agar Mueller Hinton



Fuente: Kim J, Lee H. Rapid discriminatory detection of genes coding for SHV â-lactamases by ligase chain reaction. Antimicrob Agents Chemother 2000;44;1860-4

Cuadro 16: Tamizaje para la detección de BLEE por la técnica de difusión de disco

Antibióticos	Difusión de disco	CIM
Ceftazidima	≤ 22 mm	≥ 2 ug/ml
Cefpodoxima	≤ 17 mm	≥ 8 ug/ml
Cefotaxima	≤ 27 mm	≥ 2 ug/ml
Ceftriaxona	≤ 25 mm	≥ 2 ug/ml
Aztreonam	≤ 27 mm	≥ 2 ug/ml

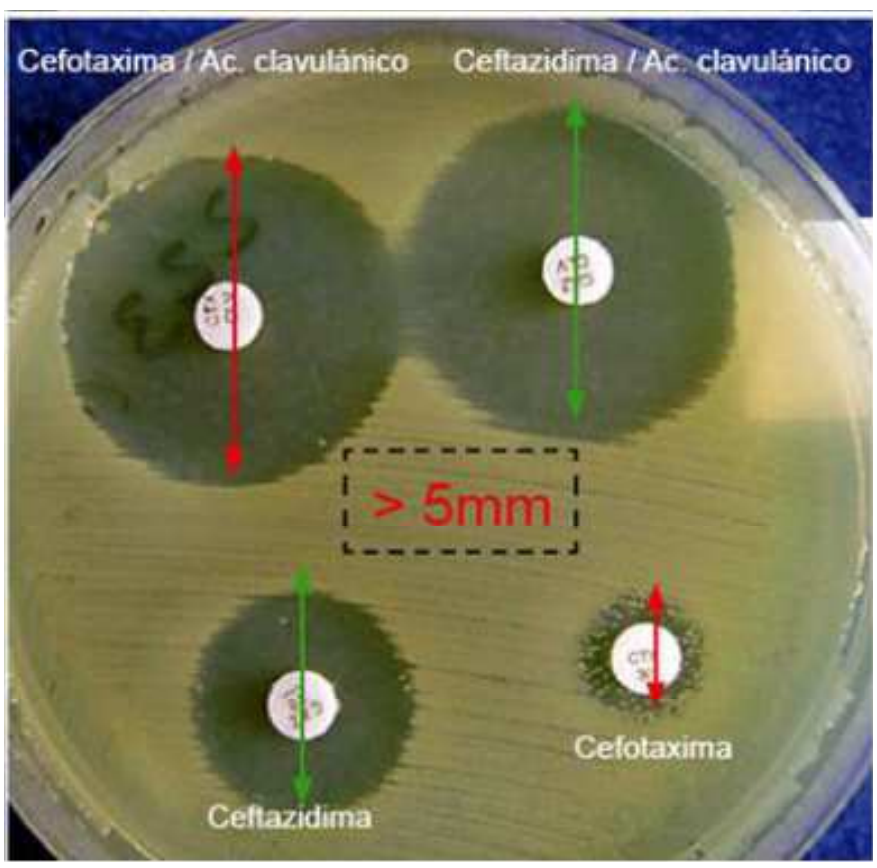
Fuente: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2005. Performance Standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Informational 8th ed. Supplement M100-S15 document M2-A8. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, EE.UU

2.- Cefotaxima/Ceftazidima vs Cefotaxima/Ceftazidima mas Ácido clavulánico:

La otra técnica fenotípica de tamizaje es la combinación de disco que compara los diámetros de inhibición de los discos de Cefotaxima o Cefatzidima con discos en combinación de Cefotaxima o Cefatzidima con Ácido clavulánico (10 ug). Un incremento mayor o igual a 5 mm en el

diámetro de la zona de inhibición de la combinación Cefalosporina/Ácido clavulánico comparado con las zonas de los antibióticos sin inhibidor confirma la detección de BLEE. (106)

Gráfico 19: Prueba de disco combinado para la detección de BLEE



Fuente: Kim J, Lee H. Rapid discriminatory detection of genes coding for SHV â-lactamases by ligase chain reaction. Antimicrob Agents Chemother 2000;44;1860-4

2.5.6. Técnicas confirmatorias de Beta-lactamasas de espectro extendido

1.- Concentración mínima inhibitoria (CMI):

Esta técnica de microdilusión por caldo para detectar CMI utiliza a la Ceftazidima y Cefotaxima con la adición de una concentración de 4 ug/ml de

Ácido clavulánico. Una disminución en la CMI mayor o igual a 3 diluciones de Ceftazidima y Cefotaxima en combinación con el Ácido clavulánico comparada con la CMI de las Cefalosporinas sin el inhibidor confirma la presencia de BLEE. (106)

2.- E- test:

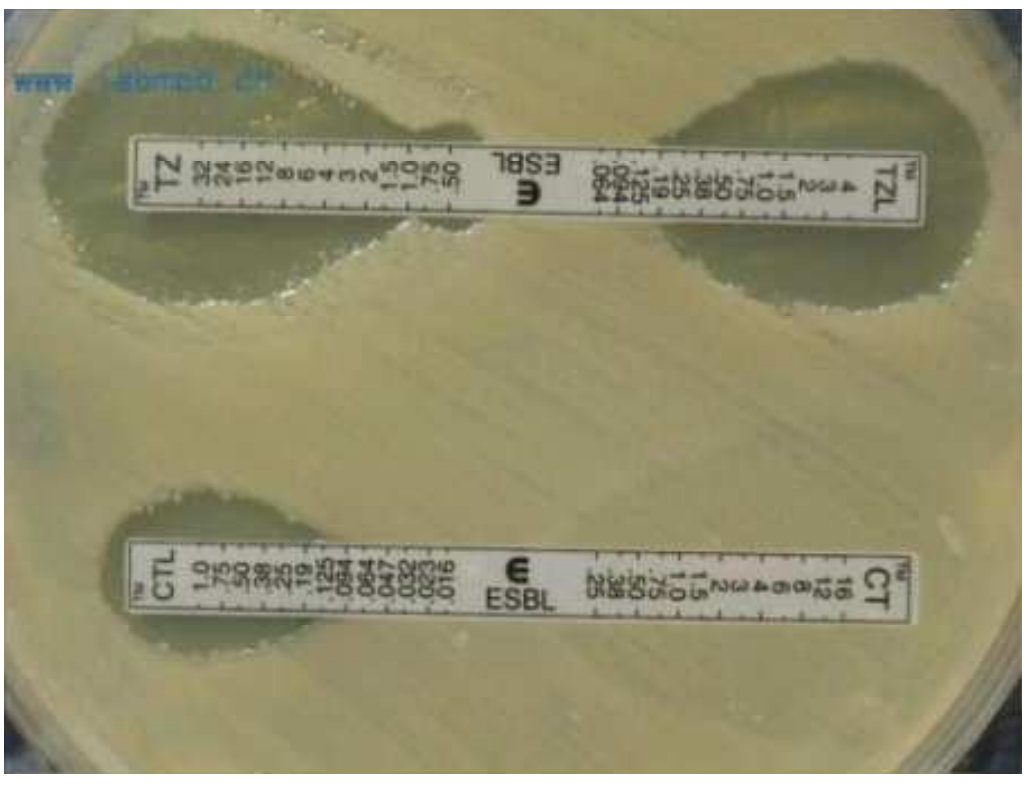
Esta prueba utiliza tiras impregnadas de antibióticos, posee una excelente sensibilidad y especificidad para detectar y confirmar las BLEE. Uno de los extremos contiene la Cefalosporina pura y el otro la combinación de Cefalosporina con Ácido clavulánico, las mismas que se colocan en cajas de agar Mueller Hinton y se someten a incubación por 24 horas. Los valores de CMI son leídos en las tiras y el rango de inhibición es calculado (el valor de la CMI para Cefalosporina dividido para el valor de la CMI de la Cefalosporina combinada con Ácido clavulánico).

Actualmente el uso de la tira Cefepime y Cefepime/Ácido clavulánico es útil conjuntamente con las tiras Ceftazidima y Ceftazidima/Ácido clavulánico y Cefotaxima con Cefotaxima/Ácido clavulánico para detectar la producción de BLEE en microorganismos productores de enzimas AmpC. Esto se debe a que esta Cefalosporina es muy estable a la hidrólisis de las enzimas AmpC, y el sinergismo con el Ácido clavulánico puede observarse en las cepas

productoras de AmpC y BLEE. (107)

La utilización de las tiras E-test presenta algunas dificultades de interpretación por la producción de zonas fantasmas ocasionadas por las bajas CMI expresadas a las Cefalosporinas y la difusión del Ácido clavulánico hacia el lado de la tira que contiene la Cefalosporina sin el inhibidor. A pesar de ser la prueba más fácil de usar para detectar las BLEE, su uso rutinario en los laboratorios clínicos es limitado por su alto costo. (107)

Gráfico 20: E- test para la detección de BLEE



Fuente: Kim J, Lee H. Rapid discriminatory detection of genes coding for SHV â-lactamases by ligase chain reaction. Antimicrob Agents Chemother 2000;44;1860-4

2.5.7. Pruebas automatizadas para la detección de Beta-lactamasas de espectro extendido

Existen pruebas confiables el sistema Micro-Scan ESBL plus (Dade Behring, Ca, USA) permite confirmar las BLEE en Escherichia coli y Klebsiella sp. También esta disponible la tarjeta Vitek ESBL (Biomerieux, Durham, NC, USA), que permite la detección inicial de Beta-lactamasas por la resistencia a cualquier Cefalosporina de amplio espectro y el reporte de resistencia extendida a todas las cefalosporinas. (107)

Tanto en las pruebas de tamizaje como las de confirmación de Beta-lactamasas de espectro extendido, no debe usarse un solo antibiótico como representante del grupo de las Cefalosporinas, ya que existen BLEE que hidrolizan preferentemente un antibiótico y otro no. En este sentido, algunos autores (108) han sugerido que la resistencia a Ceftazidima se considere como un importante marcador de BLEE. Sin embargo, aunque esto podría aplicarse para Norte América y Europa (109) donde la mayoría de microorganismos productores de BLEE son resistentes a este antibiótico (tipo TEM), recientemente en estas zonas han sido encontrados microorganismos productores de BLEE que hidrolizan más eficientemente Cefotaxima que Ceftazidima (tipo CTX-M). Estas últimas se encuentran al parecer mayoritariamente distribuidas en Sudamérica (110).

2.5.8. Métodos bioquímicos para la identificación de Betalactamasas de espectro extendido:

Uno de los procedimientos para confirmar las BLEE es el isoelectroenfoque (IEF), el análisis del perfil de antibióticos y la cinética enzimática. El IEF permite conocer el punto isoeléctrico (pI) de las BLEE, su limitación actual se debe a la existencia de diferentes Beta-lactamasas de espectro extendido con pI idéntico. No obstante, conjuntamente con el análisis del fenotipo de sensibilidad antibiótica es importante para la caracterización de estas enzimas. Las BLEE tipo TEM poseen valores de pI entre 5.2 y 6.5, las SHV entre 7 y 8.2 y las CTX-M entre 7.6 y 9. Las BLEE tipo PER poseen pI similares al de las BLEE tipo TEM (*109*).

2.5.9. Pruebas moleculares para la identificación de Beta-lactamasas de espectro extendido

Estas pruebas se aplican cuando ha sido confirmado el fenotipo de Beta-lactamasas de espectro extendido. Entre ellas esta la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la cual se utiliza para amplificar un segmento de DNA que se encuentra entre dos regiones de secuencia conocida. Estas técnicas son fáciles de realizar y están bien estandarizadas, algunas permiten la secuenciación del producto y son las más importantes actualmente para la

identificación de las BLEE, especialmente las más prevalentes en Latinoamérica como TEM, SHV y CTX-M. (111)

Otras técnicas moleculares han sido introducidas recientemente como la técnica de PCR-RFLP (Restriction fragment lenght polymorphisms) o análisis del polimorfismo de los fragmentos largos de restricción con diferentes enzimas del producto de PCR, es utilizada principalmente con la familia SHV. (112)

La técnica PCR-SSCP (Single Strand Conformation Polymorphisms) el producto de PCR es digerido con endonucleasas con apertura de las hebras de DNA y la electroforesis de los fragmentos amplificados. (113).

La técnica RSI-PCR (Restriction Site Insertion) o amplificación con cebadores que crean lugares de restricción próximos al extremo 3´ o LCR (Ligase Chain Reaction) para la caracterización de las BLEE tipo SHV. (114).

Se ha propuesto la utilización de la PCR en tiempo real para la detección y caracterización de las BLEE tipo SHV. En esta técnica se utilizan sondas marcadas con diferentes fluorocromos según el tipo de mutación. (115).

Sin embargo, dado el alto número de variantes Beta-lactamasas de espectro extendido ninguna de estas técnicas asegura la identificación final de las

BLEE al menos que se realice la secuenciación de las enzimas, que continua siendo el método de referencia para la identificación plena de las Beta-lactamasas de espectro extendido. (116).

Recientemente el Clinical and Laboratory Standars Institute (CLSI) recomendó iniciar el estudio mediante la prueba de control de crecimiento en un medio que contiene 1 mg/L de 1 de 5 antibióticos Beta-lactámicos de amplio espectro. Un resultado positivo permite sospechar la presencia de BLEE. Esta sospecha inicial debe confirmarse con la determinación de la CMI de Ceftazidima o Cefotaxima en presencia y en ausencia de Ácido clavulánico. El método de aproximación del doble disco y la dilución en medio líquido para calcular la CMI serían los más rentables y sencillos sobre todo para hospitales como los de nuestro país en los que existe limitación de recursos.

2.5.10. Factores predisponentes para la infección y colonización de bacterias productoras de BLEE

Los factores de riesgo para adquirir una infección debida a una bacteria productora de una BLEE son similares a los relacionados con la adquisición de otras infecciones nosocomiales, son múltiples y difieren según los estudios. La duración de la hospitalización en una sala o en una unidad de

cuidados intensivos es uno de los principales factores de riesgo, ya que esta permanencia prolongada se relaciona con una enfermedad de base severa, más procedimientos invasivos y mayor tiempo con múltiples antibióticos.

Además el uso excesivo de antimicrobianos, fundamentalmente Cefalosporinas de tercera generación, son considerados predisponentes para la infección por bacterias productoras de BLEE, aunque también se ha implicado el uso de Aztreonam, Fluoroquinolonas, Aminoglucósidos, Cotrimazol y Metronidazol. Los principales determinates para la selección y la diseminación de cepas productoras de BLEE son la duración y el espectro de la antibioticoterapia recibida previamente por los pacientes.

La enfermedad de base grave se asocia con mayor frecuencia de infección por Escherichia coli con BLEE en múltiples estudios. Se podría explicar por el uso empírico de antibióticos de amplio espectro que con frecuencia se emplean más en pacientes gravemente enfermos y que favorecería la selección de cepas resistentes. Ortega et al. apunta como factores predictivos para el aislamiento de E. coli con BLEE la adquisición nosocomial, el sondaje urinario y la terapia previa con Beta-lactámicos. (118)

Un estudio retrospectivo de casos-controles que compara una cohorte de 50 casos de E. coli con BLEE con 100 controles de E. coli sin BLEE realizado en

Hong Kong entre 1996 y 1998 muestra como factores de riesgo independientes en el análisis univariante la adquisición nosocomial, la enfermedad de base grave y el foco urinario. (119)

En una unidad de cuidados intensivos, en donde la incidencia de infecciones producidas por Enterobacterias productoras de BLEE es endémica, se estudiaron los factores de riesgo a través de cultivos semanales de diversos sitios en todos los pacientes. La adquisición de una bacteria productora de BLEE se incrementó durante la estancia hospitalaria de 4.2% en la primera semana a 24% en la cuarta semana. Los factores de riesgo independientes incluyeron cateterización urinaria y arterial. Los pacientes adquirieron una bacteria productora de BLEE primero en el tracto digestivo (58 de 62 pacientes), 22 pacientes tuvieron infecciones con colonización rectal, y en 18 de los 22 infectados las bacterias responsables pertenecían a la misma familia. (120)

En un estudio de bacteremias provocadas por K. pneumoniae y E. coli resistentes a Ceftazidima se encontró que éstas afectaban más frecuentemente a pacientes adultos mayores, debilitados por diversas enfermedades de base internados en asilos o con catéter venoso central de permanencia prolongada. La terapia antimicrobiana adecuada temprana (menor o igual a 3 días) disminuyó la mortalidad en los pacientes

bacterémicos. Otros factores de riesgo relacionados con la bacteremia por K. pneumoniae y E. coli productoras de BLEE, fue la hospitalización en una unidad de cuidados intensivos, tener un catéter urinario, un tubo de gastrostomía/yeyunostomía, un catéter venoso central, recibir antibióticos previos como Ceftazidima o Aztreonam y tener infección urinaria activa con la bacteria aislada de la sangre. (121)

El estado de portador rectal o del tracto digestivo de una Escherichia coli productora de BLEE es un factor de riesgo importante para infección por la misma bacteria. En una unidad de cuidados intensivos de Barcelona, España, la colonización previa rectal fue un factor independiente relacionado con la infección con una Escherichia coli productora de BLEE. Otros factores de riesgo incluyen cirugía abdominal de emergencia y bajo peso al nacer. (121)

Los factores de riesgo cambian cuando hablamos de infecciones adquiridas en la comunidad: Rodríguez-Baño et al., identifica como tales el tratamiento antibiótico previo, la hospitalización reciente, cirugía y género masculino y edad mayor a 60 años. (122)

En el último estudio multicéntrico realizado en España sobre bacteriemias por Escherichia coli con BLEE adquiridas en la comunidad, encuentran como

factores de riesgo la adquisición relacionada con cuidados sanitarios extrahospitalarios, el sondaje urinario y el tratamiento antibiótico previo, particularmente con Fluoroquinolonas, lo que resulta preocupante dado el que estos antibióticos son utilizados como tratamiento de varias patologías ambulatorias. (122)

La evidencia actual sugiere que el transporte transitorio de estas cepas productoras de BLEE por medio de las manos del personal de salud es uno de los medios más importantes de transferencia de un paciente a otro. En un estudio se reporta que la cepas aisladas genotípicamente en los pacientes infectados con BLEE fueron idénticas a las cepas de las manos del personal de salud. También se demostró que estas bacterias se pueden eliminar por medio de lavado de manos con clorhexidina o preparados de base alcohólica. (123)

Es importante reconocer que muchos de los pacientes pueden ser portadores asintomáticos de bacterias productoras de BLEE y que para cada paciente con infección clínicamente significativa existe por lo menos otro paciente en la misma unidad poratdor de una bacteria productora de BLEE en el tracto gastrointestinal. (123).

2.5.11. Mortalidad atribuible y factores pronósticos frente a una

infección causada por bacterias productoras de BLEE

La repercusión clínica de las infecciones por microorganismos productores de Beta-lactamasas de espectro extendido no está claramente definida, ya que existen pocos estudios prospectivos diseñados específicamente para valorar la evolución clínica en presencia de Beta-lactamasas de espectro extendido que se hayan realizado con un número amplio de pacientes. Además, desde que se describieron por primera vez en la década de los ochenta se ha hablado ampliamente de ellas desde el punto de vista microbiológico, mientras que su significación en clínica ha recibido comparativamente menos atención y los datos que encontramos en la literatura son discordantes.

Mientras que algunos estudios concluyen que pacientes con infecciones por microorganismos con Beta-lactamasas de espectro extendido tienen peor pronóstico, otros no encuentran asociación significativa entre la presencia de Beta-lactamasas de espectro extendido y una mayor tasa de fracasos terapéuticos o mortalidad. Sin embargo parece existir mayor consenso en que la presencia de Beta-lactamasas de espectro extendido se asocia con más frecuencia a un tratamiento empírico inadecuado, lo que al final se traduce en mayor tasa de fallos de tratamiento y mayor mortalidad. No en vano, el inicio de un tratamiento empírico adecuado es un factor

determinante de cara al pronóstico. Pero ni siquiera todos los estudios concuerdan en esta hipótesis. (124)

Un estudio italiano muestra que el tratamiento empírico inadecuado y la infección sin foco son factores de riesgo para la mortalidad en pacientes con bacteriemia por cepas con Beta-lactamasas de espectro extendido. (125)

En el estudio de Ortega et al., los principales factores asociados a mortalidad están en relación con la gravedad clínica inicial (shock al diagnóstico) y el tratamiento empírico inadecuado. (126) Otros factores pronósticos fueron la presencia de neumonía, cirrosis hepática, infección intraabdominal, tumor sólido y neutropenia. El aislamiento de una cepa resistente no fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad.

Como sabemos el antibiótico específicamente dirigido frente al microorganismo causal “ayuda” al huésped enfermo a luchar contra la infección, por lo que el éxito del tratamiento depende necesariamente de la capacidad del huésped de defenderse. De ahí, que pacientes con enfermedad de base muy grave presenten mayor mortalidad independientemente de la presencia o no de Beta-lactamasas de espectro extendido.

2.6. TRATAMIENTO DE INFECCIONES CAUSADAS POR BACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE

Las opciones de tratamiento en las infecciones causadas por microorganismos Gram negativos productores de BLEE son limitadas, ya que presentan resistencia a Cefalosporinas (incluidas tercera y cuarta generación excepto cefamicinas), Penicilinas de amplio espectro y Aztreonam, y además con frecuencia, los plásmidos que codifican esta resistencia portan genes de resistencia a otros antibióticos, ya que, el fenómeno de resistencia cruzada es muy frecuente.

Los únicos Beta-lactámicos que mantienen actividad frente a las enterobacterias productoras de estas enzimas son, además de las Cefamicinas, como la Cefoxitina, las combinaciones de Beta-lactámicos con inhibidores de Beta-lactamasas y las Carbapenemas (125).

Además, como ya se ha indicado, los plásmidos que codifican la resistencia a Beta-lactámicos portan genes de resistencia a otros antibióticos, como el Cotrimoxazol, Aminoglucósidos y Tetraciclinas.

Por todo ello el tratamiento de las infecciones producidas por bacterias productoras de BLEE conlleva una dificultad notable.

En cuanto a la importancia de terapia empírica en estas infecciones, también se ha relacionado con un mayor riesgo de infección por bacterias productoras de BLEE cuando ésta se realiza de manera inadecuada. (127)

Así el uso de antibióticos potentes como las Cefalosporinas de tercera generación suponen un factor de riesgo de adquisición de organismo BLEE.

Otros tipos de antibióticos como Quinolonas, Trimetroprim-sulfametoxazol, Aminoglucosidos y Metronidazol también se han encontrado asociados a infecciones por BLEE (126).

Por el contrario el uso de combinaciones Beta-lactámico más inhibidor de Beta-lactamasa, Penicilinas y Carbapenémicos no parecen asociados a la frecuencia de la infección. (127)

Como consecuencia parece lógico el uso de estos antibióticos activos (Carbapenemes y Beta-lactamico más inhibidor de Beta-lactamasa) como tratamiento empírico en unidades donde aparezca una alta tasa de este tipo de infecciones.

Con todo ello, para poder proporcionar un tratamiento empírico correcto es fundamental conocer la distribución local de patógenos, su sensibilidad y sus

patrones de resistencia, así como implantar protocolos de manejo donde se recojan todas las posibles circunstancias que faciliten la optimización del tratamiento empírico (factores de riesgo para patógenos resistentes, antibioterapia previa, etc), además de otras medidas de actuación para el control de éste tipo de infecciones resistentes.

Cuadro 17: Porcentaje de Sensibilidad referente a Escherichia coli

ANTIBIOTICO	PORCENTAJE DE SENSIBILIDAD %	
	E coli (170 aislados)*	*Klebsiella pneumoniae* (70 aislados)
Cefoxitina	76,5	94
Cefotetan	98	98,5
Amoxicilina-clavulánico (2:1)	69	40
Ticarcilina-clavulánico (2µg/ml)	13	7
Piperacilina-tazobactam (4µg/ml)	85	74
Imipenem	100	100
Meronem	100	100
Ertapenem [41]	97,3	91,7
Amikacina	93,5	91
Gentamicina	66	33
Tobramicina	65	38,5
Ciprofloxacino	37,5	88,5
Cotrimazol	25	40
Otros cefalosporinas (cefotazima, ceftazidima, cefepime,cefpodoxima) Aztreonam	0	0

Fuente: Susana Martín Clavo, Mª Trinidad Martín Cillero, Javier Liso Rubio – Tratamiento de las Infeccion producidas por Beta Lactamasa de Espectro Extendido.

2.6.1. Inhibidor de Beta-lactamasa más Beta-lactámico

Por definición las BLEE se inhiben por los inhibidores de Beta-lactamasas, pero estos antibióticos presentan muy frecuentemente resistencia, la cual se da por distintos mecanismos, como la sabida superproducción de Beta-lactamasas del tipo SHV-1 o TEM-1 y la pérdida de porinas. Además sufren el “efecto inóculo”, es decir que la CMI del antibiótico aumenta hasta 10-100 veces por el hecho de que la carga bacteriana sea grande (128).

Este efecto también explica las diferencias de sensibilidad entre los test in vitro y la eficacia clínica real de otros tipos de antibióticos, como las Cefalosporinas de cuarta generación, a pesar de que estos compuestos pueden ser estructuralmente estables a la hidrólisis de las Beta-lactamasas.

No obstante, esto implica la necesidad de la información por parte del laboratorio de microbiología acerca de la CMI para la BLEE aislada, así como de un conocimiento exhaustivo de las relaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de este grupo de antibióticos.

2.6.2. Cefalosporinas de cuarta generación frente a bacterias productoras de BLEE

Las Cefalosporinas de cuarta generación (Cefepima, Cefpiroma) mantienen buena actividad frente a ciertas cepas productoras de BLEE, sobre todo del tipo SHV.

De hecho, según algunas comunicaciones, entre el 95% y el 100% de los aislamientos BLEE (+) son sensibles in vitro. (129)

Sin embargo, como se ha adelantado, son bastante sensibles al efecto inóculo, que es dependiente de dosis. En un modelo matemático de análisis farmacocinético farmacodinámico se observó que puede tener mejor actividad que Piperacilina/Tazobactam si se emplean dosis altas (2g cada 12h ó cada 8h). (130)

En un estudio multicéntrico randomizado, que comparaba Cefepime (2g cada 8h) frente a Imipenem-Cilastatina (500mg cada 6h) en pacientes con neumonía nosocomial, se obtuvo una tasa de respuesta del 100%, en aquellos paciente con neumonía por organismos BLEE (10 de 10), para Imipenem y del 69% (9 de 13) para Cefepime. (131)

2.6.3. Cefamicinas

Las Cefamicinas (Cefoxitina) son estructuralmente más estables a la hidrólisis por BLEE. Muestran un 90 % de efectividad frente a Enterobacterias productoras de BLEE derivadas de TEM, SHV y CTX-M.

