

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PREVALENCIA DE INFECCIONES NOSOCOMIALES CAUSADAS POR  
BACTERIAS GRAM - NEGATIVAS EN EL HOSPITAL QUITO No. 1 POLICIA  
NACIONAL ENTRE JULIO DEL 2009 A JULIO DEL 2011.**

**DISERTACION PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TITULO DE MEDICO CIRUJANO**

**AGUIRRE AGUILERA LUIS ALEXANDER**

**Director Dr. Alexis Ortiz Palacios**

**Quito 2013**

## **AGRADECIMIENTO**

Deseo hacer llegar mis más sinceros agradecimientos a todos aquellos que colaboraron de una u otra manera al desarrollo y culminación del presente trabajo.

A mi esposa Verónica y a mi hija Cecilia que me apoyaron con su cariño y comprensión

A mis padres y hermano por apoyarme en todo momento

A mis tutores que me guiaron en cada paso de mi investigación.

## INDICE DE CONTENIDO

	Pág
<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>CAPITULO I. INTRODUCCION.....</b>	<b>3</b>
<b>CAPITULO II REVISION BIBLIOGRAFICA.....</b>	<b>10</b>
2.1 Epidemiología y generalidades de las infecciones nosocomiales producidas por bacterias gramnegativas.....	10
2.2 Microbiología de las infecciones nosocomiales producidas por bacterias gram negativas.....	12
2.2.1 Familia ENTEROBACTERIACEAE.....	12
2.2.1.1 Citrobacter freundii.....	12
2.2.1.2 Enterobacter aerogenes.....	15
2.2.1.3 Enterobacter cloacae.....	18
2.2.1.4 Escherichia coli.....	22
2.2.1.4.1 Escherichia coli enterotoxigénica.....	26
2.2.1.4.2 Escherichia coli enteropatogena.....	27
2.2.1.4.3 Escherichia coli enterohemorrágica.....	28
2.2.1.4.4 Escherichia coli enteroinvasora.....	31
2.2.1.4.5 Escherichia coli enteroagregadora.....	31

	<b>Pág</b>
2.2.1.5 Klebsiella pneumoniae.....	32
2.2.1.6 Serratia marcescens.....	39
2.2.2. FAMILIA PSEUDOMONADACEAE.....	45
2.2.2.1 Pseudomona aeruginosa.....	46
2.2.2.3 Burkholderia cepacia.....	52
2.2.3. FAMILIA MORAXELLACEAE.....	59
2.2.3.1 Moraxella catarrhalis.....	60
2.2.3.2 Acinetobacter baumannii.....	65
2.3. Uso de antimicrobianos en infecciones nosocomiales por bacterias gram negativas.....	71
2.4 Prevención y vigilancia de infecciones nosocomiales.....	77
2.4.1. Prevención de infecciones nosocomiales.....	77
2.4.2. Vigilancia de infecciones nosocomiales.....	82
<b>CAPITULO III METODOLOGIA.....</b>	<b>86</b>
3.1 PROBLEMA DE LA INVESTIGACION Y OBJETIVOS.....	86
3.1.1 Problema.....	86
3.1.2. Objetivos .....	88
3.1.2.1 Objetivo General .....	88
3.1.2.2 Objetivos Específicos .....	88

3.2	HIPOTESIS.....	89
3.3	JUSTIFICACION.....	90
3.4	METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION.....	91
3.4.1	Operacionalización de variables del estudio.....	91
3.4.2	Universo de la Muestra.....	91
3.4.3.	Tipo de estudio.....	92
3.4.4	Plan de Análisis de datos.....	92
3.5.	ASPECTOS BIOETICOS.....	93
<b>CAPITULO IV RESULTADOS .....</b>		<b>94</b>
<b>CAPITULO V DISCUSION.....</b>		<b>113</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>		<b>118</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>		<b>121</b>
<b>ANEXO 1 .....</b>		<b>123</b>
<b>ANEXO 2 .....</b>		<b>124</b>
<b>ANEXO 3 .....</b>		<b>125</b>
<b>ANEXO 4 .....</b>		<b>127</b>
<b>ANEXO 5 .....</b>		<b>128</b>
<b>REFERENCIA BIBLIOGRAFICA .....</b>		<b>129</b>

<b>LISTA DE CUADROS</b>	<b>pág</b>
<b>CUADRO 1.</b> Ingresos hospitalarios, procesos infecciosos diagnosticados, infecciones Nosocomiales .....	<b>94</b>
<b>CUADRO 2.</b> Infecciones Nosocomiales por Grupo Etario .....	<b>97</b>
<b>CUADRO 3.</b> Sitios de Infección producidos en el periodo Julio-Diciembre 2009.....	<b>98</b>
<b>CUADRO 4.</b> Sitios de Infección producidos en el periodo 2010.....	<b>98</b>
<b>CUADRO 5.</b> Sitios de Infección producidos en el periodo Enero-Julio 2011.....	<b>99</b>
<b>CUADRO 6.</b> Total de Infecciones producidas por Bacterias Gram negativas.....	<b>101</b>
<b>CUADRO 7.</b> Infecciones Nosocomiales por Especialidad.....	<b>103</b>
<b>CUADRO 8.</b> Infecciones Nosocomiales por Area Hospitalaria.....	<b>105</b>
<b>CUADRO 9.</b> Antibióticos utilizados en Infecciones noscomiales periodo 2009.....	<b>109</b>
<b>CUADRO 10.</b> Antibióticos utilizados en Infecciones noscomiales periodo 2010.....	<b>110</b>
<b>CUADRO 11.</b> Antibióticos utilizados en Infecciones noscomiales periodo 2011.....	<b>111</b>

<b>LISTA DE FIGURAS</b>		<b>pág</b>
<b>FIGURA 1.</b>	Ingresos hospitalarios, procesos infecciosos diagnosticados.....	<b>95</b>
<b>FIGURA 2.</b>	Infecciones Nosocomiales por género.....	<b>96</b>
<b>FIGURA 3.</b>	Sitios de Infección .....	<b>100</b>
<b>FIGURA 4.</b>	Infecciones Nosocomiales por Especialidad.....	<b>104</b>
<b>FIGURA 5.</b>	Infecciones Nosocomiales por Area Hospitalaria.....	<b>106</b>
<b>FIGURA 6.</b>	Total días de antibióticos en pacientes con infecciones nosocomiales....	<b>107</b>

## RESUMEN

Las infecciones nosocomiales constituyen un problema de salud de extraordinaria importancia en el mundo, que afecta la calidad y la eficiencia de los servicios médicos. En el presente trabajo se determina la prevalencia de infecciones intrahospitalarias, por bacterias Gram – Negativas en el Hospital Quito No. 1 de la Policía Nacional durante el período de Julio del 2009 a Julio del 2011. Se revisará los registros del Comité de Infecciones del hospital para establecer la frecuencia de las infecciones intrahospitalarias por: especialidades médicas, por sitio de infección y por áreas del hospital además se establece la prevalencia por grupo etario, sexo, los días de hospitalización, y antibióticos utilizados. Es un estudio retrospectivo descriptivo transversal donde los resultados de la investigación permiten la caracterización de las infecciones intrahospitalarias. La muestra se obtendrá de todos los pacientes hospitalizados en el Hospital Quito N°1 de la Policía Nacional en el periodo comprendido entre Julio del 2009 y Julio del 2011, las variables a medir son: infecciones nosocomiales (dependiente) y bacterias gramnegativas (independiente), las variables estudiadas serán presentadas mediante tablas de frecuencias para las variables categóricas y mediante medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas.