Este tipo de enzimas son mediadas por plásmidos y filogenéticamente distintas de las BLEE, además también confieren resistencia a las Cefalosporinas de tercera generación. (132)

2.6.4. Aminoglucósidos

Los Aminoglucósidos pueden ser usados para tratar infecciones por cepas productoras de BLEE siempre y cuando éstas sean susceptibles. Sin embargo, es común que estos microorganismos muestren resistencia cruzada tanto a Beta-lactámicos como a Aminoglucósidos, debido a que los genes que codifican para las BLEE son típicamente transportados en plásmidos que contienen otros determinantes de resistencia antimicrobiana(133), por lo cual los Aminoglucósidos, particularmente, son resistentes a la mayoría de las cepas productoras de BLEE. Siendo Amikacina la más activa de la familia, mientras que Gentamicina, por el contrario, es la menos activa (134).

2.6.5. Quinolonas

Las Quinolonas, o Fluorquinolonas, presentan una actividad limitada frente a los microorganismos BLEE. A pesar de que la resistencia de este grupo de antibióticos se codifica en el cromosoma, se ha encontrado también la presencia de plásmidos que disminuyen la sensibilidad de las Quinolonas. Incluso cuando no hay presencia de plásmidos también se ha encontrado asociación entre la resistencia a Quinolonas y la produción de BLEE. El motivo de ésta asociación no es bien conocida aunque podría tener relación con el uso previo de antibióticos potentes, como las Cefalosporinas de amplio espectro.

Debido a éste aumento de resistencia, el uso de Fluorquinolonas se ve limitado a aquellos casos en los que la cepa BLEE sea sensible. (135)

2.6.6. Carbapenémicos

Los Carbapenémicos (Meropenem, Imipenem, Ertapenem) presentan actividad frente a prácticamente la totalidad de cepas productoras de BLEE, poseen una gran resistencia a la hidrólisis producida por las Beta-lactamasas y además son uniformemente activos, tanto in vitro como in vivo, contra estos microorganismos. Con todo ello, y en base a los estudios actuales, hasta no

disponer de mayor evidencia clínica procedente de ensayos aleatorizados, los Carbapenémicos se consideran el tratamiento de elección de las infecciones graves por bacterias Gram negativas productoras de BLEE (127).

Como hemos comentado con anterioridad, según diferentes estudios observacionales el tratamiento con Carbapenemes se ha asociado independientemente con una menor mortalidad. (136)

La elección entre las diferentes alternativas de Carbapenemes: Ertapenem, Imipenem y Meropenem es difícil. La mayor cantidad de datos publicados las tiene Imipenem, aunque las CMIs de Meropenem suelen ser ligermente menores. (134)

Ertapenem comparte con los otros Carbapenémicos una buena actividad in vitro frente a bacterias productoras de BLEE. Su potencial podría residir en su posología al ser administrado una vez al día. (137)

2.6.7. Tigeciclina

Tigeciclina es un nuevo antibiótico, una glicilciclina derivada de minociclina, con actividad bacteriostática. Su espectro de actividad es amplio e incluye microorganismos Gram positivos, Gram negativos, atípicos y anaeróbicos.

Tigeciclina está indicada en infección abdominal complicada y en infección severa de piel y tejidos blandos, pero su potencial, avalado por estudios in vitro, está en la actividad frente a bacterias multiresistientes, como las Enterobacterias productoras de BLEE, siendo una de las pocas opciones con actividad in vitro frente a metalo-beta-lactamasas producidas por Gram negativos, y especialmente en el caso de las carbepemenasas producidas por K. pneumoniae. Se ha encontrado datos de sensibilidad in vitro del 99% y 100% para E coli y del 91%-92% para Klebsiella spp, ambas productoras de BLEE. (138)

Otra ventaja de Tigeciclina es que no forma parte del fenómeno de co-resistencia, por esto podría suponer una oportunidad para reducir la selección de microorganismos BLEE derivados del uso de otros antibióticos. (139)

Todos éstos datos in vitro deben ser corroborados por ensayos clínicos, que de momento no se han dado, aunque hay algún dato esperanzador, procedente de pequeños estudios de pacientes tratados con Tigeciclina contra infecciones de Enterobacterias multiresistentes, que muestran cerca de un 70% de resolución de las mismas. (140)

2.6.8. Fosfomicina

Las infecciones por Enterobacterias productoras de BLEE son, también un problema emergente en la comunidad y un alto porcentaje de estos aislamientos son causa de infección no complicada del tracto urinario (ITU). En España, datos del estudio multicéntrico GEIH-BLEE 2000 señalan que el 51% de las cepas de E. coli y el 7% de K. pneumoniae productoras de BLEE, son de origen comunitario. (134)

El perfil de multirresistencia que expresan estas cepas limita las alternativas para el tratamiento oral de las ITU. Una alternativa que, por el momento, mantiene su actividad frente a cepas productoras de diferentes familias y tipos de BLEE es la Fosfomicina. (141) No presentando resistencia cruzada con otros grupos de antimicrobianos, lo que convierte a Fosfomicina en una buena alternativa para el tratamiento de la ITU comunitaria causada por estos patógenos multirresistentes. (142)

La utilización de Fosfomicina, tras una revisión de uso en infecciones distintas a ITU, es sugerida como potencial alternativa para el tratamiento de infecciones producidas por bacterias BLEE distintas a ITU, aunque sería necesarios estudios adicionales que garantizaran la efectividad. (143)

Cuadro 18: Resumen de alternativas terapéuticas en infecciones por microorganismos productores de BLEE

GRUPO	ANTIMICROBIANO	COMENTARIO
β-lactámico más inhibidor de β-lactamasas	Amoxicilina/clavulánico Piperacilina/Tazobactam	Escasa y variable experiencia en infección sistémica Necesario estudio de sensibilidad Útil en infección urinaria
Cefalosporinas 4ª	Cefepima	Muy sensible al efecto inóculo Si se usa, mejor altas dosis y combinado
Cefamicinas	Cefoxitina	Desarrollo de mutantes de permeabilidad
Aminoglucósidos		Necesario estudio de sensibilidad Probablemente, mejor amikacina
Quinolonas		Incremento reciente de la resistencia Uso en cepas sensibles
Carbapenemas	Imipenem Meropenem Ertapenem	ß-lactámicos de elección. Hay que vigilar aparición de resistencia en otros patógenos
Otros	Tigeciclina	No se afecta por metalo-lactamasas No co-resistencia Probable alternativa, necesita más estudios
	Fosfomicina	Útil en ITU de origen comunitario. No resistencias cruzada

Fuente: Susana Martín Clavo, Mª Trinidad Martín Cillero, Javier Liso Rubio – Tratamiento de las Infeccion producidas por Beta Lactamasa de Espectro Extendido.

CAPITULO III

JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.1. Justificación

La aparición de bacterias productoras de Beta-lactamasas de espectro extendido ha constituido uno de los principales problemas de resistencia a los antimicrobianos durante las últimas décadas. Estas infecciones producidas sobre todo por Enterobacterias son un problema mundial que incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes hospitalizados, así como la estancia hospitalaria y los costos globales; igualmente nos obligan a manejar terapéuticas más tóxicas, costosas y de amplio espectro antibacteriano.

Además, en los últimos estudios se ha registrado que la multirresistencia ha traspasado las barreras hospitalarias, evidenciándose en el ámbito extra hospitalario (*E. coli*, productora de Beta-lactamasas de espectro extendido de adquisición comunitaria). Esto se debe a que se han producido cambios en la epidemiología de la resistencia a los antimicrobianos principalmente por un tránsito de patógenos hospitalarios a centros de salud, lo que convierte estos centros en reservorio de estos microorganismos. El aumento de la resistencia

bacteriana, al haber traspasado el entorno hospitalario y afectar a la comunidad, es hoy día un problema de salud pública.

El incremento en el aislamiento de Enterobacterias productoras de BLEE, posiblemente este relacionado con el uso generalizado de Cefalosporinas de amplio espectro. Desde 1983, año de aparición de la primera cepa productora de BLEE, estos microorganismos se han ido describiendo en diferentes partes del mundo. La presencia de una BLEE en Enterobacterias puede determinar falla de tratamiento en infecciones severas con Cefalosporinas de tercera generación, cuarta generación y Monobactames, a pesar de parecer sensibles por el antibiograma.

Además de conferir resistencia a todos los Beta-lactámicos, excepto a Cefamicinas y Carbapenemes, los plásmidos que codifican las BLEE contienen, con frecuencia, otros genes de resistencia para distintos antimicrobianos, como Aminoglucósidos, tetraciclinas, que son transferidos juntos de una cepa a otra y por razones pocos conocidas, las cepas productoras de BLEE son más frecuentemente resistentes a Quinolonas que las no productoras. Todo ello determina que las opciones terapéuticas para las infecciones causadas por bacterias que producen BLEE sean limitadas.

Han sido identificados diversos factores de riesgo para adquirir infecciones

por BLEE en el medio intrahospitalario, los cuales son similares a los relacionados con la adquisición de otras infecciones nosocomiales. Entre los mas frecuentes se encuentran: el uso de diversos antibióticos de amplio espectro, estancia en unidades de cuidado intensivo, estancias hospitalarias prolongadas, procedimientos invasivos como tubos endotraqueales, catéteres, sondas, presencia de patologías concomitantes como diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica y la mala higiene del personal de salud.

Por lo expuesto hemos creído pertinente realizar esta investigación con el fin de determinar con base científica la prevalencia y los factores desencadenantes para la producción de Escherichia coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido en urocultivos, ya que tiene gran relevancia respecto a un mejoramiento en terapias antibióticas, disminución de la morbilidad y mortalidad de los pacientes, así como la estancia hospitalaria y los costos globales. Además es importante que exista mayor conocimiento por parte de los profesionales de la salud para realizar un mejor manejo y tamizaje oportuno de los pacientes.

3.2. Problema de investigación

¿El aumento en la prevalencia de Escherichia Coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido en infección de vías urinarias tienen

relación con factores de exposición en el Hospital General de las Fuerzas Armadas N°1 entre enero a julio del 2012?

CAPÍTULO IV

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1. Hipótesis

El incremento de la prevalencia de Escherichia Coli productora de Beta-lactamasa de espectro extendido en infección de vías urinarias tiene asociación con factores de exposición en el Hospital General de las Fuerzas Armadas N°1 entre enero a julio del 2012.

4.2. Objetivos

4.2.1. Objetivo general:

Determinar la prevalencia de Escherichia Coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido en infección de vías urinarias y su asociación con factores de exposición en el Hospital General de las Fuerzas Armadas N°1 entre enero a julio del 2012.

4.2.2. Objetivos específicos:

- Identificar si la prescripción inadecuada de antibióticos, la cateterización vesical durante la hospitalización y el antecedente de haber estado en la unidad de cuidados intensivos son los factores de exposición para desarrollar Escherichia coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido.

- Investigar en los servicios de Urología, Medicina Interna, UCI, Ginecología, Infectología y Cirugía General si existen diferencias respecto a la prevalencia de Escherichia coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido.

- Determinar si la práctica de lavado de manos y el uso de preparados en base alcohólica tienen diferencias significativas en el personal sanitario de los servicios estudiados.

CAPITULO V

MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Tipo de estudio

Estudio de prevalencia

5.2. Muestra

5.2.1. Universo

Todos los pacientes hospitalizados desde Enero hasta Julio del 2012 en los servicios de Urología, Medicina Interna, UCI, Ginecología, Infectología y Cirugía General, entre los 12 a los 65 años, en el Hospital de las Fuerzas Armadas.

5.2.2. Tamaño de la muestra:

Selección de la Muestra: Muestreo no Probabilístico por conveniencia

Cálculo del tamaño de la muestra:

$$N = z^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

N= tamaño de la muestra

Z= nivel de confianza= 1.96

p= 0,1 (10%)*

q= 1 – p

d= grado de precisión deseada = 0,05

$N= Z^2 * (p - q) / d^2$

$N= (1.96)^2$ (10%ª90%)/$(0.05)^2$

N=3.84 (0.1*0.9)/(0.0025)

N=3.84 (0.09/0.0025)

N=138 pacientes

Muestra ajustada al universo: 140

[a] **p de referencia obtenidos del estudio Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) reporta que hasta el 10% de Escherichia coli eran productoras de BLEE.**

5.3. Criterios de inclusión y exclusión del estudio

Criterios de inclusión:

- Pacientes Hospitalizados en el Hospital General de las Fuerzas Armadas N°1.
- Pacientes entre 12 a 65 años cumplidos previo a su hospitalización.
- Pacientes que ingresen a hospitalización desde Enero a Julio del 2012 en los servicios de Urología, Medicina Interna, UCI, Ginecología, Infectología y Cirugía General.
- Pacientes con urocultivo positivo para E.Coli productora de Betalactamasas de espectro extendido y no productora de Beta lactamasas de espectro extendido.
- Pacientes hospitalizados con y sin cateterismo vesical.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que presenten urocultivo positivo para otro microorganismo productor de Beta-lactamasas de espectro extendido
- Pacientes con muestras para urocultivo que no cumplan las condiciones para su valoración en el laboratorio.
- Pacientes que no se encuentren entre las edades de 12 a 65 años

- Pacientes inmunodeprimidos
- Pacientes que no se encuentren hospitalizados en los servicios de Urología, Medicina Interna, UCI, Ginecología, Infectología y Cirugía General.

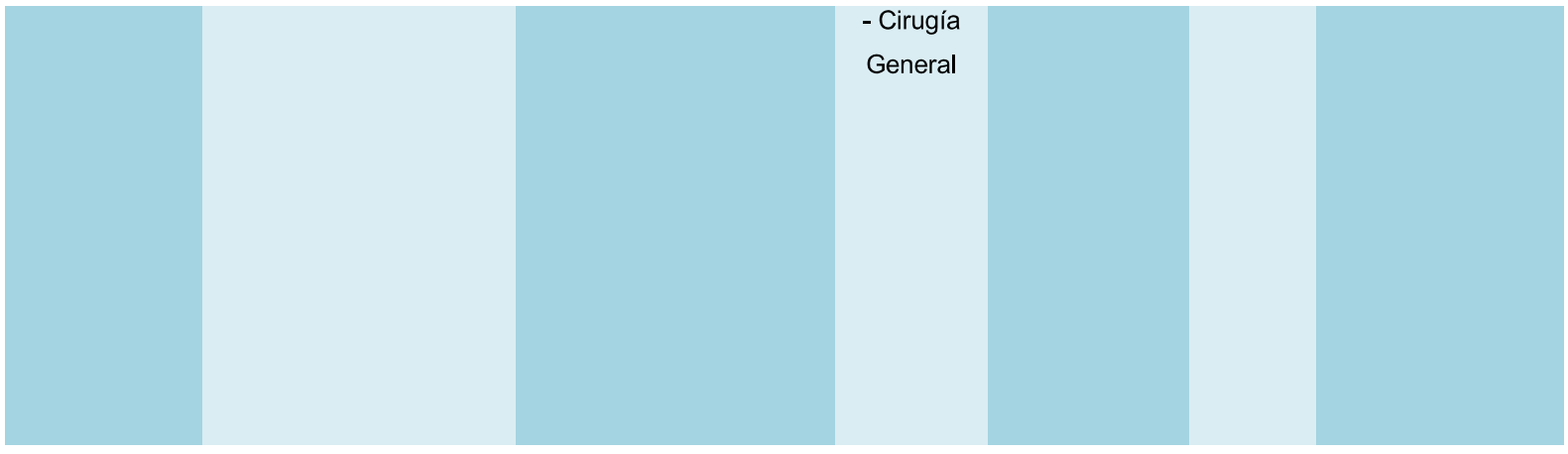
5.4. Operacionalización de variables:

Cuadro 19: Operacionalización de variables

VARIABLE	*DEFINICIÓN CONCEPTUAL*	*DEFINICIÓN OPERACIONAL*	*DIMENSIÓN*	*INDICADOR*	*TIPO*	*MÉTODO ESTADÍSTICO*
Edad	Años cumplidos que tiene la persona desde la fecha de su nacimiento hasta el momento de captación por la fuente de información	Se considera años cumplidos que tiene la persona desde la fecha de su nacimiento hasta el momento de captación por la fuente de información	12-65 años	años	cuantitativo	Media, Desviación Estándar
Género	El género puede definirse en función de características físicas y psicológicas. Las características físicas incluyen: cromosomas sexuales, estructura gonadal, forma de genitales externos o genitales internos; y las psicológicas incluyen: sexo de crianza y genero sexual.	Se considerara género masculino o femenino según el desarrollo a lo largo de toda su vida.		Femenino Masculino	cuantitativo	Porcentaje
Prevalencia	Proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un período determinado. En medicina mide la	Se considera la proporción de individuos hospitalizados en los servicios de Urología, Medicina Interna, UCI, Ginecología, Infectología y Cirugía General del HE1, entre 12-65 años, desde		Total individuos enfermos/total muestra	cuantitativo	Proporción/Porcentaje

	proporción de persona que en un área geográfica y periodo de tiempo establecidos sufren una determinada enfermedad.	enero a julio del 2012 que presenten urocultivo positivo para Escherichia Coli productoras de Beta-lactamasas de espectro extendido.				
E coli BLEE	Cultivo de orina para el aislamiento de bacterias uropatógenas en este caso de Escherichia Coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido.	1.Sensibilidad disminuida a cefalosporinas de 3ra generación (C3G) 2 .Sinergia entre C3G y ácido clavulánico. 3 .Bordes de los halos de inhibición irregulares. 4. Resistencias asociadas, especialmente a Aminoglucósidos.		Si No	cuantitativo	Porcentaje
Uso de ATB de amplio espectro	Son sustancias producidas por otros microorganismos o sinteticas que poseen la facultad de inhibir el crecimiento o destruir germenes y que tienen actividad frente a un gran numero de germenes como gran positivos y gran negativos.	Se considen antibioticos de amplio espectro prescritos previamente en pacientes que acudieron por consulta externa al HE1.	Tetraciclinas Fluoroquinolonas Meropenem Cefalosporina	Numero	cuantitativo	Porcentaje
Lavado de manos	Procedimiento mediante el cual se realiza movimientos rotatorios y fricciones que permiten la eliminación de microorganismos patógenos, en los 5 momentos que indica la OMS 1.Antes del contacto con el paciente. 2.Antes de realizar una tarea limpia/aséptica. 3.Después del riesgo de exposición a líquidos	Se considera lavado de manos adecuado en todo el personal medico y de enfermeria que este en contacto con los pacientes incluidos en el estudio.		Si No	cualitativo	Porcentaje

	corporales. 4.Después del contacto con el paciente. 5.Después del contacto con el entorno del paciente.					
Cateterización vesical	El sondaje o cateterismo vesical es una técnica que consiste en la introducción aséptica de una sonda hasta la vejiga a través del meato uretral, con el fin de establecer una vía de drenaje, temporal, permanente o intermitente, desde la vejiga al exterior, con fines diagnósticos y terapéuticos.	Se considera a todos los pacientes que fueron ingresados en los servicios de Urología, Medicina Interna, UCI, Ginecología, Infectología y Cirugía General que requirieron cateterismo vesical o no, desde Enero a Julio del 2012 en el HG1.		Si No	cuantitativo	Porcentaje
Antecedente de haber requerido manejo en UCI	Los pacientes candidatos a entrar en cuidados intensivos son aquellos que tienen alguna condición grave de salud que pone en riesgo la vida y que por tal requieren de una monitorización constante de sus signos vitales y otros parámetros, como el control de líquidos, o uso de antibióticos contra infecciones graves.	Se considera si el paciente requirio ser manejado en la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital desde Enero hasta Julio del 2012 en el HG1.		Si No	cuantitativo	Porcentaje
Servicio en el que ha estado hosptalizado	Lugar donde son ingresados los pacientes que necesitan de cuidados específicos de cada especialidad médica.	Se consideran pacientes que fueron ingresados unicamente en los servicios de Urología, Medicina Interna, UCI, Ginecología, Infectología y Cirugía General.	- Urología - Medicina Interna - UCI - Ginecología - Infectología	Registro de lugar de hospitalización	Cuantitativo	Porcentaje



5.5. Procedimiento de recolección de datos

Se seleccionó una muestra de 140 pacientes ingresados en los servicios de Urología, Medicina Interna, UCI, Ginecología, Infectología y Cirugía General, entre los 12 a los 65 años, desde Enero hasta Julio del 2012, en quienes se aislo Escherichia coli de muestras de orina recogidas cumpliendo con las normas para su valoración en laboratorio de Microbiología del Hospital de las Fuerzas Armadas.

Como estrategia de tamizaje para detección de bacterias productoras de BLEE se utilizó el método de difusión de disco con Ceftazidima (30µg) mas Ceftazidima/Ácido clavulánico (30/10µg) y Cefotaxima (30µg) mas Cefotaxima/Ácido clavulánico (30/10µg), siguiendo las normas del Instituto de estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI).

La confirmación de las cepas productoras de BLEE se realizó por el medio de la determinación de la CMI de Ceftazidima y Cefotaxima en presencia y ausencia de Ácido clavulánico.

Adicionalmente se revisaron los expedientes médicos para obtener los datos clínicos respectivos. Se realizó además una encuesta sobre conocimiento del lavado de manos al todo el personal de salud perteneciente a los servicios antes mencionados (140 encuestados) que incluyó: Enfermero/a, Auxiliar de Enfermería, Mensajero, Medico/a, Residente, Técnico/a, Estudiante de Enfermería, Estudiante de Medicina y Personal de Limpieza. (Anexo 1).

5.5.1. Recolección de la muestra

Las muestras de urocultivos con Escherichia coli productora o no de BLEE fueron recolectadas de la base de datos del laboratorio de Microbiología del hospital. De las historias clínicas de estos pacientes se recogió datos personales, antecedentes patológicos personales como el haber estado en una unidad de cuidados intensivos, cateterización durante la hospitalización, antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro, servicio en el cual fueron ingresados. Para la realización de la encuesta al personal de salud se utilizó la encuesta elaborada por la OMS sobre conocimiento del lavado de manos (Anexo 1).

5.5.2. Aspectos bioéticos

Todos los procedimientos a desarrollarse en esta investigación estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento a la Ley Orgánica del Sistema Nacional de Salud del Ecuador en su Política Nacional de Investigación en Salud de su Consejo Nacional y, en la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la Organización de las Naciones Unidas; esto es, respetando en su totalidad los lineamientos básicos de: autonomía y responsabilidad individual, privacidad y confidencialidad, no discriminación ni estigmatización, respeto a la diversidad cultural y pluralismo existente en nuestro país y todos los tópicos pertinentes que se encuentren relacionados con este trabajo. La información que se obtenga será manejada con total discreción y confidencialidad durante el estudio.

Los investigadores y colaboradores que pudiesen presentarse en el estudio son personal capacitado y calificado para evitar producir perjuicio a los participantes. Se mantendrá la privacidad y confidencialidad de todos los datos que sean obtenidos en este estudio.

5.6. Análisis de datos

Para el estudio descriptivo los datos se presentan en media, desviación estándar (DE), porcentaje, números absolutos y prevalencia. En el estudio de asociación se utilizará la razón de momios de prevalencia (RMP) y Chi cuadrado de Hanzsen y Manntel. Para las encuestas se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA). Consideraremos como resultado significativo una $p<0.05$ aplicando el programa estadístico SPSS v19.

CAPITULO VI

RESULTADOS

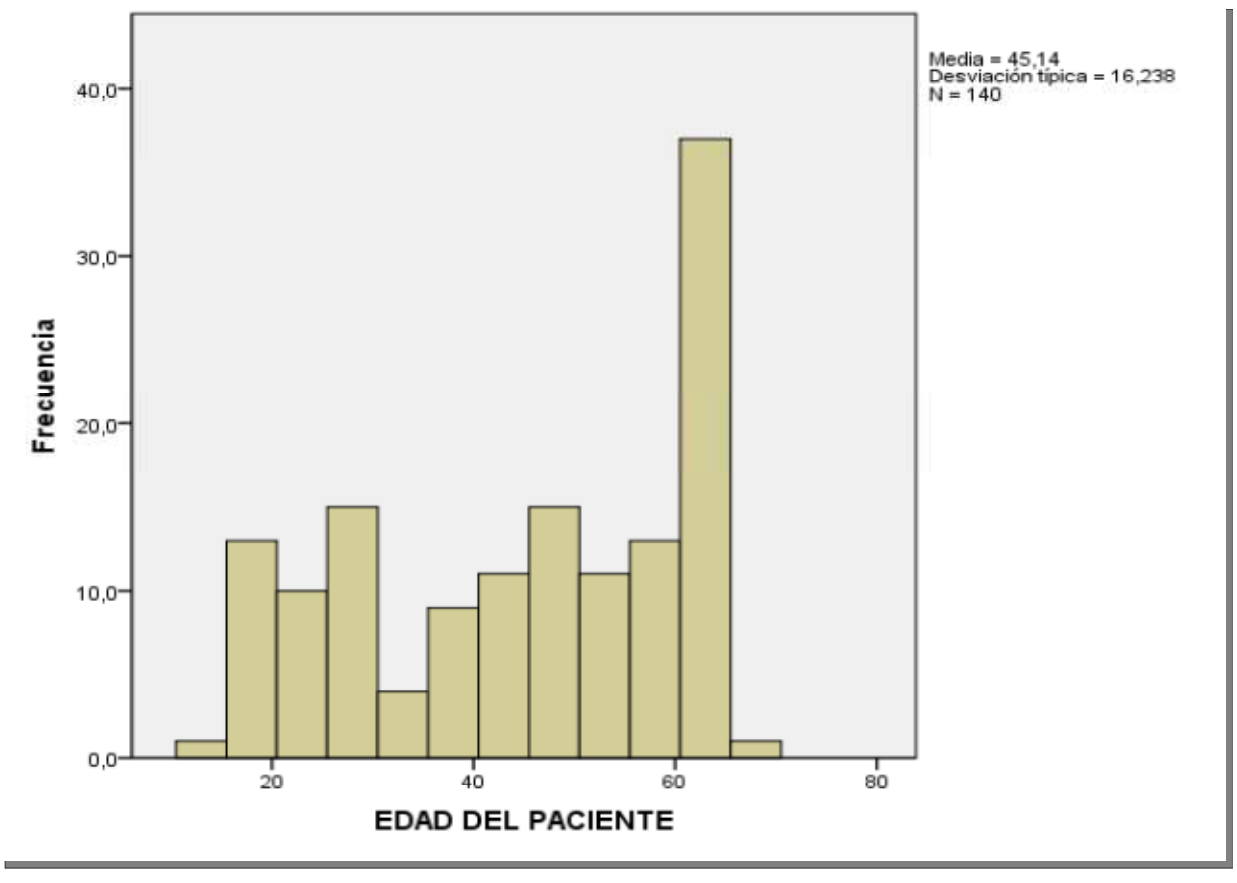
6.1. Análisis descriptivo de pacientes

6.1.1. Descripción socio demográfica

6.1.1.1. Edad:

De los pacientes seleccionados para el estudio la media de edad fue 45,14 años con una desviación estándar (DE) de ± 16,23 años (Gráfico 21).