**Palabras clave:** Infecciones nosocomiales, bacterias gramnegativas

## **ABSTRACT**

Nosocomial infections are a health problem of extraordinary importance in the world, affecting the quality and efficiency of medical services. This study determines the prevalence of nosocomial infections, by Gram - Negative Quito Hospital No. 1 National Police during the period July 2009 to July 2011. It will review the records of hospital infections committee to establish the frequency of hospital-acquired infections: Medical Specialties, site of infection and hospital areas also will establish the prevalence by age, sex, days of hospitalization, and antibiotics used. This is a retrospective observational descriptive cross where it is hoped that the research results allow the characterization of nosocomial infections. The sample was obtained from all patients hospitalized at the Quito Hospital No1 National Police in the period between July 2009 and July 2011, the variables to be measured are: nosocomial infections (dependent) and Gram-negative bacteria (independent) variables studied will be presented by frequency tables for categorical variables and by measures of central tendency and dispersion for quantitative variables.

**Key words:** nosocomial infections, gram-negative bacteria

## CAPITULO I

### INTRODUCCION

La infección nosocomial se define como la infección contraída durante la hospitalización que no estaba en el periodo de incubación en el momento del internado del paciente. Dicho de otra forma, son las infecciones que ocurren pasadas las 48 horas después del ingreso hospitalario.<sup>(1)</sup>

Según el EPINE (*Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España*) que es un sistema multicéntrico de vigilancia de las infecciones nosocomiales, basado en el desarrollo de un estudio anual de prevalencia, que desde 1990 hasta el 2007 se viene realizando en un numeroso grupo de hospitales de España, en el 2007 la prevalencia alcanzó el 6,99 % de un total de 61496 pacientes en 266 diferentes hospitales.<sup>(2)</sup>

Consuelo Ibáñez Martí en el 2008 Médico Salubrista Española revisando el protocolo de la OMS, los sitios de infección más frecuentes son:

Infecciones urinarias: es la infección nosocomial más frecuente; 80% de las infecciones son ocasionadas por el uso de una sonda vesical permanente. Las infecciones urinarias causan menos mortalidad que otras infecciones nosocomiales pero, a veces, pueden ocasionar bacteriemia y la muerte.<sup>(3)</sup>

Infecciones del lugar donde se ha practicado una intervención quirúrgica la incidencia varía de 0,5 a 15% según el tipo de operación y el estado del paciente. Representan un problema grave que limita los beneficios potenciales de las intervenciones quirúrgicas. Tienen una gran repercusión en los costos de hospitalización y en la duración de la estadía postoperatoria (entre 3 y 20 días más). La definición es principalmente clínica: secreción purulenta alrededor de la herida o del sitio de inserción del tubo de drenaje o celulitis difusa de la herida. Las infecciones de la herida quirúrgica (por encima o por debajo de la aponeurosis) y las infecciones profundas de los órganos o de las cavidades orgánicas se identifican por separado.<sup>(3)</sup>

La infección suele contraerse durante la propia operación, ya sea en forma

- exógena (es decir, del aire, el equipo médico, los cirujanos y otro personal médico),
- endógena (de la flora de la piel o del sitio de la operación) o,
- en raras ocasiones, de la sangre empleada en la intervención quirúrgica.

Los microorganismos infecciosos dependen del tipo y el sitio de la intervención quirúrgica, y los antimicrobianos que recibe el paciente.

La neumonía nosocomial ocurre sobre todo en los pacientes conectados a respiradores en unidades de cuidados intensivos (UCI), donde la tasa de incidencia de neumonía es de 3% por día. Los microorganismos que colonizan el estómago, las vías respiratorias superiores y los bronquios que causan neumonía con frecuencia son

endógenos (aparato digestivo o nariz y garganta) y también exógenos, provenientes del equipo respiratorio contaminado.<sup>(4)</sup>

Otra vía de infección suele ser la entrada a la piel de un dispositivo intravascular o en la vía subcutánea del catéter. Los microorganismos colonizadores del catéter dentro del vaso pueden producir bacteriemia sin infección externa visible. La flora cutánea permanente o transitoria es el foco de infección. Los principales factores de riesgo son la duración de la cateterización, el grado de asepsia en el momento de la inserción y el cuidado continuo del catéter.<sup>(1)(4)</sup> Recientes datos del National Healthcare Safety Network de U.S.A. indican que las bacterias Gram - Negativas son responsables de más del 30% de infecciones nosocomiales y que dichas bacterias predominan en casos de neumonía asociada a ventilación. Un grupo de bacterias Gram - Negativas responsables de estas infecciones intrahospitalarias son las Enterobacterias, desafortunadamente organismos multirresistentes a antibióticos, incluyendo a *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y Enterobacterias productoras de  $\beta$  – lactamasas de espectro extendido (BLEE) están incrementando a nivel mundial.<sup>(4)(5)</sup> En la neumonía nosocomial los microorganismos Gram - Negativos predominan como agentes etiológicos, sobre todo *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y otras enterobacterias. La resistencia de estos organismos a los antibióticos, particularmente a los carbapenémicos ha obligado a importantes cambios terapéuticos.<sup>(4)</sup>

La bacteriemia puede también asociarse a bacterias Gram Negativas, aparte de la presencia de microorganismos en catéteres vasculares centrales, provenientes

de otras áreas del cuerpo o focos infecciosos como pulmones, tracto urinario o de la cavidad abdominal. Así mismo, cerca del 30% de las bacteriemias en UCI se deben a bacterias Gram - Negativas. Los organismos más frecuentes incluyen especies de Klebsiella, Escherichia coli, especies de Enterobacter y P. aeruginosa así como microorganismos multirresistentes como K. pneumoniae productora de BLEE.<sup>(4)(5)(6)</sup> En las infecciones urinarias la bacteria Gram - Negativa causante más frecuente es E. coli seguida de P. aeruginosa, especies de Klebsiella y Enterobacter y A. baumannii.<sup>(4)</sup> Son varios los mecanismos de resistencia bacteriana a antibióticos, entre los que se encuentra la producción de enzimas inactivadoras de antimicrobianos, y de estas las  $\beta$ -lactamasas que inactivan el anillo  $\beta$  - lactámico de penicilinas y cefalosporinas a través de la ruptura de la unión amida por medio de un sitio serina activo, tanto las bacterias Gram negativas como positivas pueden expresarlas.

Una vez realizado el diagnóstico de infección nosocomial, sea neumonía, infección urinaria, bacteriemia o de la herida quirúrgica, debe instaurarse inmediatamente el tratamiento antimicrobiano empírico, el cual debe basarse en la ecología microbiana de la institución y el tiempo de hospitalización durante el cual el paciente ha permanecido. Con una estadía de hospitalización igual o mayor a 5 días, el paciente tiene un gran riesgo de infección con bacterias farmacorresistentes y el tratamiento empírico con agentes de amplio espectro debería ser administrado. En la mayoría de los casos el espectro antimicrobiano puede luego ser modificado a antibióticos específicos de acuerdo a los resultados preliminares de cultivos o discontinuados si el diagnóstico logrado es distinto. Cuando no se dispone de

cultivos, la terapia antimicrobiana debe ser administrada con orientación a los microorganismos prevalentes en la institución con estrecho monitoreo clínico. La duración del tratamiento irá de acuerdo a la evolución clínica del paciente y a la complejidad de la infección.<sup>(7)</sup>

Las bacterias resistentes pueden causar mayor morbilidad y muerte, particularmente de pacientes con enfermedades subyacentes graves o con inmunodeficiencia. La resistencia a los antimicrobianos es un problema para la comunidad y para los establecimientos de atención de salud, pero en los hospitales, la transmisión de bacterias se intensifica por causa de la alta vulnerabilidad de la población. El uso continuo de antimicrobianos aumenta y favorece el surgimiento, la multiplicación y la propagación de cepas resistentes. Son factores contribuyentes a ello el uso inapropiado e incontrolado de antimicrobianos, incluso la receta excesiva, la administración de dosis subóptimas, la poca duración del tratamiento y el diagnóstico equivocado. En los establecimientos de atención de salud, la propagación de microorganismos resistentes se facilita cuando no se observan prácticas óptimas de lavado de las manos. Al surgimiento de resistencia también contribuye la falta de laboratorios de microbiología o de equipos adecuados para la identificación de microorganismos. Se recomienda realizar cultivos, la tinción de Gram, así como el antibiograma antes de comenzar el tratamiento.<sup>(1)</sup>

El costo estimado en Estados Unidos, invertido en infecciones nosocomiales es de 5 a 10 billones de dólares anuales. Aproximadamente un tercio o

más de infecciones intrahospitalarias son prevenibles.<sup>(4)</sup> Las infecciones en el sitio quirúrgico tienen un enorme efecto en los costos de hospitalización y en la duración de la estadía postoperatoria (entre 3 y 20 días más).<sup>(1)</sup> Schwaber MJ et al, recientemente publicaron un trabajo en el que demostraron el alto costo clínico de la septicemia asociada a estas infecciones, medido con base en la pobre evolución, incluyendo una gran mortalidad, la alta estancia hospitalaria y el uso inadecuado de antibióticos, así como el costo económico calculado en aproximadamente 10 mil dólares en exceso por paciente. Estos datos, unidos a otras investigaciones, evidencian el fuerte impacto que sobre la atención intrahospitalaria tienen las infecciones por estas bacterias.<sup>(8)</sup>

De los datos en nuestro país, el Dr. Javier Ochoa Muñoz en su estudio realizado en el Hospital Regional Vicente Corral Moscoso, una casa de salud en la ciudad de Cuenca en julio 2003 encontró que los días de estancia hospitalaria en pacientes que presentaron infección intrahospitalaria tuvo un promedio de 24.5 días de estadía. El costo de atención a los pacientes que desarrollaron infección nosocomial fue de USD 93.79 por día, mientras que quienes no se infectaron tuvieron un costo diario de USD 66.67, lo que refleja un excedente de costo de USD 27.12 por día de atención. El costo total invertido en los pacientes que se infectaron nosocomialmente fue de USD 20.083. Por otra parte, existen estudios que no incluyen los costos de pérdida de productividad, de licencias por enfermedad, subsidios, secuelas o de muerte, lo cual impide ejecutar un análisis minucioso del verdadero impacto económico.<sup>(6)</sup>

Este estudio pretende obtener datos que nos permitan conocer las características de las infecciones intrahospitalarias por gérmenes Gram negativos en el Hospital Quito N°1, como por ejemplo su prevalencia, sitios de infecciones más frecuentes, cuáles son las especialidades más afectadas , los gérmenes más frecuentes, los antibióticos más utilizados y su susceptibilidad antibiótica, esta información servirá de base para en lo posterior realizar estudios de intervención con el fin de disminuir la prevalencia y costos para el Hospital Quito No 1.

## **CAPITULO II**

### **REVISION BIBLIOGRAFICA**

#### **2.1 EPIDEMIOLOGIA Y GENERALIDADES DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES PRODUCIDAS POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS.**

Las infecciones nosocomiales en los Estados Unidos de América (EUA) ocurren en el 5-10% de los pacientes hospitalizados. Se estima 40 millones de admisiones hospitalarias por año en los EUA, y 2-4 millones de infecciones nosocomiales, distribuídas de la siguiente manera: 35% infecciones del tracto urinario, 25% infecciones de sitio quirúrgico, 10% neumonías nosocomiales, 10% infecciones del torrente sanguíneo, y 10% otras infecciones.<sup>(9)</sup>

El impacto que ocasionan las infecciones nosocomiales en la comunidad es considerable. Por ejemplo, en los EUA producen 8 millones de exceso de días hospitalarios, aproximadamente 88 mil muertes anuales (un tercio de estas muertes prevenibles), \$ 4.5 billones de dólares americanos en costos adicionales. El 70% de las infecciones son producidas por microorganismos multiresistentes.<sup>(9)</sup>