Gráfico 21:

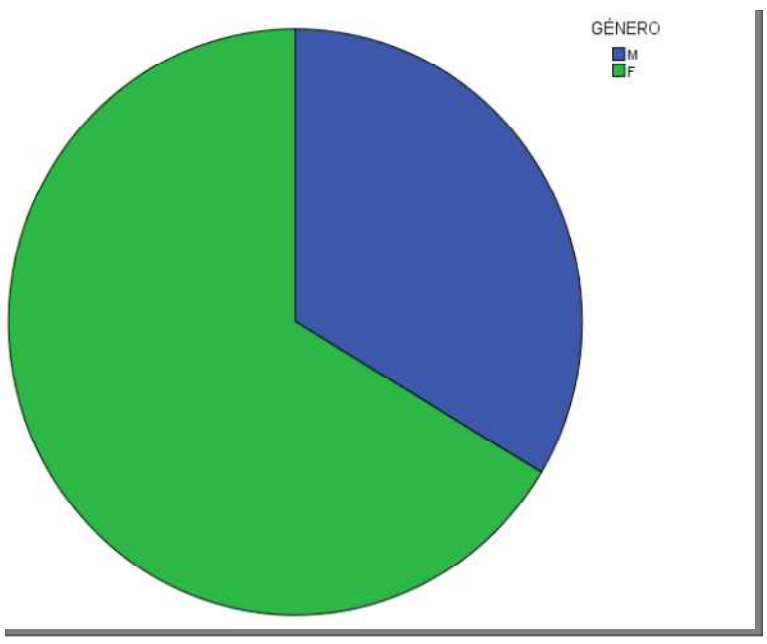


Predominio de pacientes mayores a 60 años con una media de 45,14 años

6.1.1.2. Género:

De la muestra se obtuvo un predominio del género femenino con el 66.4%, mientras que el 33.6% fueron hombres. (Gráfico 22)

Gráfico 22:



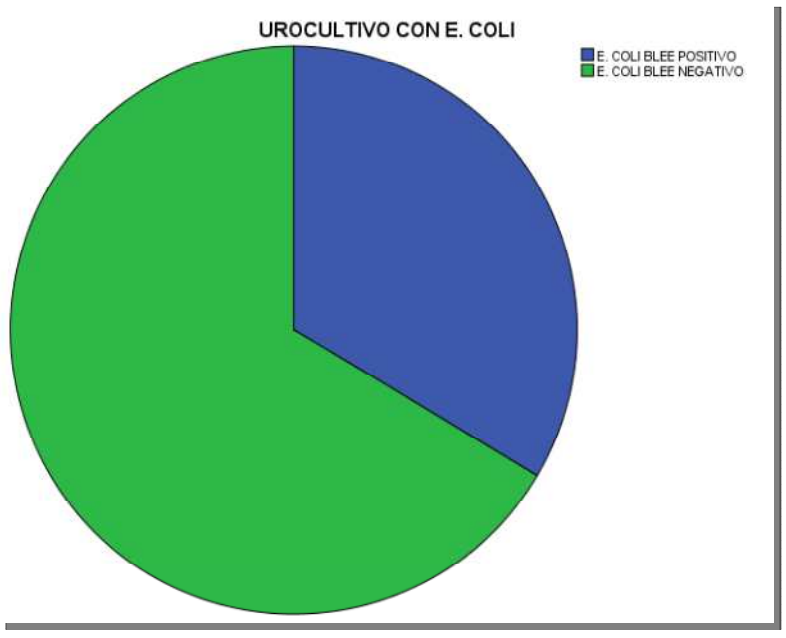
Predominio del género femenino con el 66.4% sobre el masculino 33.6%

6.2. Descripción de factores de exposición

6.2.1. Escherichia coli productora de BLEE:

El porcentaje Escherichia coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido en urocultivos fue de 33,6%. Mientras que el porcentaje de Escherichia coli no productora de Beta-lactamasas de espectro extendido en urocultivos fue de 66,4%. (Gráfico 23)

Gráfico 23:

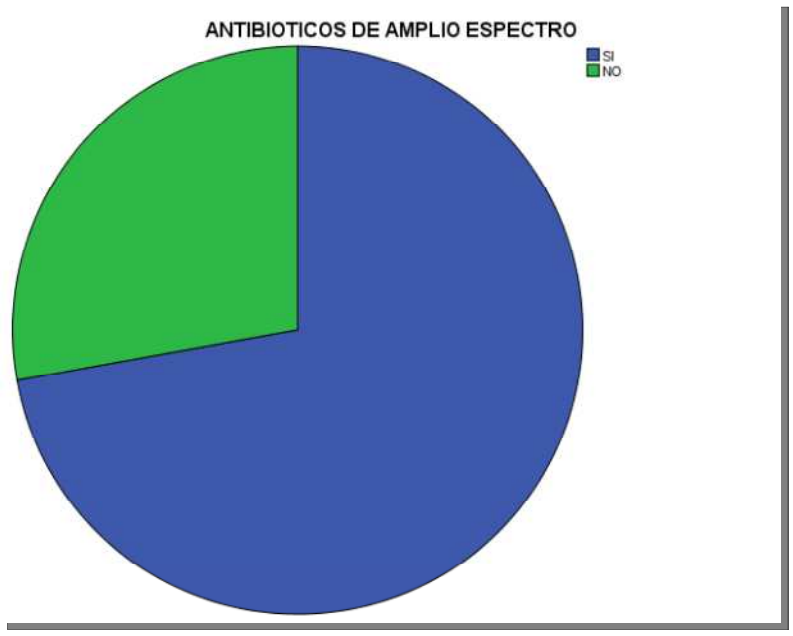


Porcentaje de Escherichia coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido en urocultivos fue de 33,6%, y la Escherichia coli no productora de Beta-lactamasas de espectro extendido en urocultivos fue de 66,4%.

6.2.2. Uso de antibióticos de amplio espectro:

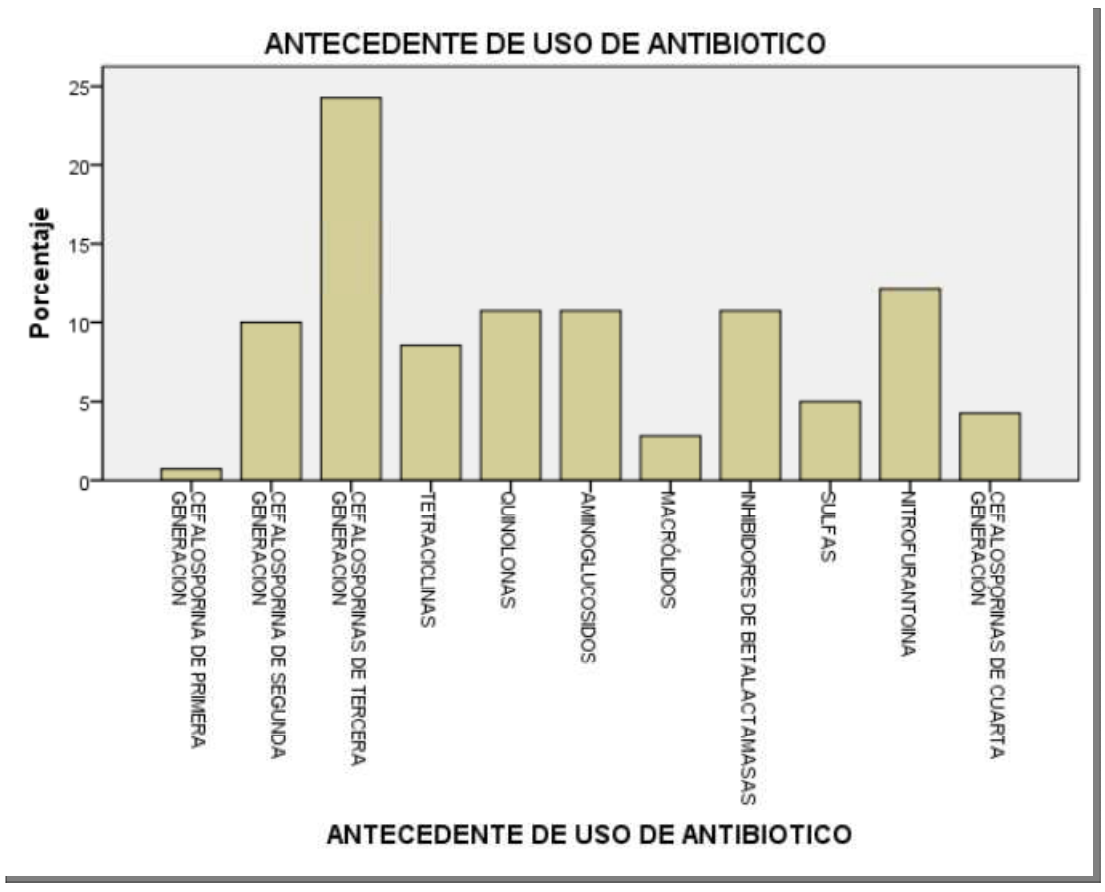
El antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro fue positivo en 101 pacientes (72,1%) y negativo en 39 pacientes (27,9%) (Gráfico 24). Los antibióticos más utilizados fueron en primer lugar las Cefalosporinas de tercera generación (24,3%), seguido de la Nitrofurantoína (12,1%), las Quinolonas, los Aminoglucósidos y los inhibidores de Beta-lactamasas fueron utilizados en el mismo porcentaje (10,7%), seguidos de las Cefalosporinas de segunda generación (10%), Tetraciclinas (8,6%), Sulfas (5%), Cefalosporinas de cuarta generación (4,3%), Macrólidos (2,9%) y por último Cefalosporinas de primera generación (0,7%). (Gráfico 25)

Gráfico 24:



Pacientes con antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro fue positivo en el 72,1% y negativo en el 27,9%

Gráfico 25:

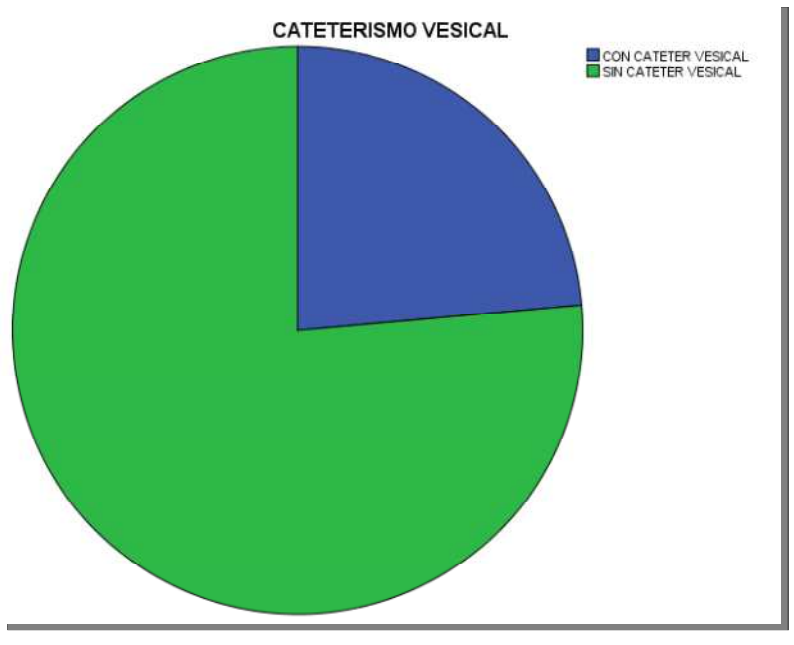


Los antibióticos más utilizados fueron las Cefalosporinas de tercera generación con un 24,3%, seguido de la Nitrofurantoína con el 12, 1%, las Quinolonas, los Aminoglucósidos y los inhibidores de Beta-lactamasas fueron utilizados en el 10,7%, las Cefalosporinas de segunda generación un 10%, Tetraciclinas 8,6%, Sulfas 5%, Cefalosporinas de cuarta generación 4,3%, Macrólidos 2,9% y por último Cefalosporinas de primera generación 0,7%.

6.2.3. Cateterización vesical:

Se utilizó cateterismo vesical en 33 de los pacientes (23,6%), mientras que en 107 pacientes (76,4%) no existió este antecedente. (Gráfico 26)

Gráfico 26:

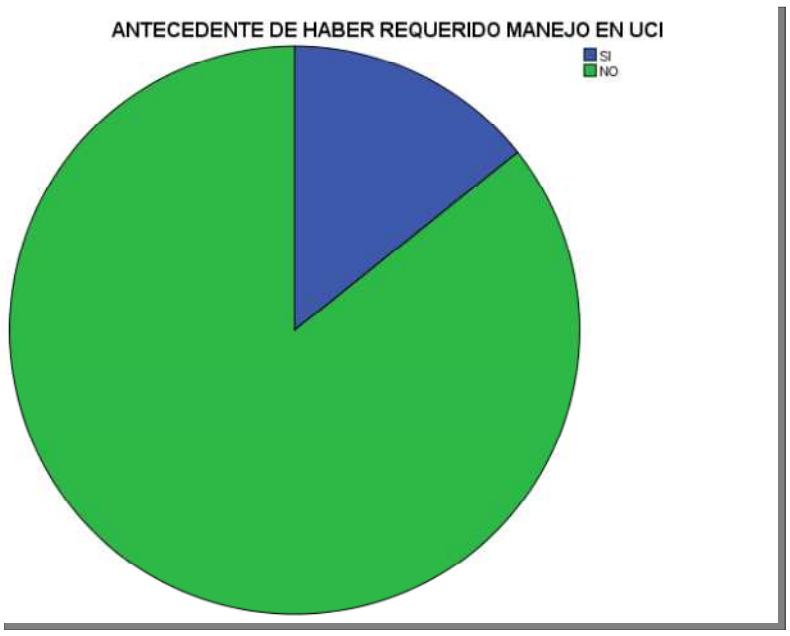


Los pacientes en los que se utilizó cateterismo vesical fueron el 23,6%

6.2.4. Antecedente de haber requerido manejo en UCI:

Los pacientes que tuvieron el antecedente de haber estado en una Unidad de cuidados intensivos (UCI) fueron 20 (14,3%) y los que no presentaron este antecedentes fueron 120 (85,7%). (Gráfico 27)

Gráfico 27:



Los pacientes que estuvieron en UCI antes de generar una Escherichia coli productora de BLEE fueron el 14,3% y los que no presentaron este antecedente fueron 85,7%

6.2.5. Servicio en el que ha estado hospitalizado el paciente:

El servicio al cual fueron ingresados la mayoría de pacientes fue a Medicina interna (24,3%), seguido de Ginecología (19,3%), Cirugía general (16,4%), Urología (15,7%), Infectología (12,9%) y UCI (11,4%). (Gráfico 28).

Gráfico 28:



El servicio que presento mayor prevalencia de Escherichia coli BLEE fue Medicina Interna con un 24,3%, seguido de Ginecología 19,3%, Cirugía General 16,4%, Urología 15,7%, Infectología 12,9% y UCI 11,4%.

6.3. Prevalencia

6.3.1. Prevalencia global de E. coli BLEE en urocultivos:

La prevalencia global de Escherichia coli productora de BLEE en urocultivos fue de 33,57%, mientras que la prevalencia de Escherichia coli BLEE positiva expuesta a cateterismo fue de 19,28%. (Tabla 1)

Tabla 1:

	UROCULTIVO CON E. COLI BLEE			
CATETERISMO VESICAL		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
	CON CATETER	**27**	**6**	**33**
	SIN CATETER	**20**	**87**	**107**
	TOTAL	**47**	**93**	**140**

La prevalencia global de E. coli BLEE 33,57%, prevalencia de E. coli BLEE en expuestos a cateterismo 19,28%.

6.3.2. Prevalencia E. coli BLEE en el servicio de Medicina Interna:

La prevalencia de Escherichia coli productora de BLEE en urocultivos en el servicio de Medicina interna fue de 29,41% y expuesta a cateterismo fue de 20,58%. (Tabla 2)

Tabla 2:

	UROCULTIVO CON E. COLI BLEE EN MEDICINA INTERNA			
CATETERISMO VESICAL		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
	CON CATETER	**7**	**2**	**9**
	SIN CATETER	**3**	**22**	**25**
	TOTAL	**10**	**24**	**34**

La prevalencia de E. coli BLEE en el servicio de Medicina interna fue 29,41% y en expuestos a cateterismo de 20,58%

6.3.3. Prevalencia E. coli BLEE en el servicio de Ginecología:

La prevalencia de Escherichia coli productora de BLEE en urocultivos en el servicio de Ginecología fue de 33,33% y expuesta a cateterismo fue de 18,51%. (Tabla 3)

Tabla 3:

	UROCULTIVO CON E. COLI BLEE EN GINECOLOGIA			
CATETERISMO VESICAL		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
	CON CATETER	**5**	**2**	**7**
	SIN CATETER	**4**	**16**	**20**
	TOTAL	**9**	**18**	**27**

La prevalencia de E. coli BLEE en el servicio de Ginecología fue de 33,33% y expuestos a cateterismo fue 18,51%.

6.3.4. Prevalencia E. coli BLEE en el servicio de Cirugía General:

La prevalencia de Escherichia coli productora de BLEE en urocultivos en el servicio de Cirugía General fue de 39,13% y expuesta a cateterismo fue de 21,73%. (Tabla 4)

Tabla 4:

	UROCULTIVO CON E. COLI BLEE EN CIRUGIA GENERAL			
CATETERISMO VESICAL		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
	CON CATETER	**5**	**0**	**5**
	SIN CATETER	**4**	**14**	**18**
	TOTAL	**9**	**14**	**23**

La prevalencia de E. coli BLEE en el servicio de Cirugía General fue de 39,135 Y en expuestos a cateterismo fue 21,73%.

6.3.5. Prevalencia E. coli BLEE en el servicio de Urología:

La prevalencia de Escherichia coli productora de BLEE en urocultivos en el servicio de Urología fue de 40,90% y expuesta a cateterismo fue de 18,18%. (Tabla 5)

Tabla 5:

	UROCULTIVO CON E. COLI BLEE EN UROLOGÍA			
CATETERISMO VESICAL		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
	CON CATETER	**4**	**1**	**5**
	SIN CATETER	**5**	**12**	**17**
	TOTAL	**9**	**13**	**22**

La prevalencia de E. coli BLEE en el servicio de Urología fue de 40,9% y en expuestos a cateterismo fue 18,18%.

6.3.6. Prevalencia E. coli BLEE en el servicio de Infectología:

La prevalencia de Escherichia coli productora de BLEE en urocultivos en el servicio de Infectología fue de 38,88% y expuesta a cateterismo fue de 22,22%. (Tabla 6)

Tabla 6:

	UROCULTIVO CON E. COLI BLEE EN INFECTOLOGIA			
CATETERISMO VESICAL		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
	CON CATETER	**4**	**1**	**5**
	SIN CATETER	**3**	**10**	**13**
	TOTAL	**7**	**11**	**18**

La prevalencia de E. coli BLEE en el servicio de Infectología fue de 38,88% y en expuestos a cateterismo fue 22,22%.

6.3.7. Prevalencia E. coli BLEE en el servicio de UCI:

La prevalencia de Escherichia coli productora de BLEE en urocultivos en el servicio de UCI fue de 18,75% y expuesta a cateterismo fue de 12,5%. (Tabla 7)

Tabla 7:

	UROCULTIVO CON E. COLI BLEE EN MEDICINA INTERNA			
CATETERISMO VESICAL		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
	CON CATETER	**2**	**0**	**2**
	SIN CATETER	**1**	**13**	**14**
	TOTAL	**3**	**13**	**16**

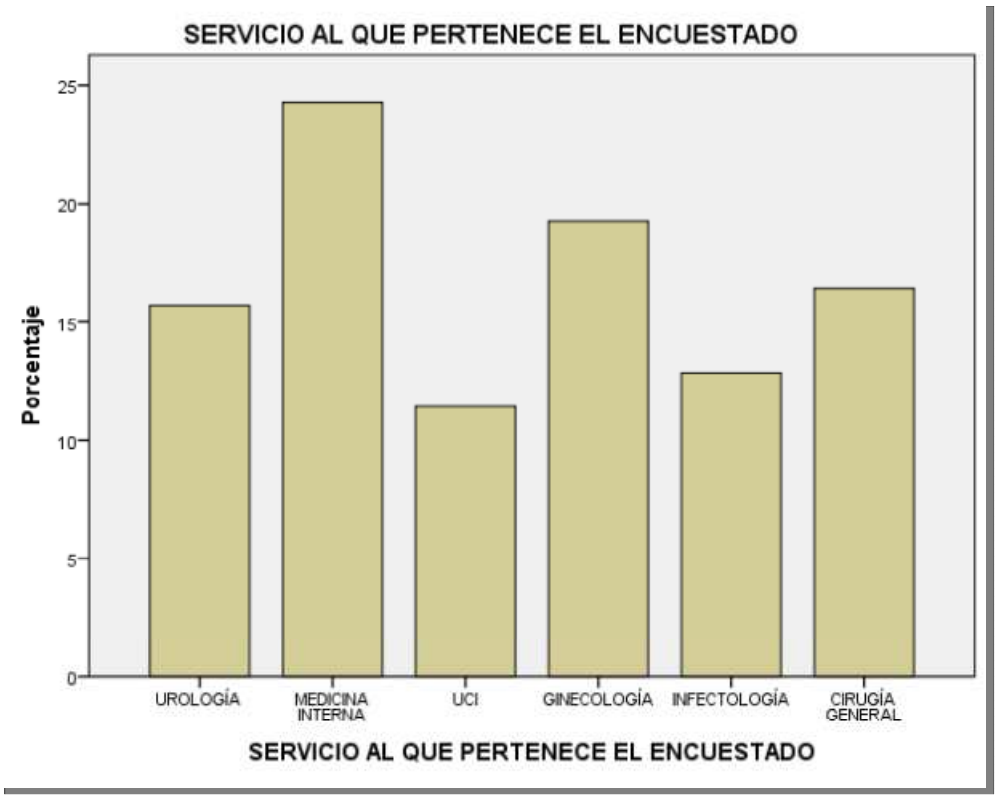
La prevalencia de E. coli BLEE en el servicio de UCI fue 18,75% y en expuestos a cateterismo fue 12,5%.

6.4. Análisis descriptivo de encuestados

6.4.1. Servicio al que pertenece el encuestado:

El servicio al cual pertenecen la mayoría de encuestados fue a Medicina interna (24,3%), seguido de Ginecología (19,3%), Cirugía general (16,4%), Urología (15,7%), Infectología (12,9%) y UCI (11,4%). (Gráfico 29).

Gráfico 29:

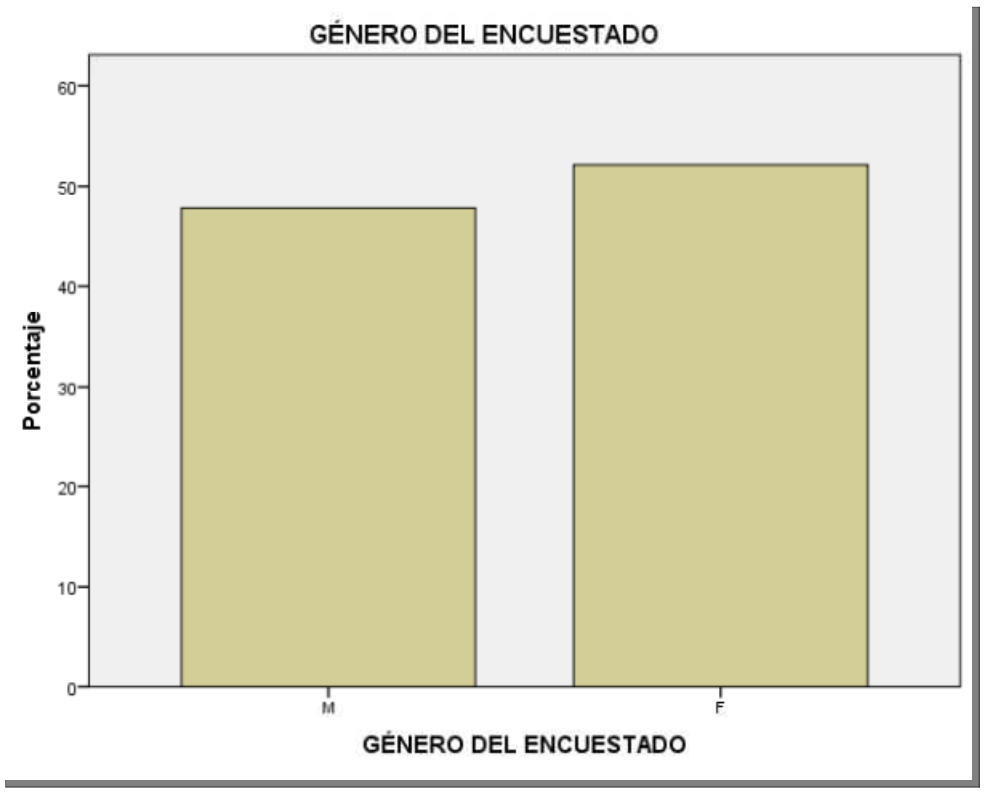


El servicio al cual pertenecen la mayoría de encuestados fue a Medicina interna 24,3%, seguido de Ginecología 19,3%, Cirugía general 16,4%, Urología 15,7%, Infectología 12,9% y UCI 11,4%.

6.4.2. Género del encuestado:

De la muestra de encuestados se obtuvo un predominio del género femenino con el 52,1%, mientras que el 47,9% fueron hombres. (Grafico 30)

Gráfico 30:

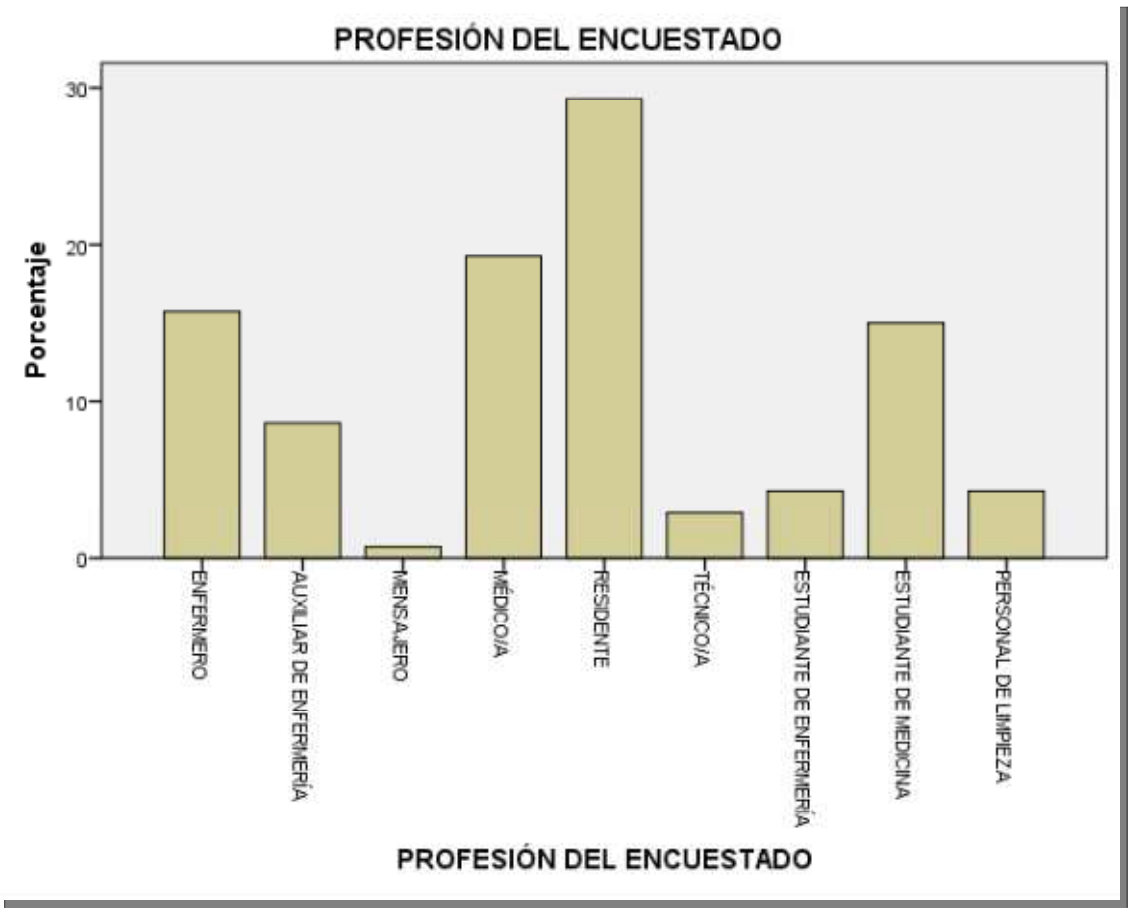


De la muestra de encuestados hubo un predominio de mujeres del 52,1%, mientras que el 47,9% fueron hombres.

6.4.3. Profesión del encuestado:

En el personal de salud quienes realizaron la encuesta existió un predominio de residente (29,3%), seguido de médico/a (19,3%), enfermero/a (15,7%), estudiante de medicina (15%), auxiliar de enfermería (8,6%), estudiante de enfermería y personal de limpieza (4,3%), técnico/a (2,9%) y mensajero 0,7%). (Gráfico 31)

Gráfico 31:

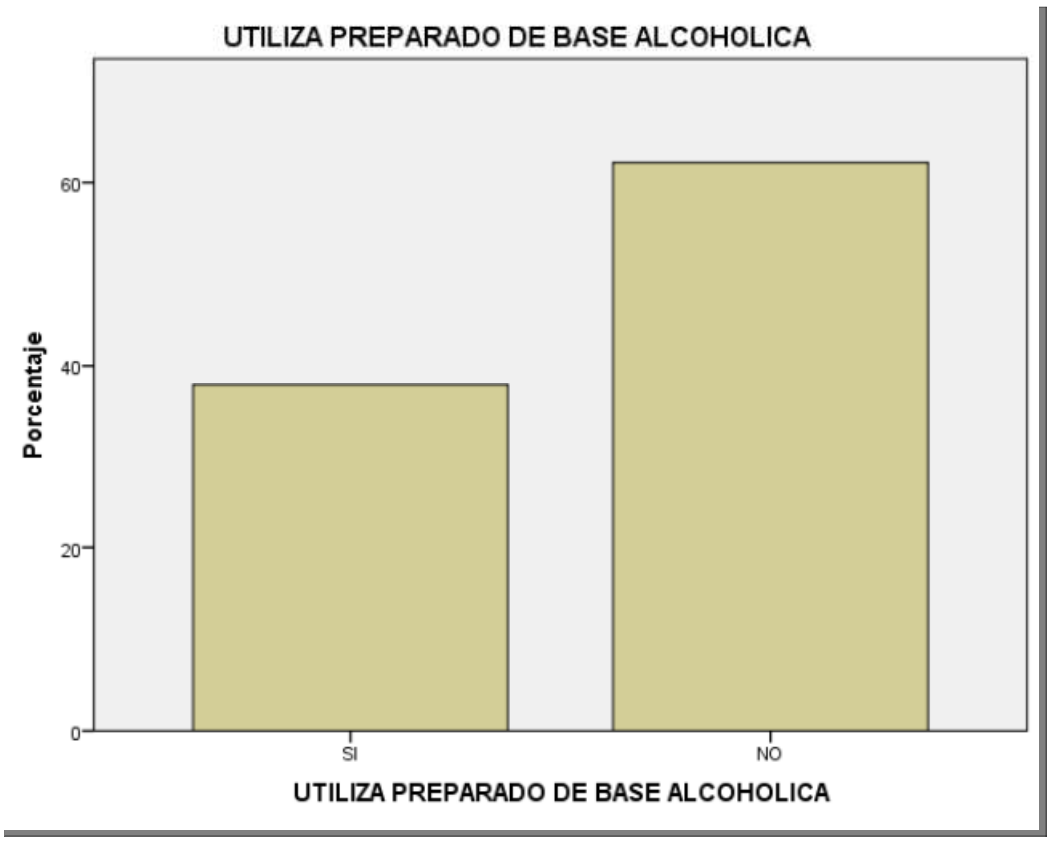


Los médicos residentes tuvieron un 29,3%, seguido de médico/a 19,3%, enfermero/a 15,7%, estudiante de medicina 15%, auxiliar de enfermería 8,6%, estudiante de enfermería y personal de limpieza 4,3%, técnico/a 2,9% y mensajero 0,7%

6.4.4. Uso de base alcohólica para la higiene de las manos

Los encuestados que usan regularmente un preparado de base alcohólica para la higiene de las manos fueron el 37,9% mientras que el 62,1% no lo utiliza de manera regular. (Gráfico 32)

Gráfico 32:

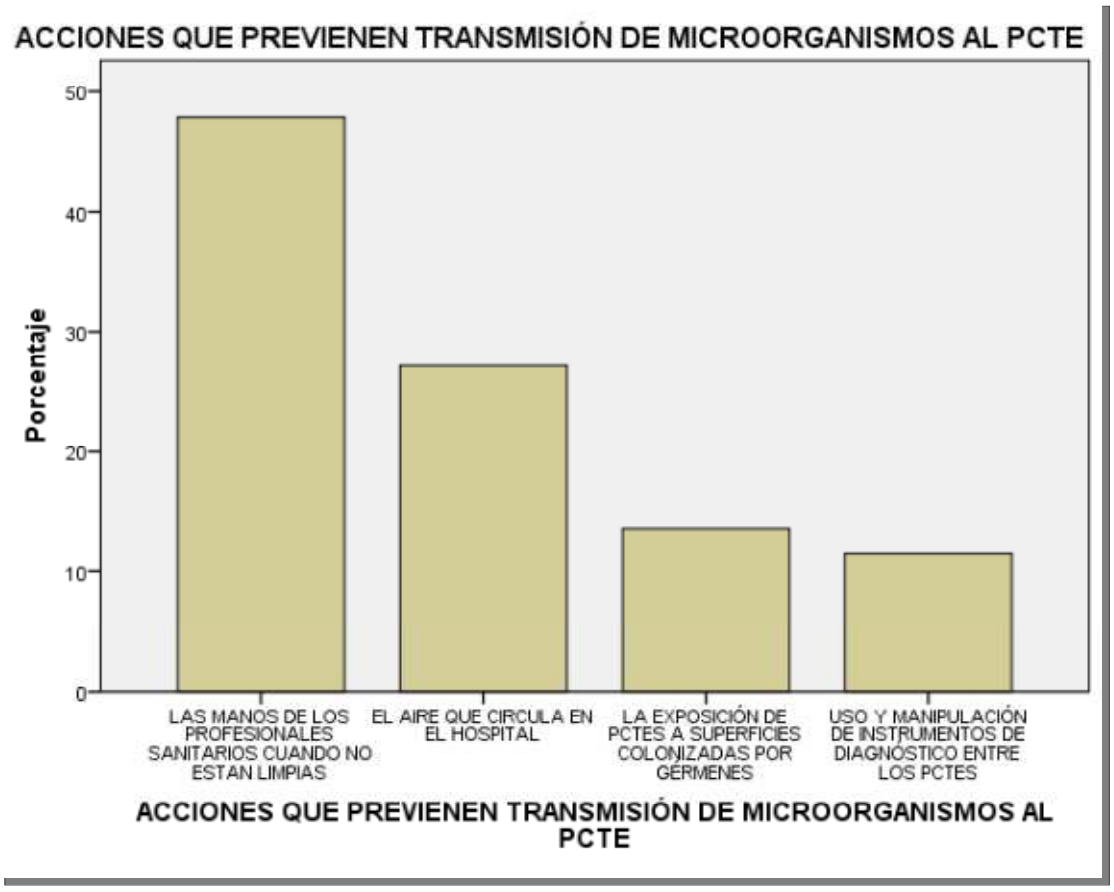


El uso regular de un preparado de base alcohólica para la higiene de las manos fueron el 37,9% mientras que el 62,1% no lo utiliza.

6.4.5. Conocimiento acerca de la transmisión de microorganismos

Para los encuestados la acción de higiene de manos que previene la transmisión de microorganismos al paciente fue las manos de los profesionales sanitarios cuando no están limpias (47,9%), seguido del aire que circula en el hospital (27,1%), la exposición de pacientes a superficies colonizadas por gérmenes (13,6%) y el uso y manipulación de instrumentos de diagnóstico entre los pacientes (11,4%). (Gráfico 33)

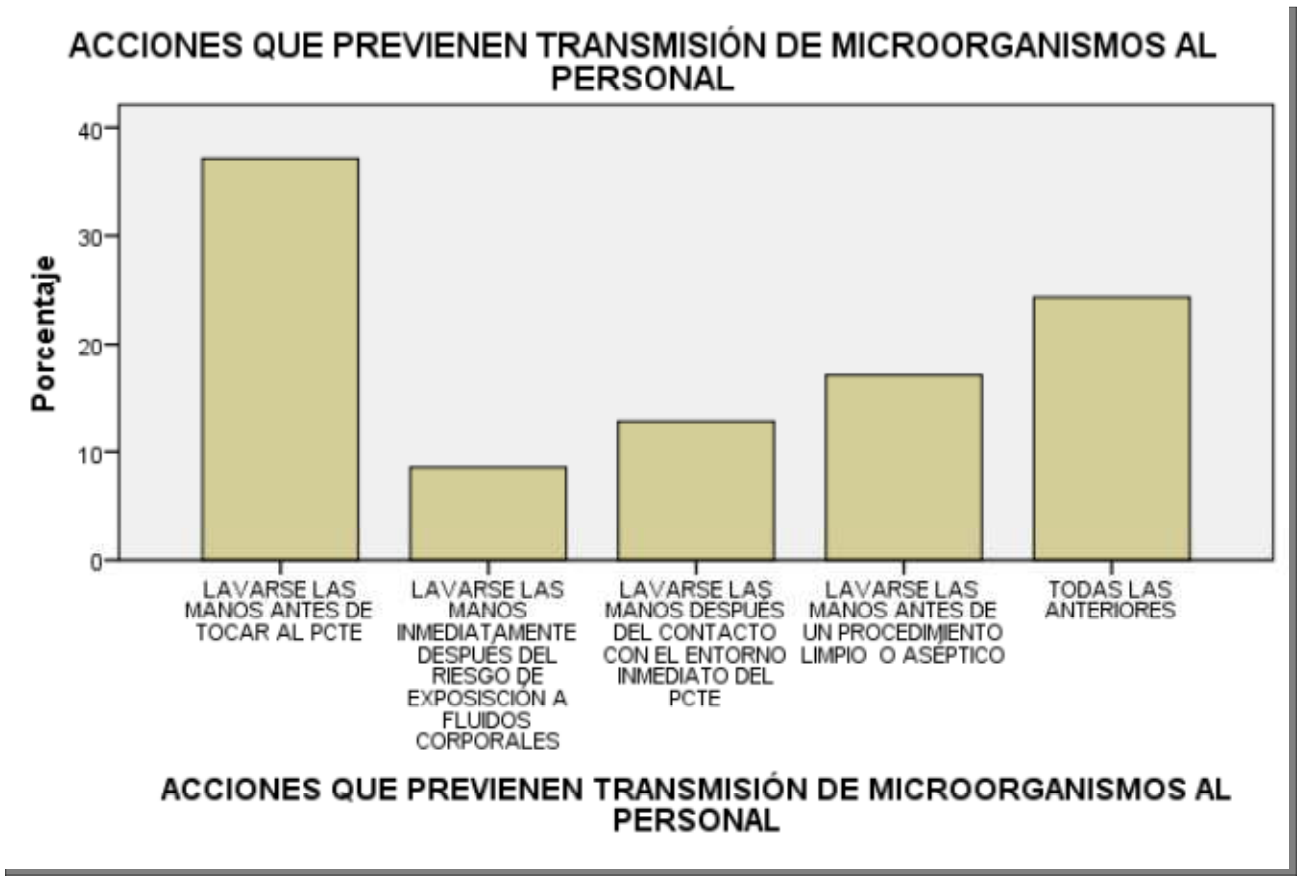
Gráfico 33:



La acción de higiene de manos que previene la transmisión de microorganismos al paciente fue las manos de los profesionales sanitarios cuando no están limpias fue del 47,9%, seguido de el aire que circula en el hospital 27,1%, la exposición de pacientes a superficies colonizadas por gérmenes 13,6% y el uso y manipulación de instrumentos de diagnóstico entre los pacientes 11,4%

La acción de higiene de las manos que previene la transmisión de microoorganismos al profesional sanitario según los encuestados fue lavarse las manos antes de tocar al paciente (37,1%), seguido de todas las anteriores (24,3%), lavarse las manos antes de un procedimiento limpio o aséptico (17,1%), lavarse las manos después del contacto con el entorno inmediato del paciente (12,9%) y lavarse las manos inmediatamente después del riesgo de exposición a fluidos corporales (8,6%). (Gráfico 34)

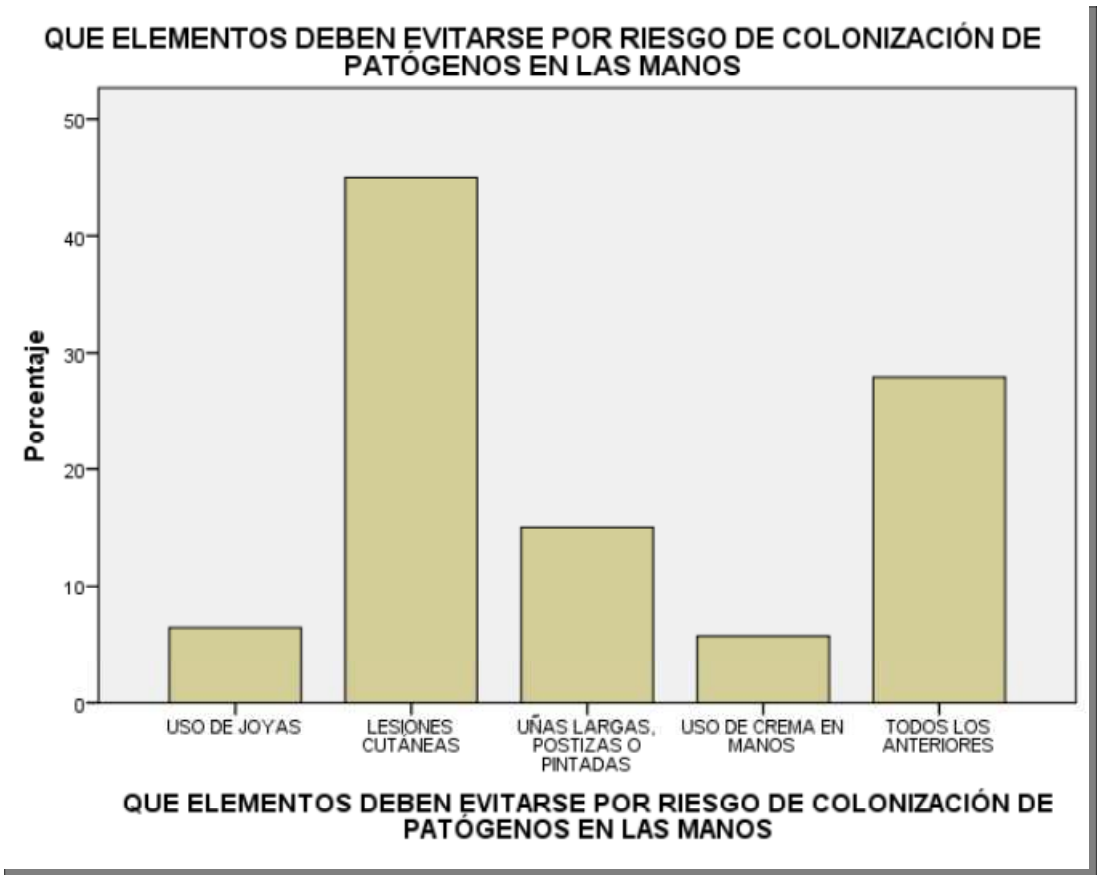
Gráfico 34:



Del personal encuestado se lavan las manos antes de tocar al paciente (37,1%), lavarse las manos antes de un procedimiento limpio o aséptico (17,1%), lavarse las manos después del contacto con el entorno inmediato del paciente (12,9%) y lavarse las manos inmediatamente después del riesgo de exposición a fluidos corporales (8,6%).

Los encuestados respondieron que los elementos y circunstancias que deben evitarse y se asocian con una mayor probabilidad de colonización de las manos por microorganismos patógenos son, en primer lugar, las lesiones cutáneas (45%), todas las anteriores (27,9%), uñas largas o postizas o pintadas (15%), uso de joyas (6,4%), uso de crema de manos (5,7%). (Gráfico 35)

Gráfico 35:



Una mayor colonizacion de las manos por microorganismos patógenos se dan por lesiones cutáneas (45%), uñas largas o postizas o pintadas (15%), uso de joyas (6,4%), uso de crema de manos (5,7%).

6.4.6. Conocimiento acerca de la importancia del lavado de manos

La mayoría de encuestados contestó que la razón más importante para que el personal de salud se lave las manos es prevenir que los pacientes adquieran infecciones en el hospital/UPS (50%), todas las anteriores (29,3%), remover el sucio visible y prevenir la transferencia de bacterias del hogar al hospital/UPS (7,1%) y prevenir la transferencia de bacterias del hospital/UPS al hogar (6,4%). (Gráfico 36)

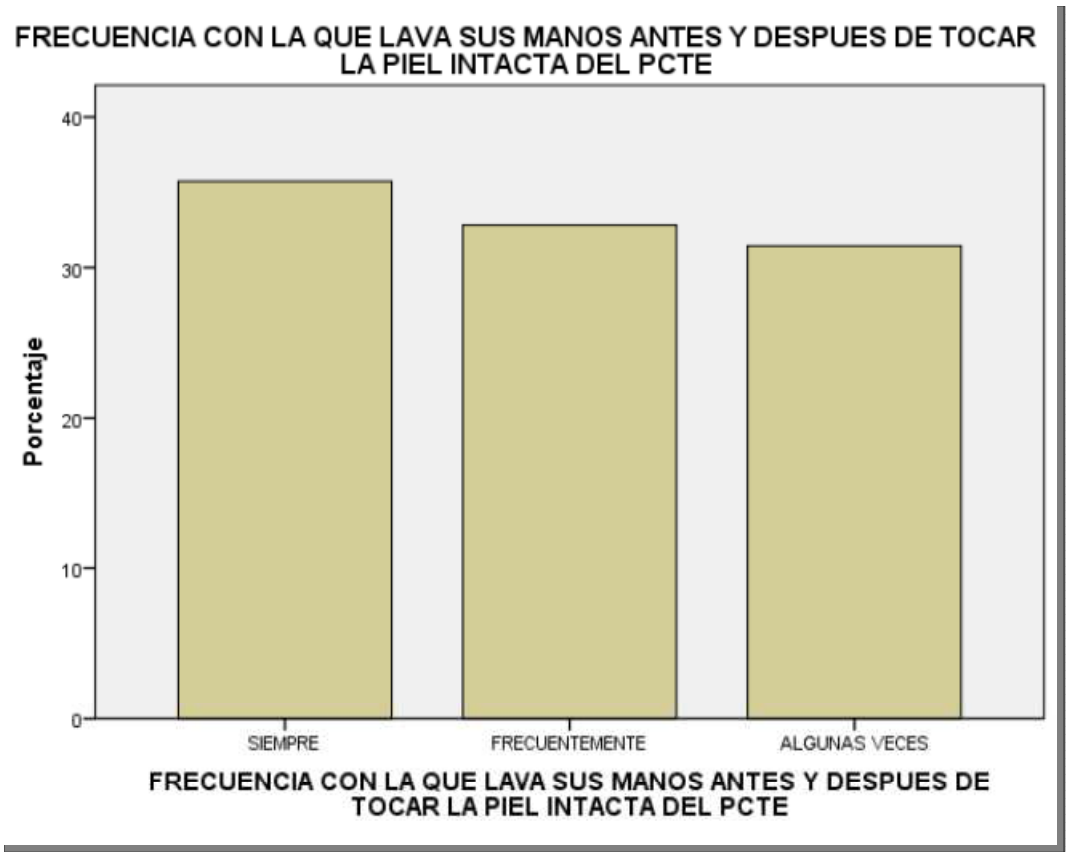
Gráfico 36:



La razón mas importante para que el personal de salud se lave las manos es prevenir que los pacientes adquieran infecciones en el hospital/UPS en un 50%, remover el sucio visible y prevenir la transferencia de bacterias del hogar al hospital/UPS 7,1% y prevenir la transferencia de bacterias del hospital/UPS al hogar 6,4%.

La frecuencia con la que el personal encuestado lava sus manos antes y después de tocar la piel intacta del paciente fue: siempre (35,7%), frecuentemente (32,9%) y algunas veces (31,4%). (Gráfico 37)

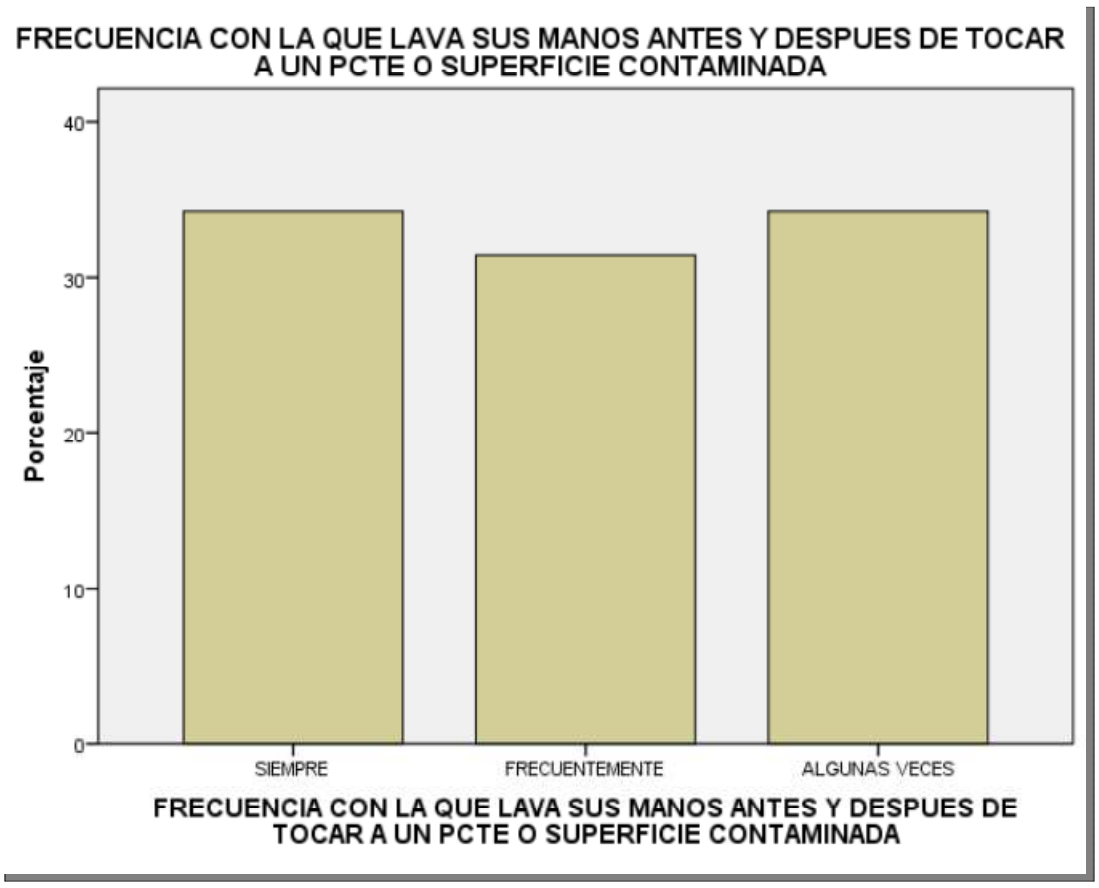
Gráfico 37:



La frecuencia con la que el personal encuestado lava sus manos antes y después de tocar la piel intacta del paciente fue: siempre 35,7%, frecuentemente 32,9% y algunas veces 31,4%.