Las tasas más altas de infecciones nosocomiales ocurren en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). La incidencia es el 10-15% de las admisiones. La neumonía asociada al ventilador es la infección más frecuente (10-15%), siguiéndoles la infección del torrente sanguíneo, la infección del tacto urinario asociada mayormente a catéter urinario y la infección de sitio quirúrgico. Los costos en UCI son 3 veces mayor que la infección adquirida en la comunidad (extrahospitalaria). La mortalidad

atribuible varía de 0-35%. Finalmente se reportan mayor número de superinfecciones y de resistencia antimicrobiana.<sup>(10)</sup>

**El National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System** evaluó durante el periodo 1986-2003, las UCIs en los EUA, buscando infecciones nosocomiales por bacilos Gram negativos aerobios; se obtuvieron más de 410 mil aislamientos. Las infecciones por bacilos Gram negativos tuvieron un incremento importante tanto en las infecciones del torrente sanguíneo como en las infecciones de sitio quirúrgico, muchas de ellas por cepas multiresistentes.<sup>(11)</sup> El uso prolongado de antibióticos es el principal factor en la emergencia de la resistencia antimicrobiana y las UCIs donde se hace gran uso de los antimicrobianos son las principales generadoras de cepas bacterianas y micóticas multiresistentes/panresistentes.<sup>(12)</sup>

## **2.2 MICROBIOLOGIA DE LAS INFECCIONES NOSOCOMIALES PRODUCIDAS POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS.**

En la actualidad todas las bacterias gram negativas pueden causar infecciones nosocomiales, sin embargo existe algunas bacterias que producen dichas infecciones más frecuentemente que otras; como son la familia Enterobacteriaceae, los miembros de esta familia son anaerobios facultativos no formadores de esporas, que fermentan glucosa y otros azúcares, reducen el nitrato a nitrito y producen catalasa, pero a excepción de las Pleisomonas no producen oxidasa. La mayoría son móviles gracias a flagelos peritricos y el hábitat principal de muchos de estos microorganismos es el tracto gastrointestinal inferior,<sup>(13)</sup> de los cuales en este trabajo vamos a revisar al Citrobacter freundii, al Enterobacter aerogenes, y cloacae, a la Escherichia coli, a la Klesbsiella pneumoniae, y a la Serratia marcescens.

### **2.2.1 FAMILIA ENTEROBACTERIACEAE**

#### **2.2.1.1 Citrobacter freundii.-**

El género Citrobacter se denominan así por su capacidad para usar citrato como su única fuente de carbono, además se diferencian por su capacidad para convertir el triptófano en indol, fermentar la lactosa y utilizar malonato.<sup>(13)</sup>

El *Citrobacter freundii* tiene forma de bastoncillos típicamente 1-5 micras de longitud. Su hábitat incluye el medio ambiente (suelo, agua, alcantarillado), la comida y el tracto intestinal de los animales y los seres humanos.<sup>(14)</sup> Se sabe que es la causa de una variedad de infecciones nosocomiales del tracto respiratorio, tracto urinario, sangre y varios otros sitios normalmente estériles en los pacientes. *C. freundii* representa aproximadamente el 29% de todas las infecciones oportunistas.<sup>(15)</sup> Sorprendentemente, este microbio infeccioso en humanos juega un papel positivo en el medio ambiente. *C. freundii* es responsable de la reducción de nitrato a nitrito en el medio ambiente.<sup>(16)</sup>

El *Citrobacter freundii* produce H<sub>2</sub>S, de ahí que pueda confundirse con la *Salmonella*, con la que se clasificó en un principio, el tracto urinario es el lugar de origen más frecuente de los cultivos de *Citrobacter*, a menudo asociado a un catéter insertado. Estas bacterias también pueden cultivarse a partir de las vías respiratorias, además están implicadas en infecciones intraabdominales y pueden causar infecciones de tejidos blandos y osteomielitis.<sup>(13)</sup>

### ***Estructura celular y Metabolismo***

El exterior de la célula contiene muchos flagelos utilizados para la motilidad, presenta dos membranas (interior y exterior). El espacio periplásmico se encuentra entre las dos membranas. La membrana exterior no contiene una fuente de energía; pero contiene muchas porinas que ayudan al organismo adquirir iones importantes.<sup>(14)</sup> Para

el metabolismo, *C. freundii* tiene una sorprendente capacidad de crecer en glicerol que utiliza carbono como única fuente de energía. Además son capaces de metabolizar la lactosa o citrato como fuente de carbono.<sup>(17)</sup>

### ***Patología***

Como un patógeno oportunista, *Citrobacter freundii* es a menudo la causa de importantes infecciones oportunistas, lo que significa que generalmente no causan enfermedad en huéspedes humanos sanos. Sólo afecta a los pacientes con un sistema inmunológico débil, lo que significa que necesitan una "oportunidad" para infectar a la persona. Por lo tanto, en pacientes con un sistema inmunológico suprimido, especies de *Citrobacter* se sabe que causan una gran variedad de infecciones nosocomiales del tracto respiratorio, tracto urinario, y de la sangre.<sup>(15)</sup> Enfermedades hepáticas, biliar y enfermedades pancreáticas son también comunes, el tracto biliar es el sitio más común de infección por el bacilo *C. freundii*.<sup>(18)</sup>

Una enfermedad mortal que al *C. freundii* se ha asociado es la meningitis neonatal. La tasa de mortalidad de la meningitis por *Citrobacter* es alta, con tasas de mortalidad de entre 25 y 50%. Por otra parte, serios problemas neurológicos persisten en el 75% de los sobrevivientes. En esta enfermedad, *Citrobacter freundii* es capaz de penetrar la barrera del epitelio del plexo coroideo y el endotelio capilar cerebral.<sup>(19)</sup>

### ***Resistencia a los antibióticos***

Especies de *Citrobacter* son una causa común de infecciones nosocomiales asociadas con los pacientes que se someten a tratamientos prolongados en el hospital. *C. freundii* recientemente se ha informado de expresar resistencia a antibióticos de amplio espectro incluyendo piperacilina, piperacillintazobactam, vancomicina y cefalosporinas.<sup>(20)</sup>

*Citrobacter freundii* también se sabe que contienen en su cromosoma un gen que codifica para cefalosporinasa. Esta enzima hidroliza-CO-NH-enlace en el anillo betalactámico de las cefalosporinas, haciendo así a las bacterias resistentes a este tipo de antibióticos. Sin embargo cuando se expone a nuevas Cefalosporinas de tercera generación y carbapenems, clínicamente aislados *C.freundii* fueron sensibles a estas sustancias.<sup>(21)</sup>