La frecuencia con la que el personal encuestado lava sus manos antes y después de tocar un paciente, ó una superficie contaminada en el hospital fue: siempre (34,3%), algunas veces (34,3%) y frecuentemente (31,4%) (Gráfico 38)

Gráfico 38:

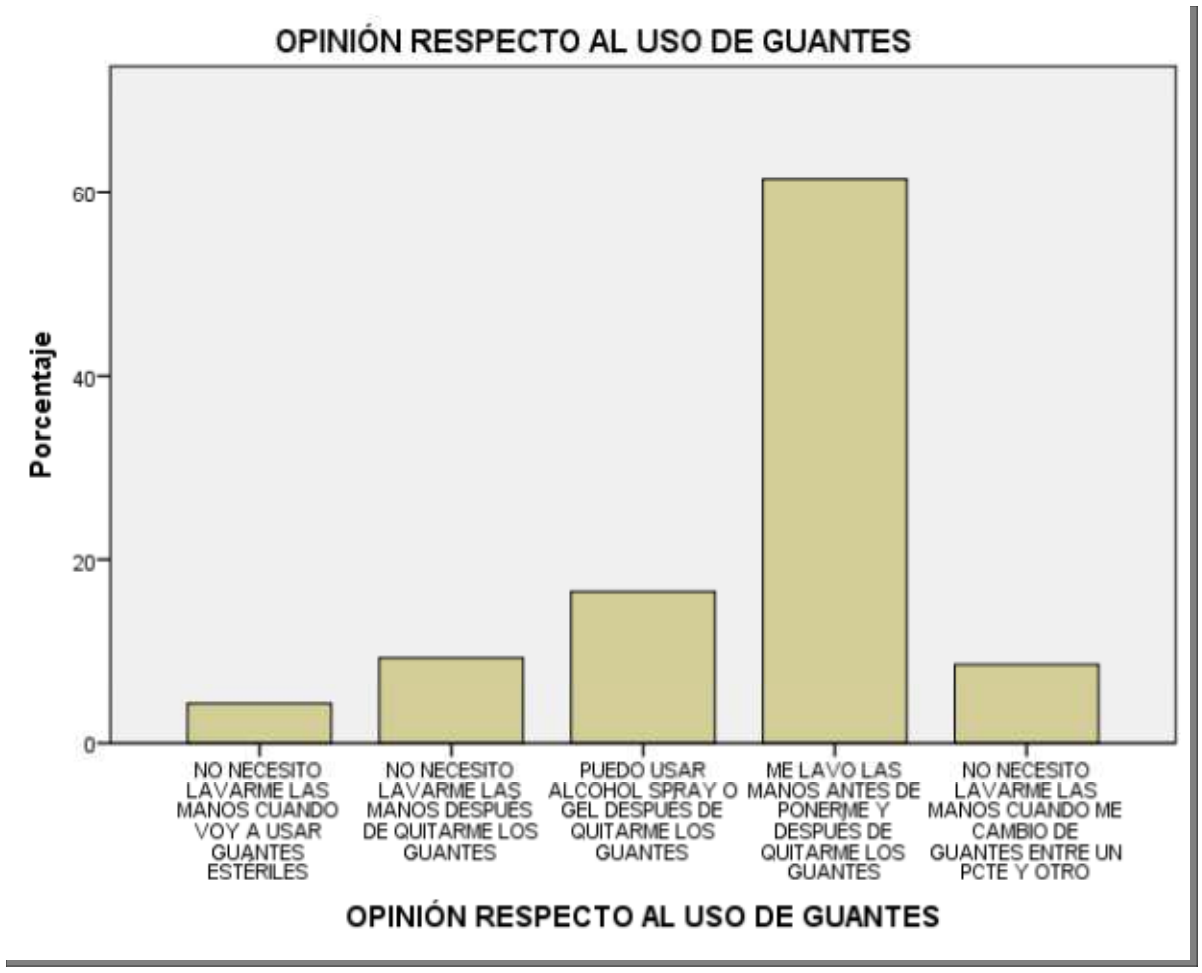


La frecuencia con la que el personal encuestado lava sus manos antes y después de tocar un paciente, ó una superficie contaminada en el hospital fue: siempre 34,3%, algunas veces 34,3% y frecuentemente 31,4%.

6.4.7. Bioseguridad uso de guantes

La mayoría de encuestados opinaron que se lavan las manos antes de ponerse y después de quitarse los guantes (61,4%), pueden usar alcohol spray ó gel después de quitarse los guantes (16,4%), no necesitan lavarse las manos después de quitarse los guantes (9,3%), no necesitan lavarse las manos cuando se cambian de guantes entre un paciente y otro (8,6%) y no necesitan lavarse las manos cuando van a usar guantes estériles (4,3%). (Gráfico 39)

Gráfico 39:



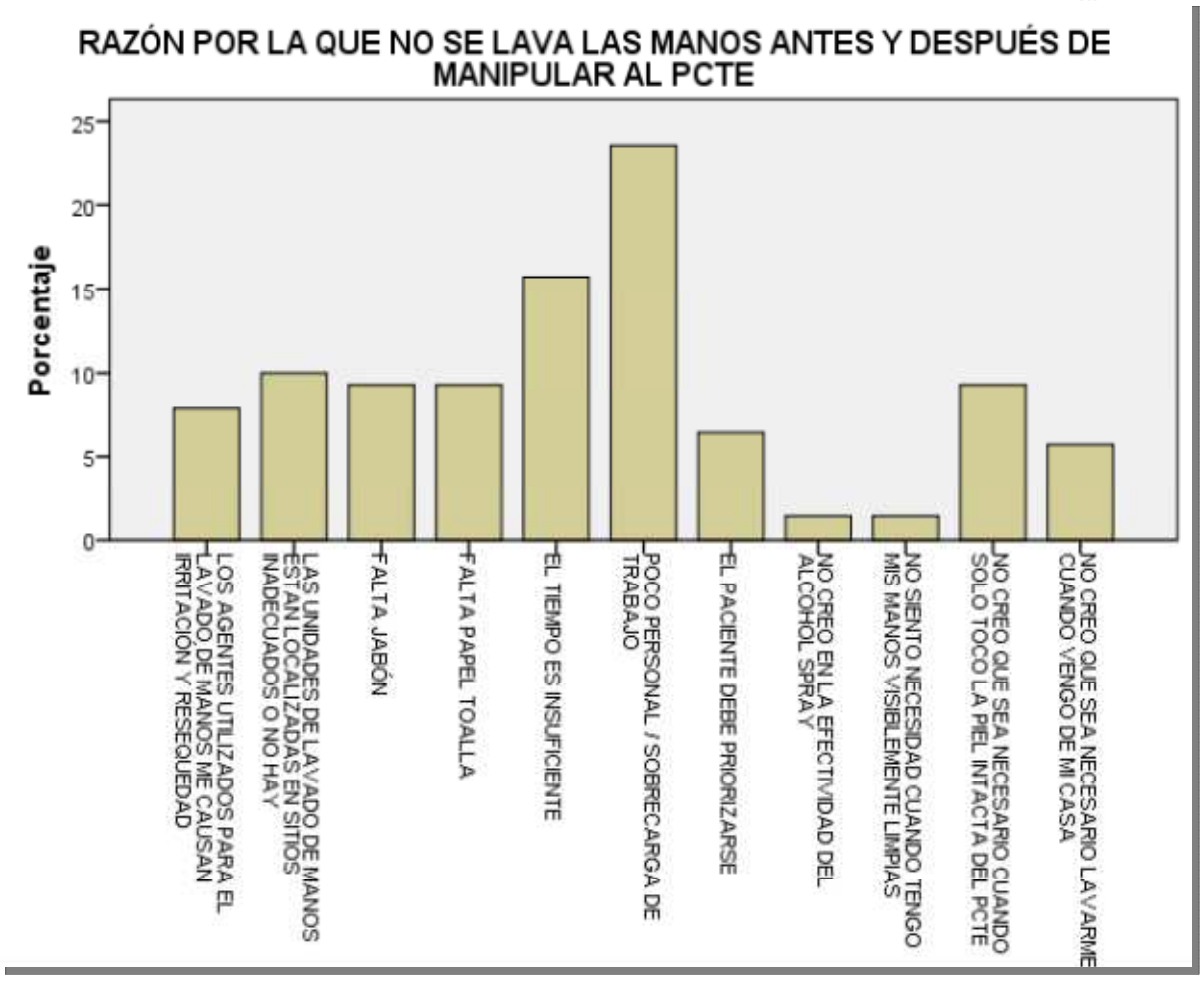
La mayoría de encuestados opinaron que: me lavo las manos antes de ponerme y después de quitarme los guantes (61,4%), puedo usar alcohol spray ó gel después de quitarme los guantes (16,4%), no necesito lavarme las manos después de quitarme los guantes (9,3%), no necesito lavarme las manos cuando me cambio guantes entre un paciente y otro (8,6%) y no necesito lavarme las manos cuando voy a usar guantes estériles (4,3%).

6.4.8. Causas para no lavarse las manos

La razón por la que el personal no se lava las manos antes y después de manipular al paciente fue porque hay poco personal/ sobrecarga de trabajo (23,6%), el tiempo es insuficiente (15,7%), las unidades de lavado de manos están localizadas en sitios inadecuados ó no hay (10%), falta jabón, falta papel toalla y no creo que sea necesario cuando solo toco la piel intacta del paciente (9,3%), los agentes utilizados para el lavado de manos me causan irritación y resequedad (7.9%), el paciente debe priorizarse (6,4%), no creo

necesario lavarme cuando vengo de mi casa (5,7%), no creo en la efectividad del alcohol spray y no siento la necesidad cuando tengo mis manos visiblemente limpias (1,4%). (Gráfico 40)

Gráfico 40:

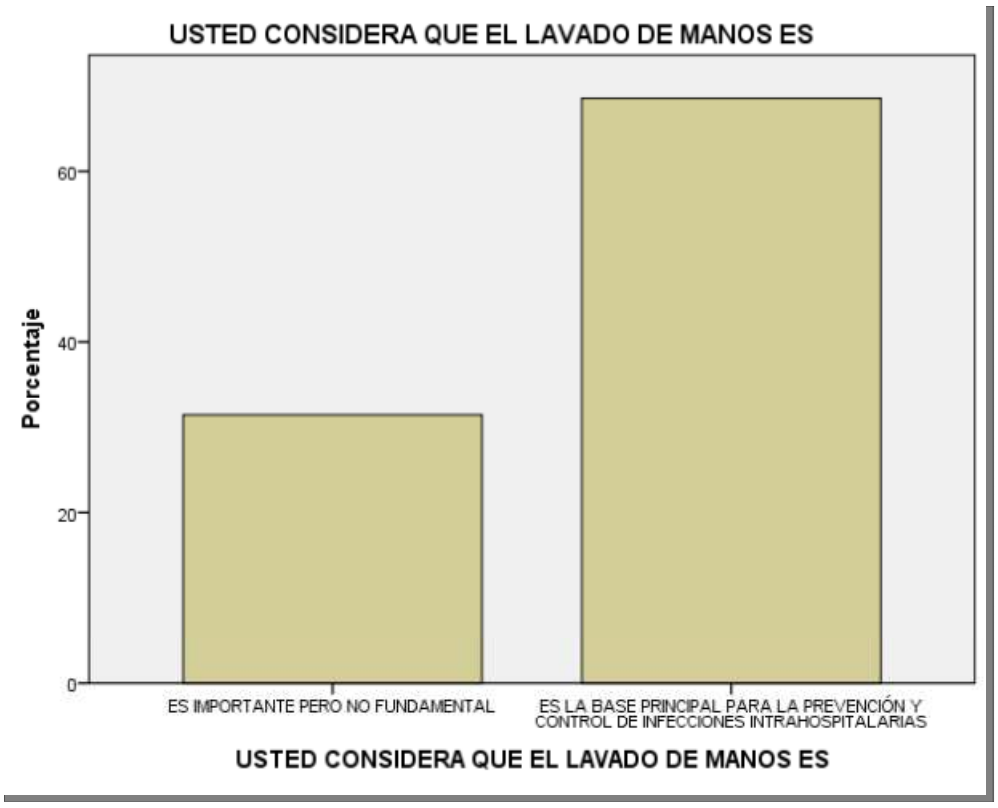


La razón por la que el personal no se lava las manos antes y después de manipular al paciente fue porque hay poco personal/ sobrecarga de trabajo 23,6%, el tiempo es insuficiente 15,7%, las unidades de lavado de manos están localizadas en sitios inadecuados ó no hay 10%, falta jabón, falta papel toalla y no creo que sea necesario cuando solo toco la piel intacta del paciente 9,3%, los agentes utilizados para el lavado de manos me causan irritación y resequedad 7.9%, el paciente debe priorizarse 6,4%, no creo necesario lavarme cuando vengo de mi casa 5,7%, no creo en la efectividad del alcohol spray y no siento la necesidad cuando tengo mis manos visiblemente limpias 1,4%

6.4.9. Importancia del lavado de manos

La mayoría de encuestados consideraron que el lavado de manos es la base principal para la prevención y control de las infecciones intrahospitalarias (68,6%) y que Es importante, pero no fundamental (31,4%). (Gráfico 41)

Gráfico 41:



Los encuestados consideraron que el lavado de manos es la base principal para la prevención y control de las infecciones intrahospitalarias en un 68,6% y que es importante, pero no fundamental un 31,4%.

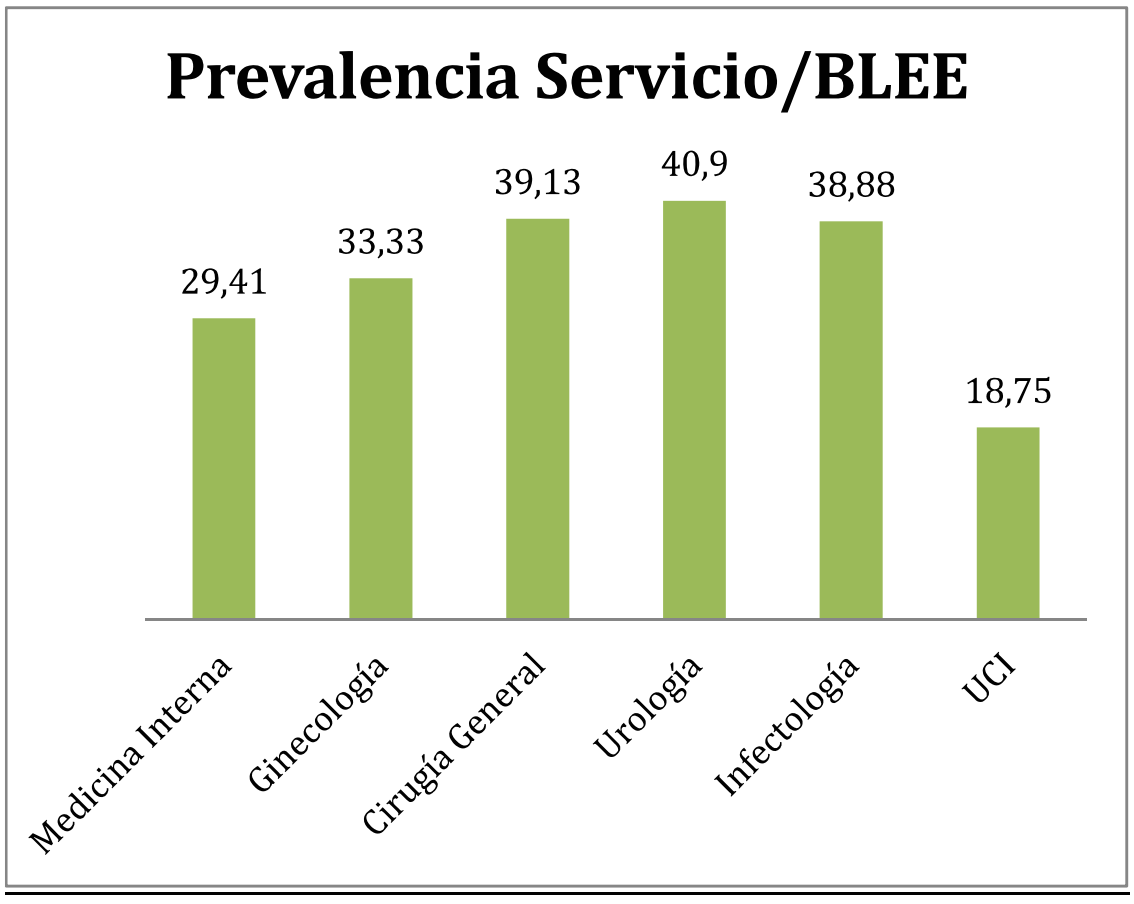
6.5. Estudio analítico de pacientes

6.5.1. Comparación de prevalencia de E. coli BLEE por servicio de hospitalización:

La prevalencia de E. coli BLEE por servicio fue de 29,41% en Medicina Interna, de 33,33% en Ginecología, de 39,13% en Cirugía General, de 40,9%

en Urología, de 38,88% en Infectología y de 18,75% en UCI, sin embargo no encontramos diferencias significativas (p=0,0641) entre los servicios estudiados. (Gráfico 42)

Gráfico 42:



La prevalencia en fue de 40,9% Urología, 39,23 Cirugía General, 38,88% Infectología, 33,33% Ginecología, 29,41% Medicina Interna y del 18,75% UCI.

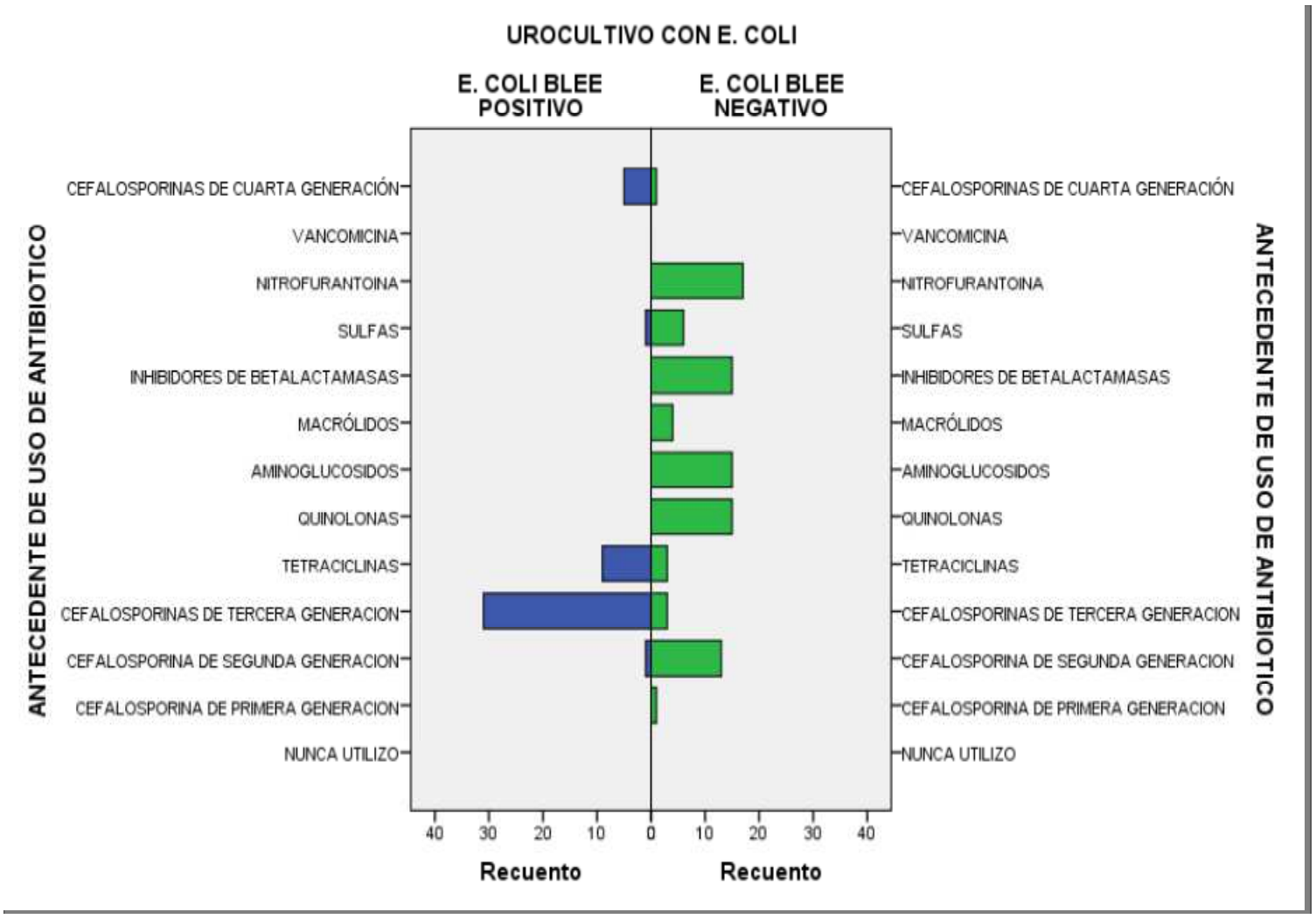
6.5.2. Estudio de asociación razón de momios de prevalencia

6.5.2.1. Relación entre el antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro y la presencia de Escherichia coli productora de BLEE

El riesgo de prevalencia (p<0,05) de desarrollar una infección urinaria por E.

coli productora de BLEE fue de 31,78 (IC95%: 4,2-240,5) veces mayor en pacientes con antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro respecto a los que no tuvieron este antecedente. (Gráfico 43)

Gráfico 43:



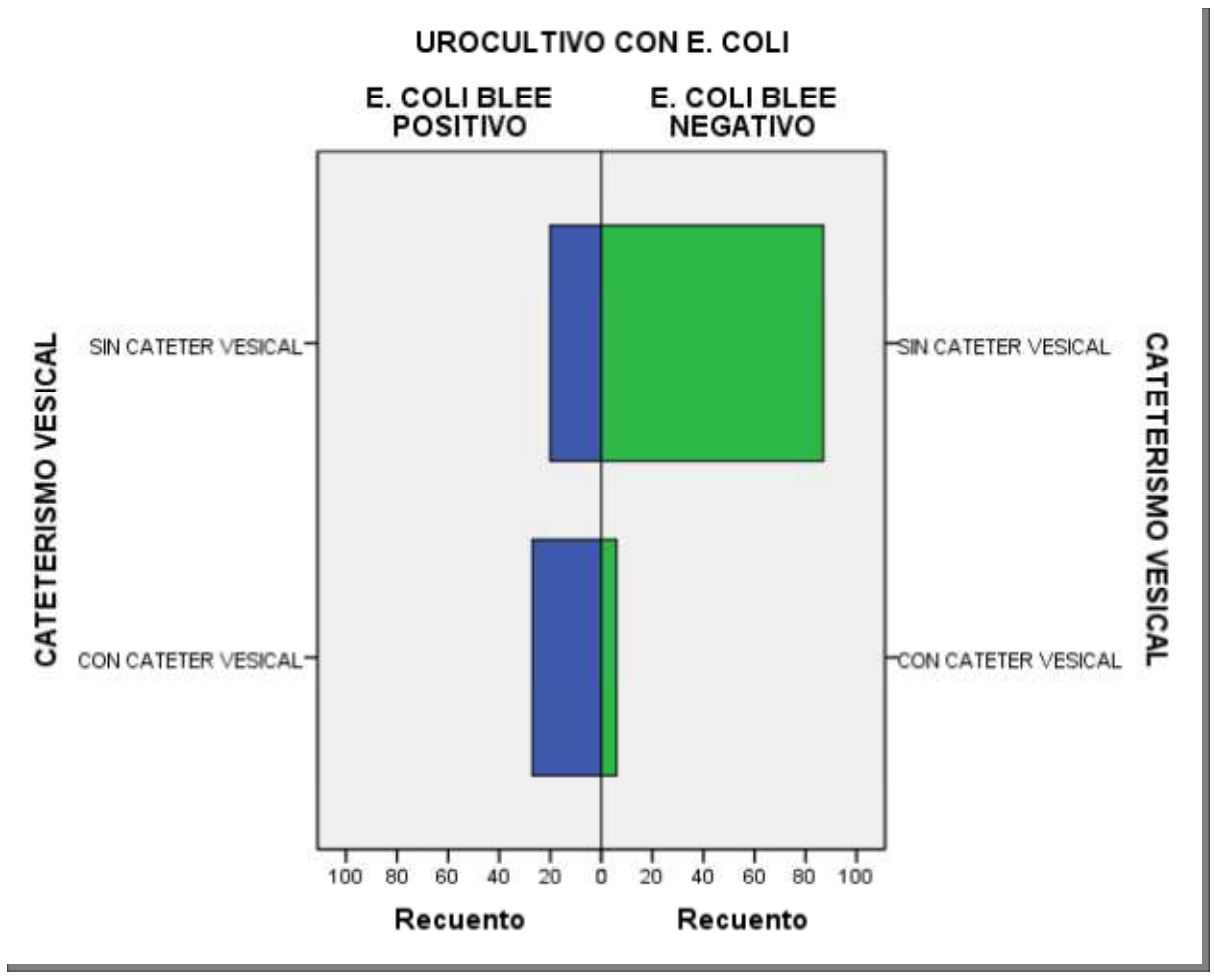
Se evidencio que si existe una relación entre el antecedente del uso de antibióticos de amplio espectro sobre todo Cefalosporinas de tercera generación, Tetraciclinas y Cefalosporinas de cuarta generación con la predisposición de desarrollar Escherichia coli productora de BLEE

6.5.2.2. Relación entre cateterismo vesical y Escherichia coli productora de BLEE

El riesgo de prevalencia ($p<0,05$) de desarrollar una infección urinaria por E.

coli productora de BLEE fue de 19,57 (IC95%: 7,13-53,7) veces mayor en pacientes con antecedente de cateterismo vesical respecto a los que no tuvieron este antecedente. (Gráfico 44)

Gráfico 44:



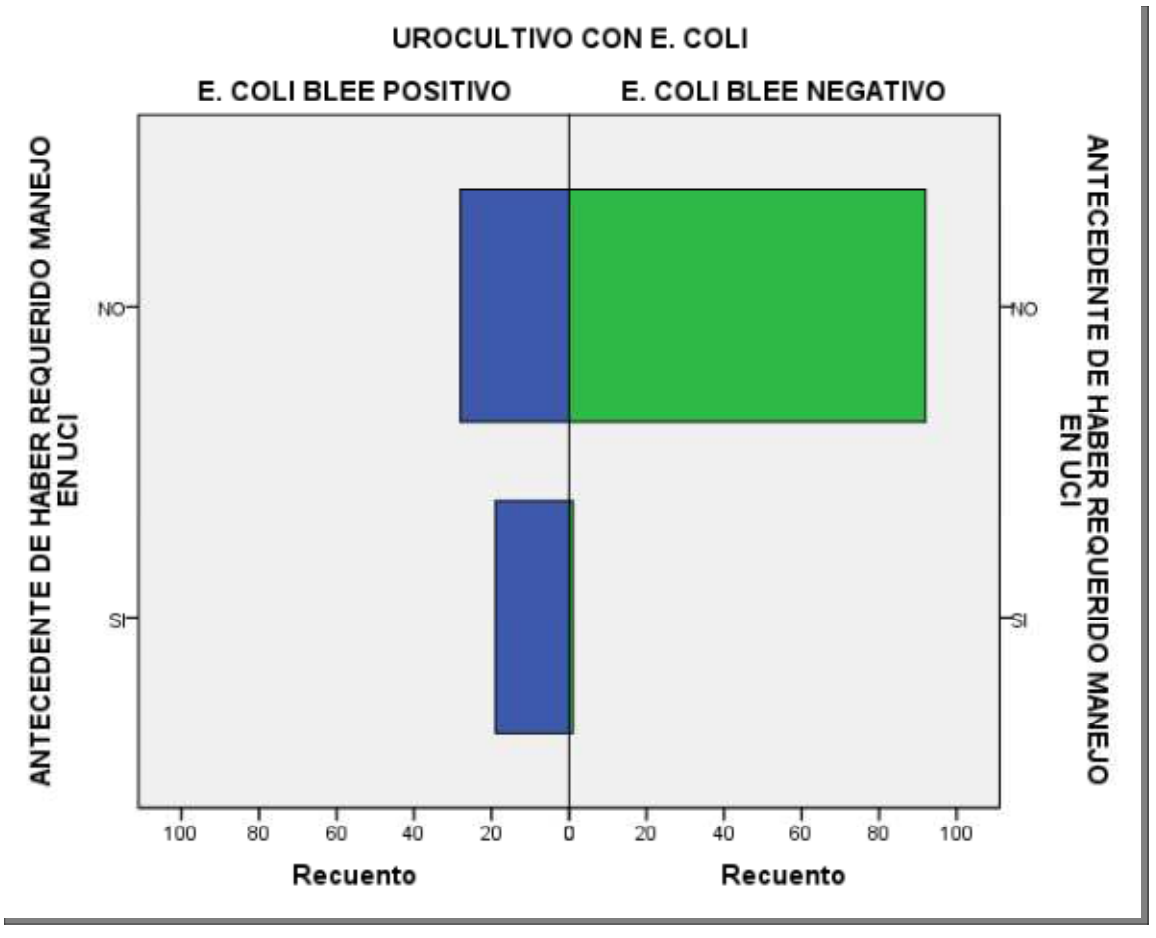
El riesgo de prevalencia de desarrollar una infección por Escherichia coli productora de BLEE es mayor en pacientes que tenían como antecedente procedimientos invasivos como cateterismo vesical

6.5.2.3. Relación entre el antecedente de haber requerido manejo en UCI y la presencia de Escherichia coli productora de BLEE

El riesgo de prevalencia ($p<0,05$) de desarrollar una infección urinaria por E.

coli productora de BLEE fue de 62,42 (IC95%: 7,99-487,3) veces mayor en pacientes con antecedente de haber requerido una unidad de cuidados intensivos respecto a los que no tuvieron este antecedente. (Gráfico 45)

Gráfico 45:



Existió una mayor relación para desarrollar Escherichia coli productora de BLEE en pacientes quienes hayan tenido antecedentes de haber sido manejados en UCI probablemente por el uso de antibióticos de mayor espectro.

No se encontró asociación significativa (p>0,05) con las siguientes variables: edad, género y servicio al que pertenece el paciente.

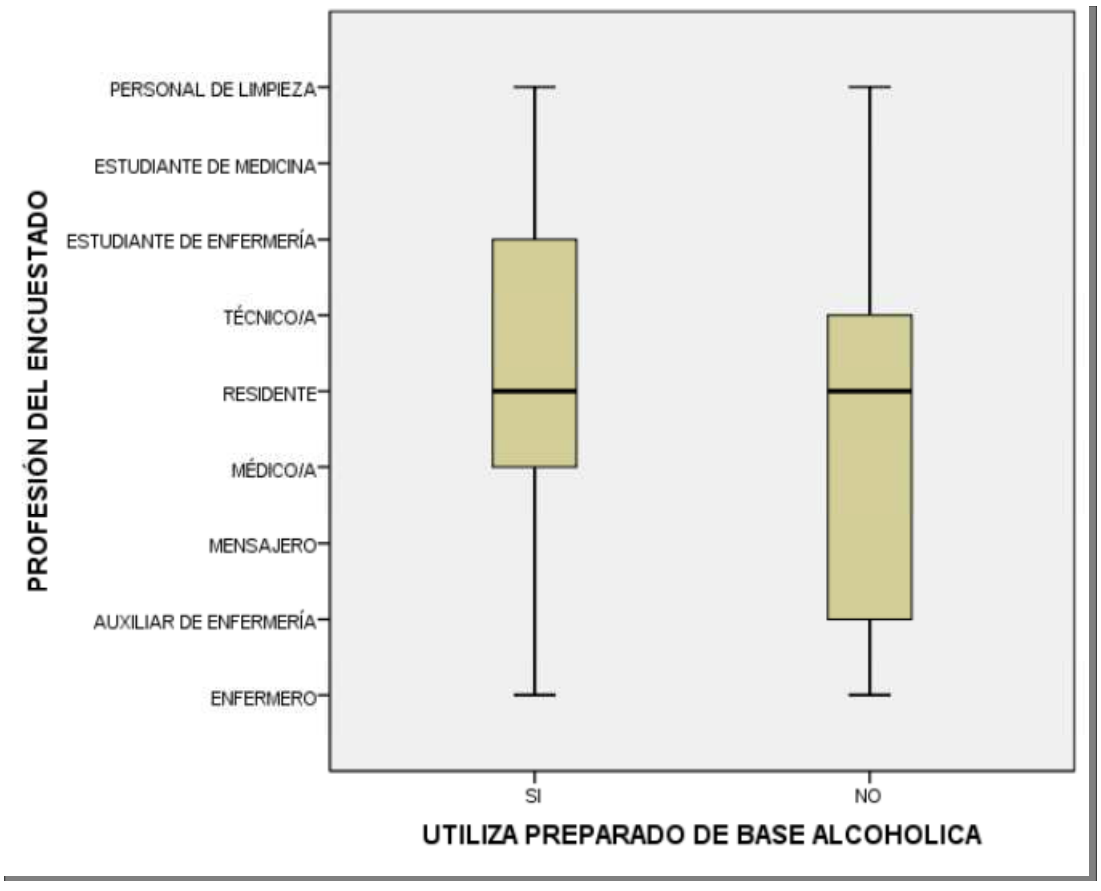
6.6. Estudio analítico de comparación entre los profesionales de la salud encuestados

Se encontró diferencia significativas (p=0,008) del médico residente respecto

al resto de profesionales en cuanto al uso de preparado de base alcohólica.

(Gráfico 46)

Gráfico 46:



La mayor parte de encuestados que utilizan un preparado de base alcohólica es el residente seguido de médico, estudiante de enfermería y técnico con poca frecuencia el resto de profesionales. No utiliza un preparado de base alcohólica el residente seguido del médico, técnico, mensajero, auxiliar de enfermería y con poca frecuencia el resto de profesionales.

De los resultados de las encuestas no se encontró diferencias significativas (p>0,05) con las siguientes variables: servicio, género y profesión del encuestado, uso de base alcohólica para la higiene de las manos, conocimiento acerca de la transmisión de microorganismos, conocimiento

acerca de la importancia del lavado de manos, bioseguridad uso de guantes, causas para no lavarse las manos y la importancia del lavado de manos.

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

La infección de vías urinarias (IVU) se define como la existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas, en sectores normalmente estériles del aparato urinario, con respuesta inflamatoria. (12) El tracto urinario es estéril, salvo el sector distal de la uretra, que se encuentra colonizado por bacterias procedentes de piel y perineo adyacentes. El agente más frecuente es Escherichia coli. (22)

La resistencia bacteriana se define como la capacidad de un microorganismo para crecer en presencia de un antimicrobiano a dosis terapéuticas. (74) La aparición de bacterias productoras de Beta-lactamasas de espectro extendido ha constituido uno de los principales problemas de resistencia a los antimicrobianos durante las últimas décadas. (80)

Estas infecciones producidas sobre todo por Enterobacterias son un problema mundial que incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes hospitalizados, así como la estancia hospitalaria y los costos globales; igualmente nos obligan a manejar terapéuticas más tóxicas, costosas y de amplio espectro antibacteriano. (82)

Las infecciones por microorganismos productores de BLEE son en su mayoría de origen nosocomial pero se ha observado su aparición en la comunidad. (10-122)

Las Beta-lactamasas son enzimas producidas con frecuencia en Enterobacterias que representan un grupo heterogéneo de enzimas con gran relevancia en el aspecto clínico, terapéutico y epidemiológico. (98-99)

Es de vital importancia que se logre la identificación de bacterias que, con mayor frecuencia, son productoras de Beta-lactamasas de espectro extendido como E. coli en los centros de salud y sobre todo en hospitales en donde los pacientes son más vulnerables. (120)

El presente trabajo buscó determinar la prevalencia y los factores asociados al desarrollo de Escherichia coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido en pacientes ingresados en el Hospital General de las Fuerzas Armadas, en el periodo comprendido desde Enero hasta Julio del 2012, ya que los pacientes hospitalizados tienen una mayor predisposición a generar bacterias resistentes y una mayor exposición a las mismas.

El Hospital de las Fuerzas Armadas HG1 es un hospital público que brinda atención a personal militar y particular, que cuenta con 1210 camas para

hospitalización, 15 camas en la UCI, 11 Camas en neonatología. Atiende mensualmente alrededor de 800 pacientes diarios en promedio en consulta externa, 20 camas para pacientes en emergencia, y un índice ocupacional de 89 % en hospitalización.

En nuestro estudio se incluyó pacientes hospitalizados, y al ser un diseño retrospectivo plantea dificultades al momento de considerar el conjunto total de pacientes, además de que fueron evaluados a través de historias clínicas con sus respectivos antecedentes y los resultados obtenidos en el laboratorio del hospital.

En esta investigación el grupo etario con mayor porcentaje de Escherichia coli productora de BLEE fue de 60 años con un promedio de 45 años. Esto se podría explicar ya que las personas de mayor edad presentan mayor número de comorbilidades, lo cual representa más días de hospitalización y mayor exposición a factores de riesgo como el uso de antibióticos de amplio espectro.

Además existió un predominio del género femenino con el 66.4%, respecto al masculino 33.4% probablemente debido a que las infecciones del tracto urinario son más frecuentes en las mujeres, con una frecuencia estimada de 0,5 a 0,7 infecciones por año debido principalmente a factores anatómicos.

Se ha reportado que las bacterias productoras de BLEE fueron más prevalentes en América Latina (45.4%), seguidos por la región Pacífica (24.6%), Estados Unidos (7,6%), Europa (22.6%) y Canadá (4.9%), lo que indica la importancia mundial de este problema. (77)

Epidemiológicamente en Ecuador se reporto una prevalencia de 27%. En un estudio realizado en el Hospital VozAndes Quito desde 1 enero del 2005 hasta el 31 de diciembre del 2009, se reportó una prevalencia de microorganismos productores de BLEE del 3%, de los microrganismos productores de BLEE el 33.8% fueron aislados en orina. El microrganismo mas frecuente aislado en orina fue E.coli productora de BLEE en el 89.5%.(153) Otros reportes generados en América Latina obtuvieron una prevalencia en Argentina del 5%, Brasil 12%, Chile 22%, Colombia 27%, Uruguay 7% y Venezuela 32%. (76-77)

En esta investigación se obtuvo una prevalencia global de Escherichia coli productora de BLEE en urocultivos de 33,57% lo que nos indica que existe un aumento en la producción de estas cepas en comparación con otros estudios y que como se ha concluido en varios de estos existe una gran variación de la prevalencia entre una región y otra por lo que no se ha podido establecer valores estables, sin embargo, la mayoría de estudios concuerdan en que la prevalencia de bacterias productoras de BLEE está en aumento en

todas las regiones. (80-81-91-92-93-94)

En el Ecuador tenemos una prevalencia muy elevada respecto a bacterias generadoras de Beta-lactamasas de espectro extendido, y deberíamos preguntarnos si en realidad estamos actuando de forma correcta frente a patologías que si no son resueltas adecuadamente acarrean complicaciones para nuestros pacientes.

Se han descrito múltiples factores asociados a la producción de infecciones por bacterias productoras de BLEE (118), por lo que en nuestra investigación incluimos como objetivo determinar si existen factores predisponentes para presentar urocultivos positivos para E. coli BLEE. Los factores de riesgo para adquirir una infección debida a una bacteria productora de una BLEE son similares a los relacionados con la adquisición de otras infecciones nosocomiales, son múltiples y difieren según los estudios. (120-121-122)

Uno de los principales factores considerados como predisponentes para la infección por bacterias productoras de BLEE es el uso excesivo de antimicrobianos, fundamentalmente Cefalosporinas de tercera generación, aunque también se ha implicado el uso de Aztreonam, Fluoroquinolonas, Aminoglucósidos, Cotrimazol y Metronidazol. (118) Los principales determinantes para la selección y la diseminación de cepas productoras de

BLEE son la duración y el espectro de la antibioticoterapia recibida previamente por los pacientes. (118-120)

Los resultados obtenidos en esta investigación reportaron que el antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro fue positivo en 72,1% y negativo 27,9%. De estos, los antibióticos más utilizados fueron en primer lugar las Cefalosporinas de tercera generación (24,3%), seguido de la Nitrofurantoína (12,1%), las Quinolonas, los Aminoglucósidos y los inhibidores de Beta-lactamasas fueron utilizados en el mismo porcentaje (10,7%), seguidos de las Cefalosporinas de segunda generación (10%), Tetraciclinas (8,6%), Sulfas (5%), Cefalosporinas de cuarta generación (4,3%), Macrólidos (2,9%) y por último Cefalosporinas de primera generación (0,7%). Además se evidenció que existe un mayor riesgo de prevalencia de desarrollar una infección urinaria por E. coli productora de BLEE en pacientes con antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro respecto a los que no tuvieron este antecedente.

Por lo tanto nuestros resultados concuerdan con otras investigaciones como el estudio llamando “Características clínicas y frecuencia de Beta-lactamasas de espectro extendido en aislamientos de Enterobacterias causantes de IVU de origen comunitario” realizado por Calbo y colaboradores, en el cual se encontró una asociación con Cefalosporinas de tercera generación y

generaciones de Beta-lactamasas de espectro extendido debido a la gran exposición a ellas, a mas de referir el uso previo de Cefuroxima como el único antibiótico fuertemente asociado a producción de Beta-lactamasas de espectro extendido por E. coli en infecciones adquiridas en la comunidad. (145)

El uso de Aminoglucósidos también se ha descrito como factor de riesgo como lo reporta el estudio de Duerink y colaboradores denominado “Factores asociados a la infección por Escherichia coli y Klebsiella spp. productoras de Beta-lactamasas de espectro extendido” plantea que el uso previo de antibióticos de amplio espectro es el más importante factor asociado a resistencia de Escherichia coli en infecciones intrahospitalarias como adquiridas en la comunidad, y coincidimos teniendo en cuenta nuestros resultados y evaluando los porcentajes. (146)

Los procedimientos invasivos como cateterización urinaria, arterial, catéter venoso central, tubo de gastrostomía o yeyunostomía, ventilación asistida, entre otros, son factores predisponentes para infección por una bacteria productora de BLEE que se presentan frecuentemente. (118)

En una unidad de cuidados intensivos, en donde la incidencia de infecciones producidas por Enterobacterias productoras de BLEE es endémica, se

estudiaron los factores de riesgo a través de cultivos semanales de diversos sitios en todos los pacientes. Los factores de riesgo independientes que se encontraron en este estudio incluyeron cateterización urinaria y arterial. (120)

El estudio realizado por Rodríguez Baño y colaboradores refiere al uso de sonda urinaria y la administración previa de antibióticos como Cefalosporinas de tercera generación son causa de infección de Escherichia coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido. (121)

Respecto al uso de cateterismo vesical encontramos que un 23,6% de los pacientes con Escherichia coli productora de BLEE habían tenido como antecedente en uso de sonda vesical y que además estos pacientes tuvieron un mayor riesgo de prevalencia de presentar ITU por E. coli BLEE. Es probable que este factor predispone para la infección por E. coli productora de BLEE ya que al ser un método invasivo debe ser estrictamente manejado con las medidas asépticas adecuadas, de lo contrario, “ayuda” a que las bacterias colonicen con mayor facilidad en tracto urinario estéril.

Se ha reportado que otro de los principales factores de riesgo para adquirir una infección por una bacteria productora de BLEE es el antecedente de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos como se evidencia en varias investigaciones como se demuestra en un estudio de bacteremias

provocadas por K. pneumoniae y E. coli resistentes a Ceftazidima, en el que se encontró que éstas afectaban más frecuentemente a pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos. (120)

Además este factor se encuentra íntimamente relacionado con varios factores desencadenantes, ya que los pacientes que se encuentran hospitalizados en UCI son pacientes que por lo general tienen varias enfermedades de base debilitantes, son pacientes de mayor edad y están expuestos a procedimientos invasivos, antibióticos de amplio espectro y permanencia prolongada como lo demuestran Ortega y colaboradores quienes concuerdan que la duración de la hospitalización en una sala o en una Unidad de Cuidados Intensivos es uno de los principales factores de riesgo, ya que esta permanencia prolongada se relaciona con una enfermedad de base severa, más procedimientos invasivos y mayor tiempo con múltiples antibióticos. (118)

Es por esto que en nuestra investigación se determinó además la prevalencia de Escherichia coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido en cada servicio de hospitalización de nuestros pacientes, obteniendose como resultados la mayor prevalencia en el servicio de Urología del 40,9%, seguido del 39,23% en Cirugía General, 38,88% en Infectología, 33,33% en Ginecología, 29,41% en Medicina Interna y del 18,75% en UCI, sin embargo,

no encontramos diferencias significativas entre los servicios estudiados.

Por lo tanto no se demostró que exista mayor prevalencia en el servicio de UCI como coinciden los estudios citados anteriormente (118) (120), probablemente esto se deba al porcentaje de pacientes que se seleccionó por cada servicio, ya que el servicio al cual fueron ingresados la mayoría de pacientes fue a Medicina interna (24,3%), seguido de Ginecología (19,3%), Cirugía general (16,4%), Urología (15,7%), Infectología (12,9%) y UCI (11,4%).

Sí logramos demostrar que existe un mayor riesgo de prevalencia de desarrollar una infección urinaria por E. coli productora de BLEE en pacientes con antecedente de haber requerido una Unidad de Cuidados Intensivos.

La evidencia actual sugiere que el transporte transitorio de estas cepas productoras de BLEE por medio de las manos del personal de salud es uno de los medios más importantes de transferencia de un paciente a otro como se reporta en un estudio en el que la cepas aisladas genotípicamente en los pacientes infectados con BLEE fueron idénticas a las cepas de las manos del personal de salud. También se demostró que estas bacterias se pueden eliminar por medio de lavado de manos con Clorhexidina o preparados de

base alcohólica. (123)

Por esta razón en nuestra investigación incluimos una encuesta que se realizó a todo personal de salud de los servicios a los que pertenecieron los pacientes para evaluar el conocimiento acerca del lavado de manos, ya que nuestro objetivo fue determinar si existen diferencias entre los profesionales con respecto al lavado de manos y al uso de preparados de base alcohólica.

Se obtuvo diferencias significativas del médico residente respecto al resto de profesionales en cuanto al uso de preparado de base alcohólica, obteniéndose que los médicos residentes son los que más utilizan un preparado de base alcohólica seguido del médico, estudiante de enfermería y técnico y con poca frecuencia lo utilizan el resto de profesionales.

Respeto a la higiene de manos, el estudio comparativo del lavado higiénico y el uso de soluciones alcohólicas realizado por Aroca Palencia y colaboradores coincidimos en que existe un mayor uso de base alcohólica frente al lavado de manos por parte de médicos tratantes y residentes, y que esto ha generado una disminución del recuento bacteriano en los cultivos tomados de los mismos. (149) Por otro lado, en la investigación realizada por Peña-Rodríguez y colaboradores menciona que la práctica del lavado de

manos en los servicios es bajo y se asocia a cultivos de las manos altamente positivos con gérmenes patógenos. (150)

En el estudio de Ruiz-Delgado y Zabalza respeto a la eficacia del lavado de manos con solución de base alcohólica versus el lavado de manos estándar con jabón antiséptico, determinaron que tras la higiene de las manos la reducción en el recuento bacteriológico fue más elevada en el grupo del frotado con alcohol, respeto al lavado de manos con jabón antiséptico (151), lo cual concuerda con el resultado obtenido en nuestra investigación a favor de los médicos residentes acerca del uso de preparados de base alcohólica.

La revista Lancet publicó un estudio denominado “Effectiveness of a hospital wide programme to improve compliance with hand hygiene” el cual dio varias recomendaciones para evitar la transmisión de infecciones como: evitar las lesiones cutáneas, uñas postizas y joyas, lo cual es válido también para evitar infecciones producidas por bacterias productoras de BLEE como E. coli, ya que los factores de riesgo son similares a las demás patologías infecciosas. (152)

El profesionales de la salud deben tener total conocimiento y estar adecuadamente instruidos sobre las diversas formas de probable contaminación entre pacientes y personal médico para que se tomen las

medidas necesarias en los hospitales y centros de salud y de esta manera evitar la transmisión de bacterias productoras de Beta-lactamasas de espectro extendido por medio de las manos de los mismos, ya que esta es considerada un factor predisponente. (150)

Nuestra hipótesis fue que el incremento de la prevalencia de Escherichia Coli productora de Betalactamasas de espectro extendido en infección de vías urinarias tiene asociación con factores de exposición, y definitivamente los confirmamos, y estos factores de riesgo son el uso de antibióticos de amplio espectro, especialmente el uso de Cefalosporinas de tercera y cuarta generación, respecto a este mecanismo de resistencia se produce porque en presencia de antibiótico, las transpeptidasas hidrolizan el enlace amida del anillo Beta-lactámico y se forma un éster estable entre el compuesto hidrolizado y un grupo hidroxilo de la serina del sitio activo de la enzima. Con ello se inhibe la transpeptidación, se desestabiliza la pared celular y finalmente se produce la lisis bacteriana mediada por autolisinas (esto frente a una bacteria que no posee resistencia frente a antibióticos). (10) Cuando ya existe la producción de Beta-lactamasas, esta se transmite genéticamente unas a otras a través de plásmidos. La transmisión plasmídica tiene la capacidad para hidrolizar Cefalosporinas de tercera y cuarta generación, por lo tanto un mal uso de antibióticos de amplio espectro contribuye a que se

desarrolle Escherichia coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido. (10-11)

Otro factor de riesgo que encontramos fue el uso de cateterismo vesical, ya que, si el paciente se encuentra en un medio contaminado por Escherichia coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendió, al utilizar un método invasivo sin un manejo estricto de las medidas asépticas adecuadas, se favorecerá la colonización del tracto urinario estéril por este tipo de bacterias. (11-12-13)

Demostramos también que el antecedente de haber requerido manejo en una Unidad de Cuidados Intensivos fue factor predisponente para generar Escherichia coli productora de Betalactamasas de espectro extendido, ya que en esta unidad se manejan varios procedimientos invasivos, además existe mayor frecuencia en el uso de antibióticos de amplio espectro y a menudo también porque son usados múltiples antibióticos por prolongados períodos de tiempo (estancias prolongadas) para tratar infecciones altamente agresivas que contribuyen a la generación de Beta-lactamasas de amplio espectro como ya lo mencionamos anteriormente y adicionalmente en esta área de los hospitales hay mayor número de pacientes con patologías infecciosas por lo que aumenta la probabilidad de contaminar a otros pacientes. (2)

Las limitaciones de nuestra investigación se presentaron al momento de analizar los posibles factores desencadenantes para presentar IVU con Escherichia coli productora de BLEE, ya que fue necesario recurrir a las historias clínicas de los pacientes en las que probablemente los datos previamente recolectados no fueron completamente correctos por olvido del paciente, dándose a lugar un sesgo de memoria (recall biass). Además, al momento de realizar las encuestas al personal de salud, no se logró un seguimiento estricto del personal médico ni se realizó la encuesta estrictamente al personal encargado de cada paciente, y por tanto no se pudo comprobar que el lavado de manos inadecuado es factor predisponente en este estudio probablemente por un sesgo de procedimientos. (147)

Adicionalmente debemos mencionar que según el CDC se recomienda el aislamiento de pacientes con cepas productoras de Beta-lactamasas de espectro extendido, en este caso se debería tomar en cuenta ya que los pacientes que presentaron cepas de Escherichia coli productora de BLEE se encontraban en las mismas salas que pacientes que no lo presentaban. Es imperativo tomar en cuenta esta sugerencia para el bienestar de los pacientes y por supuesto del personal de salud. (148)

La experiencia clínica documentada indica que las opciones terapéuticas para Escherichia coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido

se limitan a Carbapenemes y Amikacina, por lo tanto es imperativo que hagamos algo en contra de la mala prescripción antibiótica y del abuso de los mismos para evitar que la prevalencia de E. coli productora de BLEE siga aumentando. (10) Por consiguiente, un mejor manejo y adecuado tratamiento de los pacientes dependerá de un correcto aislamiento de las Escherichia coli productoras de Beta-lactamasas de espectro extendido y de el pleno conocimiento de esta bacteria.