#### **2.2.1.2 *Enterobacter aerogenes*.-**

El género *Enterobacter* es más específicamente un patógeno oportunista nosocomial y es buscado para ser una de las causas principales de muchas infecciones extraintestinales junto a la *E. coli*. Las infecciones comúnmente atribuidas al *E. aerogenes* son infecciones de vías respiratorias, gastrointestinales y urinarias, específicamente cistitis, además de infecciones de heridas, en el torrente sanguíneo y en el sistema nervioso central. Además, *E.*

cloacae y el *E. aerogenes* son las especies más comúnmente asociados con los casos de meningitis en adultos.<sup>(23)</sup> La mayoría de las infecciones son etiológicamente debido a la transferencia inadvertida de bacterias durante la cirugía o el tratamiento prolongado de los hospitales en los pacientes que utilizan catéteres venosos o catéteres vesicales.<sup>(24)</sup>

### ***Estructura celular y Metabolismo***

El *Enterobacter aerogenes* es una bacteria móvil y encapsulada en forma de varilla que contiene flagelos que rodea el mismo en la superficie exterior. *E. aerogenes*, así como otros de este género son conocidos por ser resistentes a los antibióticos, la investigación muestra que las dos cepas clínicas de *E. aerogenes* exhiben fenotipos de multirresistencia a los antibióticos lactámicos  $\beta$ -, fluoroquinolonas, cloranfenicol, tetraciclina y kanamicina.<sup>(27)</sup>

### ***Patología***

El *Enterobacter aerogenes* es oportunista e infecta a pacientes con supresión inmunológica. Los bebés, los ancianos, y los que están en la fase terminal de una enfermedad subyacente o inmunodeprimidos son los principales candidatos para este tipo de infecciones.<sup>(28)</sup>

Adicionalmente, *E. aerogenes*, así como otras bacterias entéricas, se sabe que tiene las características resistentes a los medicamentos. Estas cepas multirresistentes han

causado brotes en unidades de cuidados intensivos (UCI) de Bélgica, Francia, Austria y Estados Unidos.<sup>(29)</sup> La mayoría de las cepas también expresan un sistema de captación mediada de hierro-aerobactina, comúnmente asociadas a bacterias extra-intestinales. Algunas cepas pueden producir una hemolisina que se asemeja a la  $\alpha$ -hemolisina producida por cepas de *E. coli*.<sup>(26)</sup>

### ***Resistencia a los antibióticos***

El tratamiento del *E. aerogenes* es difícil debido a la naturaleza altamente resistente de las especies. Cepas de *Enterobacter* son resistentes a las penicilinas y las cefalosporinas debido a la producción de beta-lactamasa cromosómica con actividad cefalosporinasa. Además, muchas son resistentes a la tetraciclina, cloranfenicol y a la estreptomicina, así como otros aminoglucósidos (por ejemplo, gentamicina y fluoroquinolonas). La mayoría de las cepas pueden parecer ser susceptibles a la cefotaxima en las pruebas primarias, sin embargo, por la cefalosporinasa, permite el rápido desarrollo de la resistencia durante el tratamiento o terapia.<sup>(26)</sup>

Los factores de riesgo nosocomial por *E. Aerogenes*, incluyen la hospitalización de más de 2 semanas, los procedimientos invasivos en las últimas 72 horas, el tratamiento con antibióticos en los últimos 30 días, y la presencia de un catéter venoso central.<sup>(30)</sup>

Otra forma de resistencia de esta bacteria a múltiples fármacos se debe en gran parte a las mutaciones que codifican las proteínas porinas (canales) y bombas de

membrana de flujo de salida que bombean hacia fuera el antibiótico antes de que puedan dañar el organismo.<sup>(25)</sup>

La capacidad del *Enterobacter aerogenes* para producir hidrógeno a través de la fermentación de una variedad de azúcares, como la glucosa, galactosa, fructosa, manosa, sacarosa manitol, maltosa y lactosa, ha llevado a los científicos a investigar el uso del metabolismo de esta bacteria como un medio de adquisición de energía limpia. Muchas bacterias pueden producir hidrógeno a través de la fermentación a un pH neutro, y el *E. aerogenes* no es una excepción.<sup>(31)</sup>

### **2.2.1.3 *Enterobacter cloacae*.-**

*Enterobacter cloacae* es una bacteria en forma de varilla, vive en un ambiente mesofílico con su temperatura óptima a 37 ° C y utiliza sus flagelos peritricos para el movimiento. Este organismo es oxidasa negativo, catalasa positivo, y es anaerobio facultativo.<sup>(66)</sup> En otras palabras, este organismo puede producir ATP por la respiración aeróbica cuando el oxígeno está presente, pero puede cambiar a fermentación en ausencia de oxígeno. Muchas de las muestras clínicas de las infecciones por *Enterobacter* son difíciles de distinguir de otras infecciones bacterianas, así que tener su genoma secuenciado sería muy útil para el tratamiento de estas infecciones.<sup>(67)</sup>

Este organismo afecta sobre todo a los grupos de edad más vulnerables, como los ancianos y los jóvenes y puede causar la hospitalización prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI).<sup>(68)</sup> Como causante de infecciones nosocomiales este organismo está principalmente aislado en UCI en pacientes que se quedan en el hospital durante períodos prolongados. La infección se puede contraer a través de la piel, el tracto gastrointestinal, el tracto urinario, o la contaminación cruzada. Los brotes también se pueden producir por manos del personal, endoscopios, productos de la sangre, soluciones de nutrición parenteral, albúmina y equipamiento hospitalario como estetoscopios y diálisis.<sup>(67)</sup>

### ***Estructura Celular y Metabolismo***

Los genomas de varias cepas de *Enterobacter cloacae* han sido parcialmente secuenciado con el gen de ARN ribosómico 16S. Desafortunadamente, no existen genomas de *Enterobacter cloacae* que han sido completamente secuenciados. Como todas las bacterias gram negativas el *Enterobacter cloacae* presenta pared celular y membrana externa de lipopolisacáridos, el lípido-A libera citocinas, que pueden causar daños en los tejidos e ingresar a la sangre. Este organismo es un fermentador de la glucosa y es capaz de crecer en ambientes aeróbicos y anaeróbicos. El *Enterobacter cloacae* es positivo para la beta-galactosidasa, arginina dihidrolasa, y la ornitina carboxilasa.<sup>(68)</sup>

Bajo condiciones anaeróbicas, el *Enterobacter cloacae* es capaz de reducir selenito a selenio elemental con el fin de mantener sus células. Para realizar esta reacción esta bacteria necesita menaquinona, que actúa como un portador de electrones. Mediante la reducción de selenito con menaquinona, una fuerza motriz de protones se genera, permitiendo a la célula crecer lentamente en condiciones anaerobias.<sup>(69)</sup>

En ocasiones el agua se contamina con descargas de selenito industrial producido como resultado de la combustión de combustibles fósiles, la refinación de petróleo y la minería. El Selenito es soluble, tóxico y pueden bioacumularse en la cadena alimentaria, pero al *Enterobacter cloacae* se lo puede utilizar para reducir a selenio elemental que no es tóxico e insoluble. Los altos niveles de SEO en el agua ha sido identificado como la causa de las deformidades embrionarias y la muerte de aves acuáticas.<sup>(70)</sup> Al *Enterobacter cloacae* se lo puede encontrar en la piel humana y tejidos, así como frutas, vegetales, y dispositivos tales como un tanque de tratamiento de agua caliente. Aunque este organismo es principalmente un patógeno para las enfermedades humanas, al *Enterobacter cloacae* se ha utilizado para el control biológico de enfermedades de las plantas tales como la semilla del *Pythium ultimum* y utilizarse para controlar plagas de insectos sobre las hojas de morera y suprimir la enfermedad.<sup>(71)</sup>

### ***Patología***

Este organismo es un patógeno oportunista, lo que significa que la enfermedad se dirige a pacientes comprometidos, que tienen una enfermedad grave, tal como el virus

de la inmunodeficiencia humana.<sup>(68)</sup> Las infecciones nosocomiales son más frecuente de este organismo en UCI. El *Enterobacter cloacae* se ha aislado de las manos del personal, endoscopios, productos de la sangre, dispositivos para la presión intraarterial, estetoscopios , termómetros digitales y muchos más.<sup>(67)</sup>

El *Enterobacter cloacae* es responsable de diversas infecciones, tales como bacteriemia, infecciones del tracto respiratorio inferior, piel y tejidos blandos, infecciones del tracto urinario, endocarditis, infecciones intra-abdominales, artritis séptica, osteomielitis e infecciones oftálmicas. Estas infecciones son difíciles de manejar debido a su resistencia a los múltiples antibióticos.<sup>(67)</sup>

### ***Resistencia a los antibióticos***

Un estudio reciente encontró que los genes Rama y AcrAB del *Enterobacter cloacae* están asociados con la disminución de la susceptibilidad a la tigeciclina. La tigeciclina es un antibiótico que se utiliza contra patógenos bacterianos gram-positivos y gram-negativos incluyendo muchas cepas de *Enterobacter*.<sup>(72)</sup>

Los estudios han demostrado que el *Enterobacter cloacae* ha causado muchos brotes de infecciones en los centros de quemados. Se observó que el desarrollo de esta bacteria se relaciona con la gravedad de quemaduras de tercer grado y la admisión a estos centros. Los investigadores han encontrado que el *E. cloacae* es un habitante común de equipos hospitalarios, según un diario escrito por Joseph, Sharbaugh, y

Bannister, se encontró que un segundo brote aislado de *Enterobacter cloacae* fueron resistentes a la tobramicina, amikacina, y nitrato de plata. Además, se encontró que el contenido de plásmidos en estas cepas eran diferentes de las bacterias del primer foco. Como resultado de ello, el descubrimiento de una terapia para combatir las infecciones causadas por estas bacterias es muy complicado debido a las cepas multirresistentes de *E. cloacae*. El agente más eficaz contra esta bacteria son los aminoglucósidos, los antibióticos como la cefotaxima y cefaperazona están actualmente en uso y pueden ser utilizados como uno de los principales fármacos para combatir infecciones causadas por estas bacterias.<sup>(73)</sup>

#### **2.2.1.4 Escherichia coli.-**

Forma parte de la flora nativa intestinal, pero también es un enteropatógeno aunque no todas las cepas son igualmente virulentas. La *E. coli* es un aerobio facultativo, con una cadena de ADN, con flagelos, fimbrias, pilis, microcápsula (pocas con macrocapsula), indol positivo, descarboxilasa de lisinas positivas, fermentación de manitol y gas, lactosa positivos. El genoma de *E. coli* contiene un total de 5000 genes.<sup>(22)</sup>

#### ***Estructura celular y Metabolismo***

Los pili son frecuentes en la superficie de las cepas de *E. coli*. Las investigaciones han demostrado que algunas de estas estructuras influyen en la virulencia como

mediadoras de la fijación bacteriana a las superficies epiteliales humanas. Los pili manifiestan tropismo notable por los distintos tipos de células epiteliales, el cual depende de la disponibilidad de su receptor específico sobre la superficie de la célula huésped. La mayoría de las especies de *E. coli* expresa pili del tipo 1 (ordinarios). Estos pilis se fijan a los residuos de D-manosa que suelen encontrarse sobre la superficie de la célula endotelial y median, de esta manera, la adherencia a gran variedad de tipos de células.<sup>(32)</sup>

Ciertas subpoblaciones de *E. coli* poseen pili más especializados. Los pili P que se fijan a mitades de digalactósido que se encuentran sobre ciertas células de los mamíferos, como las uroteliales y los eritrocitos. Otros pili se fijan a las células intestinales y cuentan con su propio grupo de especificidades. Los que se fijan a los enterocitos humanos se denominan antígenos de factor de colonización (AFC) o pili formadores de haces (PFH) según el tipo de *E. coli* patógena participante y, posiblemente, el tipo de célula del tubo digestivo.<sup>(32)</sup>

La genética de la expresión de la pilina es un mecanismo muy complejo. Los genes están organizados en cúmulos multicistronicos que codifican subunidades estructurales de pilina y funciones reguladoras. Pueden coexistir pili de diferentes tipos en una misma bacteria y su expresión puede variar bajo diferentes condiciones ambientales. La expresión de la pilina del tipo 1 se puede encender o apagar mediante inversión de la secuencia del DNA cromosómico que contiene al promotor encargado de iniciar la transcripción del gen de pilina.<sup>(32)</sup>

La *E. coli* puede producir todas las clases de toxinas que elaboran las Enterobacteriaceae, como una citotoxina formadora de poros, toxinas inhibidoras de la síntesis de proteínas y otras diversas que alteran las vías mensajeras de las células huéspedes.<sup>(32)</sup> La hemolisina alfa es una citotoxina formadora de poros que se inserta en la membrana plasmática de gran variedad de células huéspedes de manera semejante a como la lo hace la estreptolisina O y la toxina alfa de *Staphylococcus aureus*. La toxina produce fuga del contenido citoplásmico y, finalmente, muerte celular.<sup>(32)</sup>