CAPÍTULO VIII

RECOMENDACIONES

Dentro de los cambios y mutaciones que se han presentado a lo largo de los años en la Escherichia coli y la producción de BLEE, debemos considerar que:

8.1. En los laboratorios de microbiología se debería investigar y estudiar la presencia de Escherichia coli productora de BLEE, independientemente del cuadro clínico del paciente, del tratamiento al que haya sido sometido o a los procesos diagnósticos que hayan sido necesarios para determinar el origen de la infección, así como también de otras bacterias que son frecuentemente productoras de BLEE.

8.2. Instruir al personal sanitario para que tengan los suficientes conocimientos para identificar y combatir efectivamente una infección causada por bacterias productoras de BLEE.

8.3. Lograr que en cada centro de salud exista un área que investigue adecuadamente una bacteria productora de BLEE, esto a más de disminuir costos generaría bienestar en salud de todos y cada uno de nuestros pacientes.

8.4. Como personal de salud actualizarnos sobre los tratamientos que debemos utilizar frente a una infección de vías urinarias, teniendo en cuenta que un tratamiento efectivo y eficaz, seria el mas adecuado para la salud de los pacientes.

8.5. Evitar el uso de Cefalosporinas de tercera generación, sabiendo que son uno de los principales generadores de Beta-lactamasas de espectro extendido, y sustituyéndolas por medicamentos que no condicionen este aparecimiento.

8.6. Instruir al personal de salud sobre un adecuado lavado de manos y seguimiento estricto de normas de bioseguridad para mejorar la atención a los pacientes y evitar la contaminación de los mismos con infecciones transmisibles a través de medios físicos.

8.7. Al saber que la Escherichia coli productora de BLEE es una bacteria multiresistente, consideramos de suma importancia que los pacientes que se encuentren con este tipo de infecciones sean aislados para poder evitar que estas bacterias se diseminen.

8.8. Evitar los procedimientos diagnosticos invasivos a menos que sean absolutamente necesario, porque ayudan a que bacterias multiresistentes colonicen tractos y vías que normalmente deben ser esteriles.

8.9. Al tratar una bacteria como es Escherichia coli productora de BLEE, las opciones terapéuticas son muy limitadas, y esta en

nosotros como personal de salud, estar capacitados y tomar conciencia de la importancia de un manejo efectivo de estos microorganismos

CAPITULO IX

CONCLUSIONES

La prevalencia global de Escherichia Coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido en infección de vías urinarias fue de 33.6%.

Los factores de exposición en el Hospital de las Fuerzas Armadas Nº1 que incrementan la prevalencia de Escherichia coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido fueron: el uso de antibióticos de amplio espectro como Cefalosporinas de tercera y cuarta generación, el uso de cateterismo vesical principalmente y el antecedente de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

No se encontró diferencias significativas de prevalencia de Escherichia coli productora de Beta-lactamasas de espectro extendido entre los servicios estudiados.

No se determinó diferencias significativas respecto a la práctica de lavado de manos entre los profesionales.

Los médicos residentes son los que más utilizan un preparado de base alcohólica respecto al resto de profesionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vignoli R, Seija J. Principales mecanismos de resistencia antibiótica. Rev Principles and Practice of Infectious Diseases. 2007;352:380-91.
2. Del Río J. Producción bacteriana de Betalactamasas de espectro extendido en pacientes de la unidad de cuidados intensivos del hospital de caldas 2003. Rev Esp Infect 2003;56:20–51.
3. Ayala J. Genética molecular de la pared microbiana: Nuevos blancos susceptibles de inhibición. Rev Avances en Ingeniería Genética 1994;9:191-224.
4. Blanquera J, Sole-Viola J, Carvajal F, Lucenad A. Infecciones comunitarias que requieren ingreso en UCI en el Hospital Clínica Universitaria de Valencia. Rev Esp Infect 1999;17:434-6.
5. Muzachiodi H, Marisol I. Ferrero C, Susana M. Incidencia de Enterobacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido. Clin Infec Dis 2005;40:1317-24.
6. Bush K, Jacoby GA. Updated Functional Classification of β-Lactamases. Antimicrob Agents Chemoter 2010;54:969-76.

7. Cervero M, Quevedo S. Estrategia frente a los gérmenes gramnegativos y grampositivos multirresistentes. Rev Chil Infect 2006;44:999-1005.
8. Morales R. Ertapenem: Una nueva clase de carbapenem. Rev Chil Infect 2003;33:260–6.
9. Morales R. Terapia de bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido. Rev Chil Infect 2000;51:779-82.
10. García AM, García E. Bacteriemias por Escherichia coli productor de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. Rev Esp Quimioter 2011;24(2):57-66.
11. Howes DS, Henry SM. Urinary Tract Infection, Female. Acta Med Per 2006;23(1):41-9.
12. Latarjet M, Alfredo Ruiz A. Tracto urinario. En: Madrigal H, editor. Anatomia Humana. Madrid: Limusa; 1998. p. 1551-3.
13. Lin K, Fajardo K. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med 2008;12:65-71.

14. Echevarría J, Sarmiento E, Osores-Plenge F. Urinary tract infection and antibiotic treatment. Acta Med Per 2006;23(1):26-31.
15. Carballo E, Luaces C. Guía de práctica clínica de la infección urinaria. Rev Sociedad Española de Urgencias. 2004;12:21-30.
16. Vázquez A. Infección urinaria en el adulto. Rev Cubana Med 2005;34(2):111-22.
17. Andreu A. Practice parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. Pediatrics 1999;103:834-53.
18. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Johnson AM. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2010;231(1):541-60.
19. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Delaney KM. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis 2011;356:291-6.

20. Andreu A. Pathogenesis of urinary tract infections. Rev Sociedad Española de Urgencias 2009:51(3):302-10.
21. Guzmán AM, Valdivieso A. Infeccion Urinaria: Diagnostico y tratamiento. Boletín Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile 1997;26:150-5.
22. Ochoa C, Eiros JM, Pérez C, Inglada L. Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993;71(1):43-58.
23. Alvarez G, Cruz J, Garau A. Infeccion urinaria y embarazo: Diagnóstico y terapéutica. Revista de Posgrado de la Via Cátedra de Medicina 2006;155:20-3.
24. Ramón EJ. Infecciones Urinarias y factores Asociados. Rev. Madrid Med 1999;81:201-15.
25. Ribeiro M, Tomomasa Y, Domingos da Silva L. Genotypic characterization of virulence factors in Escherichia coli strains from patients with pneumonia. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo 2008;50(5):53-65.
26. Santo E, Macedo C, Marin JM. Virulence factors of uropathogenic Escherichia coli from a University Hospital in Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo 2006;48(4):125-34.

27. Oteoa J, Diestrab K. Extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli in Spain belong to a large variety of multilocus sequence typing types, including ST10 complex/A, ST23 complex/A and ST131/B2. International Journal of Antimicrobial Agents 2009;34(2):173-6.

28. Mehnert-Kay S. Diagnóstico y manejo de las infecciones de las vías urinarias no complicadas. Am Fam Phy 2005;72:451-6.

29. Ebell M. Point-of-Care Guides, Treating Adult Women with Suspected UTI. Am Fam Phy 2006;73(2):293-7.

30. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. Am Fam Phy 1999;80(1):131-6.

31. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. Clin Infec Dis 2004;43(2):75-83.

32. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, Saint S, Schaeffer AJ, Tambayh PA, Tenke P, Nicolle LE. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. Clin Inf Dis 2010;50(5):625-63.

33. De Lira MA, Flores A, Fragoso LE, Oliva B. Infecciones del tracto urinario asociado a catéter vesical. Rev Enfermedades Infecciosas y Microbiología 2013;33(1):24-41.

34. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self reported incidence and associated costs. Ann Epidemiol 2000;10:509-15.

35. Villarreal VH. Guía de manejo de infección de vias urinarias. Enfermedades Infecciosas y Microbiología 2010;2(1):43-55.

36. Muhn S, Rotela A. Protocolo para el manejo ambulatorio de la Infección urinaria en adultos. Rev Col Infect 2009;12(2):68-75.

37. Díaz AE. De la bacteriuria asintomática a la infección de vías urinarias:¿Tratarla o no hacerlo?. Rev Universidad Médica de Bogotá 2008;49(2):206-220.

38. Romero F, Barrio A. Punción suprapúbica y sondaje vesical. An Pediatr Contin 2003;1(2):97-100.

39. De la Cruz J. Infección del riñón y de las vías urinarias. En: Gordillo G, Exeni RA, de la Cruz J, editores. Nefrología pediátrica. Madrid: Elsevier Science; 2003. p. 329-56.

40. Stanier, Roger Y, Ingraham, John L. The microbial world a microbe. En: Wheelis ML, Frederick C, editores. Microbiologia. Barcelona: Reverté; 1992. p. 14-15.

41. García P, Paredes F, Fernández del Barrio MT. Consideraciones generales sobre el análisis microbiológico. En: Tardío R, editores. Microbiología clínica practica. Cádiz: Repeto; 2005. p. 21-24.

42. Granados R, Villaverde M. Bacteriología, características y clasificación bacteriana. En: Salazar S, Hill N, editores. Microbiología. Madrid: Paraninfo; 2003. p. 54-62.
43. Tortora GJ, Funke BR, Case CL. (2007). Morfología de las bacterias. En: Madrigal H, editores. Introducción a la microbiología. Buenos Aires: Editorial medica Panamericana; 2007. p. 56-58.
44. Betancor L, Gadea P, Flores K. Genética bacteriana. Rev Universitaria Virgen de Macarena 2010;25(1):32-36.
45. De la Rosa M, Prieto J. Conceptos y aplicaiones de microbiología. En: Exeni RA, de la Cruz J, editores. Microbiología en Ciencias de la Salud. Madrid: Elsevier; 2006. p. 33-35.
46. Romero R. Estructura de las bacterias. En: Romero R, editores. Microbiología y Parasitología Humana. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 32-35.
47. Patrick R. Murray, Ph.D., Ken S. Rosenthal, Ph.D., Michael A. Pfaller. Metabolismo y creciemiento de las bacterias. En: Patrick R. Murray, Ph.D., Ken S. Rosenthal, Ph.D., Michael A. Pfaller, editores. Microbiología Médica. España: Elsevier Mosby; 2006. p. 25-34.

48. Asca A, Aldea K. Bases de Microbiología clínica. Acta Med Per 2010;33(1):68-77.

49. Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. En: Barrat T, Avner E, Harmon W, editors. Pediatric Nephrology. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 835-50.

50. Patrick R. Murray, Ph.D., Ken S. Rosenthal, Ph.D., Michael A. Pfaller. Genética bacteriana. En: Patrick R. Murray, Ph.D., Ken S. Rosenthal, Ph.D., Michael A. Pfaller, editores. Microbiología Médica. España: Elsevier Mosby; 2006. p. 35-46.

51. Patrick R. Murray, Ph.D., Ken S. Rosenthal, Ph.D., Michael A. Pfaller. Clasificación, estructura y replicación. En: Patrick R. Murray, Ph.D., Ken S. Rosenthal, Ph.D., Michael A. Pfaller, editores. Microbiología Médica. España: Mosby; 2006. p. 47-66.

52. Andreu A, Alós JI, Gobernado M. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: a nationwide surveillance study. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;23(1):4-9.

53. Roberts WB. Procedures. Urinary bladder catheterization. En: Siberry GK, Iannone R, editors. The Harriet Lane Handbook. The Johns Hopkins Hospital. USA: Mosby; 2000. p. 62-3.

54. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2005;56:20–51.

55. Lopez E, Soy D, Miana M, Ribas J. Algunas reflexiones acerca de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;24:445–52.
56. Suarez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009;27:116–129.
57. Torres C. García Sánchez JE, Fresnadillo Martínez MJ, Arce Arce JJ, García Sánchez E. Antibióticos betalactámicos. En: García Sánchez JE, López R, Prieto J, editores. Antimicrobianos en Medicina. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 213-49.
58. Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. Clin Infect Dis 1998;27:10-22.
59. Odenholt I. Pharmacodynamic effects of subinhibitory antibiotic concentrations. Int J Antimicrob Agents 2001;17:1-8.
60. Garcia JE, Fresnadillo MJ, Arce JJ. Antibioticos betalactamicos. En: PrietoJ, editores. Antimicrobianos en Medicina. Barcelona: ProusScience; 1999. p.213-49.
61. Wilke MS, Lovering AL, Strynadka NC. Beta-lactam antibiotic resistance: A current structural perspective. Curr Opin Microbiol 2005;8:525-33.
62. Livermore DM. Defining an extended-spectrum beta-lactamase. Clin Microbiol Infect 2008;14(1):3-10.

63. Lee NL, Yuen KY, Kumana CR. Beta-lactam antibiotic and beta-lactamase inhibitor combinations. JAMA 2001;285:386-8.

64. Ausina V, Moreno G. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas. En: Ausina V, Moreno G, editores. Microbiología Clínica. Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana; 2006. p. 69-73.

65. Rubio C, Gil J, Gómez-Lus R. Significado clínico de las resistencias bacterianas. En: Rubio C, Gomez-Lus R, editores. Enfoque clínico de los Grandes Síndromes Infecciosos. Madrid: Ergón; 2006. p.27-36.

66. Bush K. Characterization of K. pneumonia betalactamase-producing bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:259–63.

67. Jacoby GA, Muñoz-Price LS. The new β-Lactamases. N Engl J Med 2005;352: 380-91.

68. Tumbarello M, Sali M, Trecarichi EM, Leone F, Rossi M, Fiori F. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-betalactamase-producing Escherichia coli: risk factors for inadequate initial antimicrobial therapy. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3244–52.

69. Martínez-Martínez L, Calvo J. The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria: current situation. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;15(2)2:25-31.

70. Lavilla S, González-López JJ, Miró E, Domínguez A, Llagostera M, Bartolomé RM. Dissemination of extended-spectrum K. pneumonia betalactamase-producing bacteria: the food-borne outbreak lesson. J Antimicrob Chemother 2008;61:1244-51.

71. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum ß-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the American and the Western Pacific Region. Clin Infect Dis 2001;32(2):94-103.

72. Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L. Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productores de ß-lactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIHBLEE 2000). Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21:77-82.

73. Martínez-Martínez L, Calvo J. The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria: current situation. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010;40(2):25-31.

74. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Muniain MA, Perea EJ, Pascual A. Epidemiology end clinical

features of infections caused by extended.spectrum ß-lactamase-producing Escherichia coli in non hospitalized patients. J Clin Microbiol 2004;42:1089-94.

75. Angel Díaz M, Ramón Hernández J, Martínez Martínez L, Rodríguez- Baño J, Pascual A. Extended-spectrum beta-lactamaseproducing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in Spanish hospitals: 2nd multicenter study (GEIH-BLEE pneumonia, 2006). Enferm Infecc Microbiol Clin 2009;27:503-10.

76. Gutmann L, Ferré B, Goldstein F, Rizk N, Pinto E, Acar J, Collatz E. SHV-5, a novel SHV-type beta-lactamase that hydrolyzes broadspectrum cephalosporins and monobactams. Antimicrob Agents Chemother 1989;33:951-6.

77. Casella J, Goldberg M. Incidence to strains producing extended spectrum β-lactamases in Argentina. Infection 1989;17:434-6.

78. Bauernfeind A, Casellas J, Goldberg M, Holley M, Jungwirth R, Mangold P, Pohnisch T, Schweighart S, Wilhelm R. A new plasmidic cefotaximase from patients infected with Salmonella typhimurium. Infection 1992;20:158-163.

79. Bonnet R, Sampaio J, Labia R, De Champs C, Sirot D, Chanal C,Sirot J. A novel CTX-M β-lactamase (CTX-M-8) in cefotaxime-

resistant Enterobacteriaceae isolated in Brazil. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1936-42.

80. Silva J, Aguilar C, Ayala G, Estrada M, Garza R, Lara L, Ledesma L. TLA-1, a new plasmid-mediated extended-spectrum β-lactamase from Escherichia coli. Antimicrob agents Chemother 2000; 44:997-1003.

81. Poirel L, Thomas I, Naas T, Karim A, Nordmann P. Biochemical sequence analyses of GES-1, a novel class A extended-spectrum. Antimicrob Agents Chemother 2001;56(3):144-57.

82. Villegas M, Correa A, Perez F, Zuluaga T, Radice M, Gutkind G, Casellas J, Ayala J, Lolans K, Quinn J. CTX-M-12 β-Lactamase in a Klebsiella pneumonia Clinical Isolate in Colombia. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:629-31.

83. Vignoli R, Cordeiro N, Garcýa V, Mota M, Betancor L, Power P, Chabalgoity J, Schelotto F, Gutkind G, Ayala J. New TEM-Derived Extended-Spectrum-β-Lactamase and Its Genomic Context in Plasmids from Salmonella enterica Serovar Derby Isolates from Uruguay. Antimicrob agent Chemother 2006;50:781-4.

84. Mendes C, Rossi A, Prado V, Zurita J, Robledo J, Guzman M, Colichon A, Sifuentes J, Pedreira W, Herrera M, Mejia-Villatoro C, Orantia R. Comparative evaluation of the susceptibility to the

antimicrobials of Escherichia coli, Klebsiella pneumonia, Salmonella and Shiguella isolates from clinical specimens in Latin-America. The resisnet Group. Antimicrob agent Chemother 1999;69:57-63.

85. Villegas M, Correa A, Perez F, Miranda M, Zuluaga T, Quinn J. Colombian Nosocomial Resistance Study Group. Prevalence and characterization of extended-spectrum beta-lactamases in Klebsiella pneumonia and Escherichia coli isolates from Colombian hospitals. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004;49:217-22.

86. Espinal P, Martínez P, Bustos A, Guijarra E, Marín A, Máttar S. Fenotipos de resistencia en cepas productoras de BLEE de origen nosocomial en dos Hospitales del Caribe Colombiano. Infection 2004;8:142-46.

87. Villegas MV. Epidemiology of nosocomial gram (-) bacteria in Colombia: an update. 3rd International Symposium on Antimicrobial Resistance. Clin Infect Dis 2004;42:114-22.

88. Davies J. Inactivation of Antibiotics and the Disemination of Resistance Genes. Science 1994:264:375-81.

89. Jenkins SG. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. New Horiz 1996:4:321-332.

90. Malden MC. Horizontal Genetic Exchange. Evolution and Spread of Antibiotic Resitance in Bacteria. CI DI 1998;71:812-20.

91. Jacoby G, Munoz S. The new β-lactamases. N Engl J Med 2005;352:380-91.

92. Bush K, Jacoby G, Medeiros A. A functional classification scheme for Beta-lactamases and its correlation with molecular structure. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1211-33.

93. Courvalin P. Transfer of antibiotic resistance genes between gram-positive and gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1447-51.

94. Dutour C, Marchandin H, Boyer M, Chanal C, Sirot D, Sirot J. CTX-M-1, CTX-M-3 and CTX-M-14 β-lactamases from Enterobacteriaceae Isolated in France. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:534-7.

95. Yan JJ, Wu SM, Tsai SH, Wu JJ, Su JJ. Prevalence of SHV-12 Among Clinical Isolates of Klebsiella pneumonia producing Extended-Spectrum β-lactamases and pneumonia cation of a Novel AmpC Enzyme (CMY-8) in Southern Taiwan. Antimicrob Agents Chemothr 2000;44:1438-42.

96. Ayala J. Genética molecular de la pared microbiana. Nuevos blancos susceptibles de inhibición. En: Vicente M, editor.

Avances en Ingeniería Genética: Series Nuevas Tendencias. Madrid: CSIC; 1994. p. 9191-224.

97. Thompson K, Sanders C. Detection of extended-spectrum β-lactamases in members of the family Enterobacteriaceae: Comparison of the double-disk and three-dimensional test. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1877-1882.

98. Pfaller M, Sagreti J. Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum-β-lactamasas. Clin Infect Dis 2006;42:153-163.

99. Cormican M, Marshall S, Jones R. Detection of extended-spectrum β- lactamase (ESBL)-producing strains by the Etest ESBL screen. J Clin Microbiol 1996;34:1880-4.

100. Jarlier V, Fournier N, Philippon A. Extended broad-spectrum β- lactamases conferring transferable resistance to newer β-lactam agents in Enterobacteriaceae: hospital prevalence and susceptibility patterns. Rev Infect Dis 1988;10:867-78.

101. Jacoby G, Munoz S. The new β-lactamases. N Engl J Med 2005;352:380-91

102. Bonnet R, Sampaio J, Labia R, De Champs C, Sirot D, Chanal C, Sirot J. A novel CTX-M β-lactamase (CTX-M-8) in

cefotaxime-resistant Enterobacteriaceae isolated in Brazil. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:1936-42.

103. Nuesch M, Hachler F. Detection of genes coding for extended-spectrum SHV β-lactamases in clinical isolates by a molecular genetic method, and comparison with the Etest. Eur J Clin 1996;15:398-402.

104. Arlet G, Brami G, Decrere D, Flippo A, Galtolot O, Lagrange PH, Philippon A. Molecular characterization by PCR-restriction fragment length polymorphism of TEM β-lactamases. FEMS Microbiol 1995;134:1498-1500.

105. M´Zali F, Gascoyne-Binzi D, Heritage J, Hawkey P. Detection of mutations conferring extended-spectrum β-lactamases using polymerase chain reaction single strand conformational polymorphism (PCRSSCP). J Antimicron Chemother 1996;37:797-802.

106. Kim J, Lee H. Rapid discriminatory detection of genes coding for SHV â-lactamases by ligase chain reaction. Antimicrob Agents Chemother 2000;44;1860-4.

107. Hammond D, Schooneveldt J, Nimmo G, Huygens F, Giffard P. blaSHV Genes in Klebsiella pneumonia: Different Allele Distributions Are Associated with Different Promoters

within Individual Isolates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2005; 49:256-63.

108. Bradford P. Automated thermal cycling is superior to traditional methods for nucleotide sequencing of blaSHV genes. Antimicrob Agents Chemother 1999;43: 2960-3.

109. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martínez A, Muñoz A. Analysis of 4.758 Escherichia coli bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistenat strain and their impact on the outcome. J Antimicrob Chemother 2009;63:568-74.

110. Ho PL, Chan WM, Tsang KW, Wong SS, Young K. Bacteremia caused by Escherichia coli producing Extended-spectrum ß-lactamases: a case control study of risk factors and outcomes. Scand J Infect Dis 2002;34:567-73.

111. Lucet JC, Chevret S, Decre D. Outbreak of multiply resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit: Epidemiology and risk factors for acquisition. Clin Infect Dis 1996;22:430-6.

112. Schiappa DA, Hayden MK, Matushek MG. Ceftazidime-Resistant Klebsiella pneumonia, and Escherichia coli bloodstream infection: A case-control and molecular epidemiologic investigation. J Infect Dis 1996;174:529-36.

113. Peña C, Pujol M, Ardanuy C. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to Klebsiella pneumonia producing extended-spectrum ß-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:53-8.

114. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP. Community infections caused by extended spectrum ß-lactamase-producing Escherichia coli. Arch Intern Med 2008;168:1897-902.

115. Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L. Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productores de ß-lactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (Proyecto GEIHBLEE 2000). Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21:77-82.

116. Du B, Long Y, Liu H, Chen D, Liu D, Xu Y. Extended-spectrum ßlactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumonia bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. Intensive Care Med 2002;28:1718–23.

117. Ramphal R, Ambrose PG. Extended-Spectrum ß-lactamases and clinical outcomes: current data. Clin Infect Dis 2006;42:164-72.

118. Oliver A. Enterobacterias productoras de b-Lactamasas plasmídicas de espectro extendido. Antimicrob Agents Chemother 2010;87:189-97.

119. Schwaber, M.J. Clinical and economic impact of bacteremia with extended- spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother, 2006. 50(4):1257-62.

120. Paterson DL. Antibiotic therapy for Klebsiella pneumonia bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis 2004;39(1):31-7.

121. Queenan AM. Effects of inoculum and beta-lactamase activity in AmpC- and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumonia clinical isolates tested by using NCCLS ESBL methodology. J Clin Microbiol 2004;42(1):269-75.

122. Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum investigation of eight broad-spectrum beta-lactam drugs: a 1997 surveillance trial in 102 medical centers in the United States. Cefepime Study Group. Diagn Microbiol Infect Dis 1998;30(3): 215-28.

123. Ambrose PG, Bhavnani SM, Jones RN. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of cefepime and

piperacillin-tazobactam against Escherichia coli and Klebsiella pneumonia strains producing extended-spectrum beta-lactamases: report from the ARREST program. Antimicrob Agents Chemother 2003;47(5):1643-6.

124. Zanetti, G. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. Antimicrob Agents Chemother 2003;47(11):3442-7.

125. Cortés JA. Extended-spectrum ß-lactamases in cancer care. Rev Colomb Cancerol 2006;10(3):183-96.

126. Sturenburg E, Mack D. Extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. J Infect 2003;47(4):273-95.

127. Hernandez JR. Nationwide study of Escherichia coli and Klebsiella pneumonia producing extended-spectrum beta-lactamases in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2005;49(5): 2122-5.

128. Fernández O. Tratamiento de las infecciones por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido: un nuevo reto terapéutico. Farm Hosp 2005;29:351-3.

129. Ho PL. Bacteremia caused by Escherichia coli producing extended-spectrum beta-lactamase: a case-control study of risk factors and outcomes. Scand J Infect Dis 2002;34(8):567-73.

130. Baquero F. Patterns of susceptibility to antibiotics of Enterobacteriaceae causing intra-abdominal infections in Spain: SMART 2003 study outcomes. Rev Esp Quimioterap 2006;19(1):51-9.

131. Curcio D. Tigecycline for treating bloodstream infections: a critical analysis of the available evidence. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;61(3):358-9.

132. Morosini M.I. Antibiotic coresistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and in vitro activity of tigecycline. Antimicrob Agents Chemother 2006;50(8):2695-9.

133. Souli M. In vitro activity of tigecycline against multiple-drug-resistant, including pan-resistant, gram-negative and gram-positive clinical isolates from Greek hospitals. Antimicrob Agents Chemother 2006;50(9):3166-9.

134. De Cueto M. In vitro activity of fosfomycin against extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumonia: comparison of susceptibility testing procedures. Antimicrob Agents Chemother 2006;50(1):368-70.

135. Pullukcu H. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli-related lower urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2007;29(1):62-5.

136. Falagas M.E. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. Clin Infect Dis 2008;46(7):1069-77.

137. Piroth L, Aubé H, Doise JM, Martin VM. Spread of extendedspectrum ß-lactamase-producing Klebsiella pneumoniae: Are ß-lactamase inhibitors of therapeutic value? Clin Infect Dis 1998;27:76-80.

138. Peña C, Pujol M, Ricart A. Risk factors for faecal carriage of Klebsiella pneumoniae producing extended spectrum ßlactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. J Hospital Infection 1997;35:9-16.

139. Morfín OR, Bonilla C, Esparza AS, Heredia CJ, Atilano DG, Rodríguez CJJ. Risk factors from extended spectrum beta-lactamases in Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, and E. coli. Antimicrob Agents Chemother 2009;51:877-84.

140. Peña C, Pujol M, Ardanuy C. Epidemiology and successful control of a large outbreak due to Klebsiella pneumoniae producing extended-spectrum ß-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:53-8.

141. Rice LB, Eckstein EC, DeVente J. Ceftazidime-resistant Klebsiella pneumoniae isolates recovered at the Cleveland Department of Veterans Affairs Medical Center. Clin Infect Dis 1996;23:118.

142. Fournier JL, Ramisse F, Jacolot AC. Assessment of two penicillins plus ß-lactamase inhibitors versus cefotaxime in treatment of murine Klebsiella pneumoniae infections. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:325-30.

143. Jacoby GA, Carreras I. Activities of beta-lactam antibiotics against Escherichia coli strains producing extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:858-62.

144. Calbo E, Romani V, Xercavins M, Gómez L, Garcia C, Quintana S, Vila J, Garau J. Risk factors for community-onset urinary tract infections due to Escherichia coli harbouring extended-spectrum b-lactamases. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2006;57:780-3.

145. Duerink O, Lestari, Hadi U, Nagelkerke N, Severin, Verbrugh H, Keuter M, Inge, Gyssens C, Van den Broek P. Determinants of carriage of resistant Escherichia coli in the Indonesian population inside and outside hospitals. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2007;60:377-84.

146. Guevara E, Mejía M, López M, Guevara L, Pedro Barberán P. Incidence of Gram negative bacteria strains extended spectrum betalactamases producing in the Intensive Care Units. Rev Medicina 2007;13(2):143-5.

147. Casal J, Mateu E. Los sesgos y su control. Rev Epidem Med Prev 2003;1:15-22.

148. Corso A. Resumen General de Recomendaciones del National Committee For Clinical Laboratory Standards (NCCLS). En: Manzul J, Yedlin G, Ríos G, editores. Redes Nacionales de Laboratorio. Buenos Aires: Bioquímica Laura Ciavetta; 2011. p. 49-68.

149. Aroca Palencia J, Huertas-Paredero V, Diez J, Rivas L, Martinez G, Dela Cruz M, Muñoz M. Estudio comparativo aleatorizado del lavado higiénico y el uso de soluciones alcohólicas. Rev Elsevier Med Prev 2008;18:5-10.

150. Peña VR, Rodríguez MJR, López CJM, Martínez HMT, Naranjo DO. Conocimientos y conductas del personal de salud sobre el lavado de manos en un servicio de emergencias. Rev Biomed 2007;14:43-47.

151. Ruiz Delgado R, Urzainqui Zabalza O. Eficacia del lavado de manos con solución de base alcohólica versus el

lavado de manos estándar con jabón antiséptico: ensayo clínico controlado y aleatorizado. Rev Chil Infect 2008;25:54-57.

152. Pitter D, Hugonnet S, Hartbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S. Perneger TV and members of Infection Control Programme. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Lancet 2000;536:1307-12.

153. Pacheco M, León C,. Epidemiología de las Infecciones por microorganismos productores de BLEE en el Hospital VozAndes Quito entre los años 2005 – 2009. Revista médica VozAndes 2011; 22: 15 - 21

APÉNDICE

Anexo 1: Encuesta al personal de salud sobre conocimiento del lavado de manos

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA

ENCUESTA PARA IDENTIFICAR FACTORES DE EXPOSICIÓN PARA ESCHERICHIA COLI PRODUCTORA DE BETA LACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO, LA CUAL SE BASARA EN MEDIDAS DE HIGIENE DURANTE EL MANEJO DE PACIENTES

Esta información es confidencial y será usada para identificar los factores que influyen en el cumplimiento de medidas de higiene, con el fin de mejorar esta práctica en el HG-1, y obtener datos para identificar factores de riesgo. Por favor sea honesto(a) en sus respuestas, asegúrese de contestar todas las preguntas.

Fecha:……

1.- Servicio: Urología
Medicina Interna
UCI
Ginecología
Infectología
Cirugía General

2.- Sexo Masculino Femenino

3.- Profesión: Enfermero/a
Auxiliar de Enfermería
Mensajero
Medico/a
Residente
Técnico/a
Estudiante de Enfermería
Estudiante de Medicina
Personal de Limpieza

4.- ¿Utiliza regularmente un preparado de base alcohólica para la higiene de las manos?

Si No

5.- ¿Según usted cuál de las siguientes acciones de higiene de las manos previene la transmisión de microorganismos *al paciente?*

a. Las manos de los profesionales sanitarios cuando no están limpias
b. El aire que circula en el hospital
c. La exposición de pacientes a superficies colonizadas por gérmenes
d. Uso y manipulación de instrumentos de diagnóstico entre los pacientes

6.- ¿Según usted cuál de las siguientes acciones de higiene de las manos previene la transmisión de microoorganismos *al profesional sanitario?*

a. Lavarse las manos antes de tocar al paciente
b. Lavarse las manos inmediatamente después del riesgo de exposición a fluidos corporales
c. Lavarse las manos después del contacto con el entorno inmediato del paciente
d. Lavarse las manos antes de un procedimiento limpio o aséptico
e. Todas las anteriores
f. Ninguna de las anteriores

7.- ¿Según usted cuáles de los siguientes elementos o circunstancias deben evitarse, puesto que se asocian con una mayor probabilidad de colonización de las manos por microorganismos patógenos?

a. Uso de joyas
b. Lesiones cutáneas
c. Uñas largas o postizas o pintadas
d. Uso de crema de manos
e. Todos los anteriores
f. Ninguno de los anteriores

8.- La razón más importante para que el personal de salud se lave las manos es:

a. Remover el sucio visible
b. Prevenir la transferencia de bacterias del hogar al hospital/UPS
c. Prevenir la transferencia de bacterias del hospital/UPS al hogar
d. Prevenir que los pacientes adquieran infecciones en el hospital/UPS
e. Todas las anteriores
f. Ninguna de las anteriores

9.- ¿Con qué frecuencia lava sus manos antes y después de tocar la piel intacta del paciente?; por ejemplo cuando toma el pulso ó mide la presión arterial.

a. Siempre
b. Frecuentemente
c. Algunas veces
d. Nunca

10.- ¿Con qué frecuencia lava sus manos antes y después de tocar un paciente, ó una superficie contaminada en el hospital?

a. Siempre
b. Frecuentemente
c. Algunas veces
d. Nunca

11.- ¿Cuál es su opinión respecto al uso de guantes?

a. No necesito lavarme las manos cuando voy a usar guantes estériles
b. No necesito lavarme las manos después de quitarme los guantes
c. Puedo usar alcohol spray ó gel después de quitarme los guantes
d. Me lavo las manos antes de ponerme y después de quitarme los guantes
e. No necesito lavarme las manos cuando me cambio guantes entre un paciente y otro.

12.- Marque la razón por la que usted no se lava las manos antes y después de manipular un paciente.

a. Los agentes utilizados para el lavado de manos me causan irritación y resequedad
b. Las unidades de lavado de manos están localizadas en sitios inadecuados ó no hay
c. Falta jabón
d. Falta papel toalla
e. El tiempo es insuficiente
f. Poco personal/ sobrecarga de trabajo
g. El paciente debe priorizarse
h. No creo en la efectividad del alcohol spray
i. No siento la necesidad cuando tengo mis manos visiblemente limpias
j. No creo que sea necesario cuando solo toco la piel intacta del paciente
k. No creo necesario lavarme cuando vengo de mi casa

13.- Dentro de las medidas de prevención y control de infecciones, usted considera que el lavado de manos es:

a. Poco importante
b. Es importante, pero no fundamental
c. Es la base principal para la prevención y control de las infecciones intrahospitalarias
d. No tiene ninguna importancia

Anexo 2: Frecuencia de edad de los pacientes

EDAD DEL PACIENTE

N	Válidos	140
	Perdidos	0
Media		45,14
Mediana		48,00

Moda	65
Desv. típ.	16,238
Varianza	263,672

Anexo 3: Frecuencia del género de los pacientes

GÉNERO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	M	47	33,6	33,6	33,6
	F	93	66,4	66,4	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 4: Frecuencia de antibióticos de amplio espectro

ANTIBIOTICOS DE AMPLIO ESPECTRO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	101	72,1	72,1	72,1
	NO	39	27,9	27,9	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 5: Frecuencia de antecedente de uso de antibiótico

ANTECEDENTE DE USO DE ANTIBIOTICO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	CEFALOSPORINA DE PRIMERA GENERACION	1	,7	,7	,7
	CEFALOSPORINA DE SEGUNDA GENERACION	14	10,0	10,0	10,7
	CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION	34	24,3	24,3	35,0

	TETRACICLINAS	12	8,6	8,6	43,6
	QUINOLONAS	15	10,7	10,7	54,3
	AMINOGLUCOSIDOS	15	10,7	10,7	65,0
	MACRÓLIDOS	4	2,9	2,9	67,9
	INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS	15	10,7	10,7	78,6
	SULFAS	7	5,0	5,0	83,6
	NITROFURANTOINA	17	12,1	12,1	95,7
	CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN	6	4,3	4,3	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 6: Frecuencia de cateterismo vesical

CATETERISMO VESICAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	CON CATETER VESICAL	33	23,6	23,6	23,6
	SIN CATETER VESICAL	107	76,4	76,4	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 7: Frecuencia de antecedente de haber requerido manejo en UCI

ANTECEDENTE DE HABER REQUERIDO MANEJO EN UCI

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	20	14,3	14,3	14,3
	NO	120	85,7	85,7	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 8: Frecuencia del servicio en el que estuvo hospitalizado el paciente

SERVICIO EN EL QUE ESTUVO HOSPITALIZADO EL PACIENTE

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	UROLOGIA	22	15,7	15,7	15,7
	MEDICINA INTERNA	34	24,3	24,3	40,0
	UCI	16	11,4	11,4	51,4
	GINECOLOGIA	27	19,3	19,3	70,7
	INFECTOLOGIA	18	12,9	12,9	83,6
	CIRUGIA GENERAL	23	16,4	16,4	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 9: Frecuencia del servicio al que pertenece el paciente

SERVICIO AL QUE PERTENECE EL ENCUESTADO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	UROLOGÍA	22	15,7	15,7	15,7
	MEDICINA INTERNA	34	24,3	24,3	40,0
	UCI	16	11,4	11,4	51,4
	GINECOLOGÍA	27	19,3	19,3	70,7
	INFECTOLOGÍA	18	12,9	12,9	83,6
	CIRUGÍA GENERAL	23	16,4	16,4	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 10: Frecuencia del género del encuestado

GÉNERO DEL ENCUESTADO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	M	67	47,9	47,9	47,9
	F	73	52,1	52,1	100,0

	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 11: Frecuencia de la profesión del encuestado

PROFESIÓN DEL ENCUESTADO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ENFERMERO	22	15,7	15,7	15,7
	AUXILIAR DE ENFERMERÍA	12	8,6	8,6	24,3
	MENSAJERO	1	,7	,7	25,0
	MÉDICO/A	27	19,3	19,3	44,3
	RESIDENTE	41	29,3	29,3	73,6
	TÉCNICO/A	4	2,9	2,9	76,4
	ESTUDIANTE DE ENFERMERÍA	6	4,3	4,3	80,7
	ESTUDIANTE DE MEDICINA	21	15,0	15,0	95,7
	PERSONAL DE LIMPIEZA	6	4,3	4,3	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 12: Frecuencia de uso de preparado de base alcohólica

UTILIZA PREPARADO DE BASE ALCOHOLICA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	53	37,9	37,9	37,9
	NO	87	62,1	62,1	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 13: Frecuencia de acciones que previenen transmisión de MO al paciente

ACCIONES QUE PREVIENEN TRANSMISIÓN DE MICROORGANISMOS AL PCTE

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	LAS MANOS DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS CUANDO NO ESTAN LIMPIAS	67	47,9	47,9	47,9
	EL AIRE QUE CIRCULA EN EL HOSPITAL	38	27,1	27,1	75,0
	LA EXPOSICIÓN DE PCTES A SUPERFICIES COLONIZADAS POR GÉRMENES	19	13,6	13,6	88,6
	USO Y MANIPULACIÓN DE INSTRUMENTOS DE DIAGNÓSTICO ENTRE LOS PCTES	16	11,4	11,4	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 14: Frecuencia de acciones que previenen transmisión de MO al personal

ACCIONES QUE PREVIENEN TRANSMISIÓN DE MICROORGANISMOS AL PERSONAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	LAVARSE LAS MANOS ANTES DE TOCAR AL PCTE	52	37,1	37,1	37,1
	LAVARSE LAS MANOS	12	8,6	8,6	45,7

	INMEDIATAMENTE DESPUÉS DEL RIESGO DE EXPOSISCIÓN A FLUIDOS CORPORALES				
	LAVARSE LAS MANOS DESPUÉS DEL CONTACTO CON EL ENTORNO INMEDIATO DEL PCTE	18	12,9	12,9	58,6
	LAVARSE LAS MANOS ANTES DE UN PROCEDIMIENTO LIMPIO O ASÉPTICO	24	17,1	17,1	75,7
	TODAS LAS ANTERIORES	34	24,3	24,3	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 15: Frecuencia de elementos que deben evitarse por riesgo de colonización de patógenos en las manos

QUE ELEMENTOS DEBEN EVITARSE POR RIESGO DE COLONIZACIÓN DE PATÓGENOS EN LAS MANOS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	USO DE JOYAS	9	6,4	6,4	6,4
	LESIONES CUTÁNEAS	63	45,0	45,0	51,4
	UÑAS LARGAS, POSTIZAS O PINTADAS	21	15,0	15,0	66,4
	USO DE CREMA EN MANOS	8	5,7	5,7	72,1
	TODOS LOS ANTERIORES	39	27,9	27,9	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 16: Frecuencia de razón mas importante para que el personal de salud se lave las manos

RAZÓN MÁS IMPORTANTE PARA QUE EL PERSONAL DE SALUD SE LAVE LAS MANOS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	REMOVER EL SUCIO VISIBLE	10	7,1	7,1	7,1
	PREVENIR LA TRANSFERENCIA DE BACTERIAS DEL HOGAR AL HOSPITAL/UPS	10	7,1	7,1	14,3
	PREVENIR LA TRANSFERENCIA DE BACTERIAS DEL HOSPITAL/UPS AL HOGAR	9	6,4	6,4	20,7
	PREVENIR QUE LOS PCTES ADQUIERAN INFECCIONES EN EL HOSPITAL/UPS	70	50,0	50,0	70,7
	TODAS LAS ANTERIORES	41	29,3	29,3	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 17: Frecuencia con la que se lava las manos antes y después de tocar la piel intacta del paciente

FRECUENCIA CON LA QUE LAVA SUS MANOS ANTES Y DESPUES DE TOCAR LA PIEL INTACTA DEL PCTE

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SIEMPRE	50	35,7	35,7	35,7
	FRECUENTEMENTE	46	32,9	32,9	68,6

	ALGUNAS VECES	44	31,4	31,4	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 18: Frecuencia con la que se lava sus manos antes y después de tocar a un paciente o superficie contaminada

FRECUENCIA CON LA QUE LAVA SUS MANOS ANTES Y DESPUES DE TOCAR A UN PCTE O SUPERFICIE CONTAMINADA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SIEMPRE	48	34,3	34,3	34,3
	FRECUENTEMENTE	44	31,4	31,4	65,7
	ALGUNAS VECES	48	34,3	34,3	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 19: Frecuencia de opinión respecto al uso de guantes

OPINIÓN RESPECTO AL USO DE GUANTES

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO NECESITO LAVARME LAS MANOS CUANDO VOY A USAR GUANTES ESTÉRILES	6	4,3	4,3	4,3
	NO NECESITO LAVARME LAS MANOS DESPUÉS DE QUITARME LOS GUANTES	13	9,3	9,3	13,6
	PUEDO USAR ALCOHOL SPRAY O GEL DESPUÉS DE QUITARME LOS GUANTES	23	16,4	16,4	30,0
	ME LAVO LAS MANOS	86	61,4	61,4	91,4

	ANTES DE PONERME Y DESPUÉS DE QUITARME LOS GUANTES				
	NO NECESITO LAVARME LAS MANOS CUANDO ME CAMBIO DE GUANTES ENTRE UN PCTE Y OTRO	12	8,6	8,6	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 20: Frecuencia de razón mas importante por la que no se lava las manos antes y después de manipular al paciente

RAZÓN POR LA QUE NO SE LAVA LAS MANOS ANTES Y DESPUÉS DE MANIPULAR AL PCTE

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	LOS AGENTES UTILIZADOS PARA EL LAVADO DE MANOS ME CAUSAN IRRITACIÓN Y RESEQUEDAD	11	7,9	7,9	7,9
	LAS UNIDADES DE LAVADO DE MANOS ESTAN LOCALIZADAS EN SITIOS INADECUADOS O NO HAY	14	10,0	10,0	17,9
	FALTA JABÓN	13	9,3	9,3	27,1
	FALTA PAPEL TOALLA	13	9,3	9,3	36,4
	EL TIEMPO ES INSUFICIENTE	22	15,7	15,7	52,1
	POCO PERSONAL / SOBRECARGA DE TRABAJO	33	23,6	23,6	75,7
	EL PACIENTE DEBE	9	6,4	6,4	82,1

	PRIORIZARSE				
	NO CREO EN LA EFECTIVIDAD DEL ALCOHOL SPRAY	2	1,4	1,4	83,6
	NO SIENTO NECESIDAD CUANDO TENGO MIS MANOS VISIBLEMENTE LIMPIAS	2	1,4	1,4	85,0
	NO CREO QUE SEA NECESARIO CUANDO SOLO TOCO LA PIEL INTACTA DEL PCTE	13	9,3	9,3	94,3
	NO CREO QUE SEA NECESARIO LAVARME CUANDO VENGO DE MI CASA	8	5,7	5,7	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 21: Frecuencia lavado de manos

USTED CONSIDERA QUE EL LAVADO DE MANOS ES

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ES IMPORTANTE PERO NO FUNDAMENTAL	44	31,4	31,4	31,4
	ES LA BASE PRINCIPAL PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS	96	68,6	68,6	100,0
	Total	140	100,0	100,0	

Anexo 22: Tabla de contingencia cateterismo vesical * urocultivo con E. coli

Tabla de contingencia CATETERISMO VESICAL * UROCULTIVO CON E. COLI

Recuento

		UROCULTIVO CON E. COLI		
		E. COLI BLEE POSITIVO	E. COLI BLEE NEGATIVO	Total
CATETERISMO VESICAL	CON CATETER VESICAL	27	6	33
	SIN CATETER VESICAL	20	87	107
Total		47	93	140

Anexo 23: Tabla de contingencia género de paciente* urocultivo con E. coli

Tabla de contingencia GÉNERO * UROCULTIVO CON E. COLI

Recuento

		UROCULTIVO CON E. COLI		
		E. COLI BLEE POSITIVO	E. COLI BLEE NEGATIVO	Total
GÉNERO	M	20	27	47
	F	27	66	93
Total		47	93	140

Anexo 24: Tabla de contingencia antecedente de haber requerido manejo en UCI * urocultivo con E. coli

Tabla de contingencia ANTECEDENTE DE HABER REQUERIDO MANEJO EN UCI * UROCULTIVO CON E. COLI

Recuento

		UROCULTIVO CON E. COLI		
		E. COLI BLEE POSITIVO	E. COLI BLEE NEGATIVO	Total
ANTECEDENTE DE HABER REQUERIDO MANEJO EN UCI	SI	19	1	20
	NO	28	92	120

Tabla de contingencia ANTECEDENTE DE HABER REQUERIDO MANEJO EN UCI * UROCULTIVO CON E. COLI

Recuento

		UROCULTIVO CON E. COLI		
		E. COLI BLEE POSITIVO	E. COLI BLEE NEGATIVO	Total
ANTECEDENTE DE HABER REQUERIDO MANEJO EN UCI	SI	19	1	20
	NO	28	92	120
Total		47	93	140

Anexo 25: Tabla de contingencia antibióticos de amplio espectro * urocultivo con E. coli

Tabla de contingencia ANTIBIOTICOS DE AMPLIO ESPECTRO * UROCULTIVO CON E. COLI

Recuento

		UROCULTIVO CON E. COLI		
		E. COLI BLEE POSITIVO	E. COLI BLEE NEGATIVO	Total
ANTIBIOTICOS DE AMPLIO ESPECTRO	SI	46	55	101
	NO	1	38	39
Total		47	93	140

Anexo 26: Tabla de contingencia servicio en el que estuvo hospitalizado el paciente * urocultivo con E. coli

Tabla de contingencia SERVICIO EN EL QUE ESTUVO HOSPITALIZADO EL PACIENTE * UROCULTIVO CON E. COLI

Recuento

		UROCULTIVO CON E. COLI		
		E. COLI BLEE POSITIVO	E. COLI BLEE NEGATIVO	Total
SERVICIO EN EL QUE	UROLOGIA	9	13	22

ESTUVO HOSPITALIZADO EL PACIENTE	MEDICINA INTERNA	10	24	34
	UCI	3	13	16
	GINECOLOGIA	9	18	27
	INFECTOLOGIA	7	11	18
	CIRUGIA GENERAL	9	14	23
Total		47	93	140

Anexo 27: Tabla de contingencia antecedente de uso de antibiótico * urocultivo con E. coli

Tabla de contingencia ANTECEDENTE DE USO DE ANTIBIOTICO * UROCULTIVO CON E. COLI

Recuento

		UROCULTIVO CON E. COLI		
		E. COLI BLEE POSITIVO	E. COLI BLEE NEGATIVO	Total
ANTECEDENTE DE USO DE ANTIBIOTICO	CEFALOSPORINA DE PRIMERA GENERACION	0	1	1
	CEFALOSPORINA DE SEGUNDA GENERACION	1	13	14
	CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION	31	3	34
	TETRACICLINAS	9	3	12
	QUINOLONAS	0	15	15
	AMINOGLUCOSIDOS	0	15	15
	MACRÓLIDOS	0	4	4
	INHIBIDORES DE BETALACTAMASAS	0	15	15
	SULFAS	1	6	7
	NITROFURANTOINA	0	17	17
	CEFALOSPORINAS DE CUARTA GENERACIÓN	5	1	6
Total		47	93	140

Anexo 28: Tabla del estudio analítico de comparación de las encuestas realizadas al personal de salud

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
GÉNERO DEL ENCUESTADO	Inter-grupos	,831	5	,166	,653	,660
	Intra-grupos	34,105	134	,255		
	Total	34,936	139			
PROFESIÓN DEL ENCUESTADO	Inter-grupos	85,018	5	17,004	3,250	,008
	Intra-grupos	701,125	134	5,232		
	Total	786,143	139			
UTILIZA PREPARADO DE BASE ALCOHOLICA	Inter-grupos	3,715	5	,743	3,408	,006
	Intra-grupos	29,220	134	,218		
	Total	32,936	139			
ACCIONES QUE PREVIENEN TRANSMISIÓN DE MICROORGANISMOS AL PCTE	Inter-grupos	4,926	5	,985	,922	,469
	Intra-grupos	143,245	134	1,069		
	Total	148,171	139			
ACCIONES QUE PREVIENEN TRANSMISIÓN DE MICROORGANISMOS AL PERSONAL	Inter-grupos	12,409	5	2,482	,915	,473
	Intra-grupos	363,477	134	2,713		
	Total	375,886	139			
QUE ELEMENTOS DEBEN EVITARSE POR RIESGO DE	Inter-grupos	8,495	5	1,699	,895	,486
	Intra-	254,326	134	1,898		

COLONIZACIÓN DE PATÓGENOS EN LAS MANOS	grupos Total	262,821	139			
RAZÓN MÁS IMPORTANTE PARA QUE EL PERSONAL DE SALUD SE LAVE LAS MANOS	Inter-grupos Intra-grupos Total	8,588 169,098 177,686	5 134 139	1,718 1,262	1,361	,243
FRECUENCIA CON LA QUE LAVA SUS MANOS ANTES Y DESPUES DE TOCAR LA PIEL INTACTA DEL PCTE	Inter-grupos Intra-grupos Total	5,692 88,051 93,743	5 134 139	1,138 ,657	1,733	,131
FRECUENCIA CON LA QUE LAVA SUS MANOS ANTES Y DESPUES DE TOCAR A UN PCTE O SUPERFICIE CONTAMINADA	Inter-grupos Intra-grupos Total	4,999 91,001 96,000	5 134 139	1,000 ,679	1,472	,203
OPINIÓN RESPECTO AL USO DE GUANTES	Inter-grupos Intra-grupos Total	3,057 116,335 119,393	5 134 139	,611 ,868	,704	,621
RAZÓN POR LA QUE NO SE LAVA LAS MANOS ANTES Y DESPUÉS DE MANIPULAR AL PCTE	Inter-grupos Intra-grupos Total	40,278 1038,658 1078,936	5 134 139	8,056 7,751	1,039	,397
USTED CONSIDERA QUE EL LAVADO DE	Inter-grupos	,595	5	,119	,539	,747

MANOS ES	Intra-grupos	29,577	134	,221		
	Total	30,171	139			