La toxina Shiga recibe su nombre en honor del microbiólogo que descubrió a *Shigella dysenteriae*; esta toxina se consideró inicialmente limitada a esa especie. En la actualidad se reconoce que existe en dos formas moleculares liberadas, por lo menos, por múltiples cepas de *E. coli* y *Shigella* cuando experimentan lisis. En esta descripción se empleara el término toxina de Shiga para todas las variantes moleculares que tienen el mismo modo de acción. Las toxinas de Shiga son del tipo AB. La unidad B dirige la fijación a un receptor glucolípidos específico (Gb<sub>3</sub>) que se encuentra sobre las células eucarióticas y entra en ellas dentro de una vacuola endocítica. Dentro de la célula la subunidad A cruza la membrana vacuolar en la red ciliar trans de Golgi, sale al citoplasma y modifica de manera enzimática el RNA ribosómico 28S de la subunidad ribosómica 60S mediante remoción de una base de adenina. Esto evita, mediante bloqueo de la síntesis de proteínas la fijación al ribosoma del aminoacil tRNA dependiente del factor 1 de alargamiento, lo que tiene como consecuencia muerte celular.<sup>(32)</sup>

La toxina lábil (LT) es también una toxina AB. Su nombre se relaciona con la propiedad física de la termolabilidad, que fue importante en su descubrimiento, y contrasta con la toxina termoestable. La subunidad B se fija a la membrana celular, y la subunidad A cataliza la ribosilación del ADP de una proteína G reguladora localizada en la membrana de la célula epitelial intestinal. Esta inactivación de parte de la proteína G produce activación permanente del sistema de adenilciclase relacionada con la membrana y de una cascada de sucesos, cuyo efecto neto depende de la función biológica de la célula estimulada. Si la célula es un enterocito, el resultado es estimulación de la secreción de cloruro hacia el exterior de la célula y bloqueo de la absorción de NaCl por ésta. El efecto neto es acumulación de agua y electrolitos en la luz intestinal. La estructura y el efecto biológico de la LT son muy semejantes a los de la toxina del cólera.<sup>(32)</sup>

La toxina estable (ET) es un péptido pequeño (17 a 18 aminoácidos) que se fija a un receptor de glucoproteína y da por resultado activación de una guanilciclase fija en la membrana. El incremento subsecuente de la concentración de GMP cíclico produce una secreción neta de líquidos y electrolitos hacia la luz intestinal semejante a la que origina la LT.<sup>(32)</sup>

### ***Patología***

Los mecanismos patogénicos de E. coli son: enteropatogénico, enterotoxigénico, enteroinvasivo, enterocitotóxico, enteroagregativo y difusamente adherente

#### **2.2.1.4.1. Escherichia coli ENTEROTOXIGENICA (ECET)**

##### **Aspectos epidemiológicos.**

Las cepas de ECET son las causas más importantes de diarrea del viajero en quienes visitan los países en desarrollo. Estas cepas también producen diarrea en los lactantes nativos de esos países, en los que son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad durante los dos primeros años de vida. Los brotes repetidos de diarrea causados por ECET y otros agentes infecciosos son causas importantes de retraso del crecimiento, malnutrición y retraso del desarrollo en los países del tercer mundo, en los que estas cepas son endémicas. La transmisión se efectúa al consumir alimentos y agua contaminados por casos humanos o portadores convalecientes. El peor riesgo de contagio está en los alimentos no cocinados, como ensaladas o carnes marinadas y vegetales. Es rara la transmisión directa de persona a persona, porque la dosis infectante tiene que ser elevada. Los animales no se ven afectados por ECET.<sup>(32)</sup>

##### **Patogénesis**

La diarrea por ECET es producida por cepas de E. coli que elaboran enterotoxina LT, enterotoxina ET o ambas en la luz del intestino delgado. Las cepas que elaboran ambas enterotoxinas producen enfermedad más grave. La adherencia a las microvellosidades de la superficie por pili de la clase del factor de colonización (AFC) es esencial para la descarga eficiente de la toxina en los enterocitos atacados. Los genes que codifican a los pili ET, LT y AFC se encuentran en plásmidos. Un solo

plásmido puede llevar los tres grupos de genes. Las bacterias se quedan sobre la superficie celular, en la que la acción estimulante de la adenilciclase de las toxinas produce flujo de agua y electrolitos desde el enterocito hasta la luz intestinal. La mucosa se vuelve hiperémica, pero no se lesiona durante el proceso. No ocurren invasión ni inflamación.<sup>(32)</sup>

#### **2.2.1.4.2. Escherichia coli ENTEROPATOGENA (ECEP)**

##### **Aspectos epidemiológicos.**

Las cepas de ECEP se identificaron por primera vez como causas de brotes explosivos de diarrea en salas de cuna de hospitales de Estados Unidos e Inglaterra durante el decenio de 1950. La enfermedad parece haber desaparecido en las naciones industrializadas, aunque quizá no se haya estimado bien su importancia a causa de la dificultad para establecer el diagnóstico. En los países en desarrollo ECEP es causa de hasta el 20% de los casos de diarrea en lactantes menores de un año de edad alimentados con biberón. Los reservorios son lactantes enfermos y portadores adultos, y la transmisión ocurre por vía fecal-oral. Los brotes que ocurren en las salas de cuna ponen de manifiesto la importancia de la difusión de la enfermedad por fómites, lo que sugiere que la dosis infecciosa para los lactantes es baja. Se han dado casos de adultos bajo circunstancias en las que el número de microorganismos ingeridos fue muy grande.<sup>(32)</sup>

## **Patogénesis**

Las cepas de ECEP se adhieren inicialmente a los enterocitos valiéndose de pili del tipo AFC para formar cúmulos de microcolonias sobre la superficie de estas células. Acto seguido, la lesión progresa con borradura de las microvellosidades y cambios de la morfología celular, entre los que se encuentran producción de “pedestales” impresionantes con las ECEP en sus partes altas. La combinación de estas acciones se denomina lesión de fijación y borradura. Las muchas etapas que participan en la formación de la lesión fijación y borradura se encuentran controladas de manera genética en un islote de patogenicidad, que contiene genes para la proteína de fijación mayor llamada intimina y un sistema de secreción por contacto. Este sistema de secreción inyecta por lo menos cinco proteínas de secreción de E.coli en el citoplasma de la célula atacada que incluye, de manera sobresaliente, el receptor para la intimina. Las otras proteínas de secreción de E.coli perturban las vías intracelulares de transducción de las señales; un efecto de esta acción es la inducción de modificaciones en las proteínas del citoesqueleto del enterocito (actina, talina). El citoesqueleto se acumula por debajo de las bacterias adheridas para formar los pedestales y completar la lesión fijación y borradura. No se sabe exactamente la manera en que esto produce diarrea, pero el cambio a partir del borde microvelloso normal hasta la lesión debe trastornar las funciones de absorción del intestino.<sup>(32)</sup>

### **2.2.1.4.3. Escherichia coli ENTEROHEMORRAGICA (ECEH)**

#### **Aspectos epidemiológicos**

La enfermedad por ECEH y el síndrome hemolítico urémico son resultado del consumo de productos de animales colonizados por cepas de esta clase. Está claro, a partir de casos secundarios en familias durante los brotes, que también ocurre transmisión de persona a persona. Esta enfermedad es más frecuente en los países desarrollados que en los que se encuentran en desarrollo. La *Escherichia coli* enterohemorrágica se reconoció por primera vez a principios del decenio 1980, cuando se relacionaron los brotes de síndrome hemolítico urémico ( anemia hemolítica, insuficiencia renal y trombocitopenia) con un solo serotipo de *E.coli*, O157:H7. Desde entonces, la enfermedad por ECEH es una causa importante de diarrea sanguinolenta en las naciones industrializadas y ha mantenido una relación notable, aunque no exclusiva, con el serotipo O157:H7, de manera particular en América del Norte.<sup>(32)</sup>

La aparición de ECEH se relaciona con su virulencia, su dosis infecciosa baja, su reservorio (ganado vacuno) y los cambios en la industria moderna de la elaboración de alimentos que provee al consumidor carne fresca. Es de importancia particular la dosis infecciosa baja, que se estima en 100 a 200 microorganismos. Este es un nivel en que los alimentos no necesitan llegar directamente desde el animal infectado, sino que se basta con que estén contaminados; por ejemplo, las grandes plantas modernas de procesamiento de carne pueden mezclar ECEH del ganado colonizado en un rancho con la carne de cientos de otras granjas criadoras y enviar con rapidez esta cepa por todo el país. Por este motivo, los peores brotes han ocurrido en países con los sistemas de producción de alimentos más avanzados. Si los microorganismos se

muelen con la carne para producir una hamburguesa, puede quedar una dosis infecciosa de ECEH incluso después de la cocción si la parte central de la carne se deja casi cruda. La leche no pasteurizada entraña un riesgo manifiesto, peor frutas y vegetales han sido también fuentes de la infección por ECEH.<sup>(32)</sup>

### **Patogénesis**

El aspecto distintivo de ECEH es la producción tanto de la toxina de Shiga como de las lesiones fijación y borradura descritas en el caso ECEP. Otra diferencia entre ECEH y ECEP es que la primera ataca primordialmente el colon, en tanto que la segunda infecta el intestino delgado. Los aspectos extraintestinales múltiples, como síndrome hemolítico y urémico, parecen el resultado de la toxina Shiga circulante. La interacción de ECEH con los enterocitos es muy parecida a la que tiene con ellos ECEP, salvo que las cepas de la primera no forman microcolonias sobre la mucosa. La proteína de la membrana exterior llamada intimina media la adherencia, y el sistema de secreción por contacto inyecta en el citoplasma las proteínas secretadas por E. coli, lo que produce alteraciones en el citoesqueleto del huésped, los genes para estas propiedades también se encuentran en los islotes de patogenicidad (PAI).<sup>(32)</sup>

Los aspectos de la lesión por fijación y borradura también son suficientes para producir diarrea no sanguinolenta. La toxina de Shiga elaborada produce trombosis capilar e inflamación de la mucosa del colon, cuya consecuencia es colitis hemorrágica. Aunque no se ha identificado en la sangre de casos humanos, se sospecha que la toxina de

Shiga se absorbe a través de la mucosa intestinal desnuda. La toxina de Shiga circulante se fija al tejido renal, en el que abunda de manera particular su glucoproteína receptora, y produce tumefacción glomerular y depósito de fibrina y plaquetas en la microvasculatura.<sup>(32)</sup>

#### **2.2.1.4.4. Escherichia coli ENTEROINVASORA (ECEI)**

Casi todos los aspectos de la enfermedad producida por ECEI son idénticos a la causada por Shigella, lo que pone de relieve la relación estrecha entre los géneros Shigella y Escherichia. Desde el punto de vista epidemiológico, las infecciones por ECEI se restringen a niños menores de 5 años de edad que viven en países en desarrollo. Los brotes ocasionales comprobados en naciones industrializadas suelen estar relacionados con alimentos o con agua contaminados. Esta incidencia más baja de la transmisión de persona a persona está relacionada con que la dosis infecciosa de ECEI es mayor que la de Shigella. El único reservorio conocido es el hombre.<sup>(32)</sup>

#### **2.2.1.4.5. Escherichia coli ENTEROAGREGADORA (ECEA)**

La bacteria ECEA produce una diarrea acuosa mucoide prolongada (> de 14 días de duración) en lactantes y niños de los países en desarrollo. Las cepas de ECEA se definen con base en el patrón que siguen las bacterias (localizado, difuso, apilado) cuando se adhieren a las células de mamíferos cultivadas. Aunque ECEA se adhiere con firmeza a la mucosa intestinal, No se encuentran las lesiones de fijación y

borramiento producidas por ECEP y ECEH. No se ha podido aclarar por completo la patogénesis de la diarrea, pero podría consistir en capacidad para formar una biopelícula de moco y bacterias sobre la superficie del intestino. No se observan células inflamatorias.<sup>(32)</sup>

Como la mayor parte de las diarreas son producidas por E. coli son leves y tienden a curar solas, el tratamiento no suele ser un problema particular. Cuando lo es, las piedras angulares son la rehidratación y las medidas de sostén, independientemente del agente causal en la caso de ECEH con colitis hemorrágica y síndrome hemolítico urémico, pueden requerirse medidas de sostén heroicas como hemodiálisis o hemaféresis. El tratamiento con trimetoprin y sulfametoxazol o quinolonas reduce la duración de la diarrea en los casos de infección por ECET, ECEI y ECEP, pero no cambia la evolución de la colitis hemorrágica ni el riesgo de síndrome urémico. Como el riesgo de síndrome hemolítico y urémico puede aumentar como consecuencia de los tratamientos antimicrobianos, muchos médicos creen que no procede tratar estos casos. Los agentes contra la movilidad no son útiles y están contraindicados cuando el agente etiológico puede ser ECEI o ECEH.<sup>(32)</sup>

#### **2.2.1.5. Klebsiella pneumoniae.-**

La K. pneumoniae es una bacteria de forma bacilar, anaerobia facultativa, inmóvil y usualmente encapsulada,<sup>(42)</sup> ampliamente esparcida en el ambiente, y presente de manera especial en las superficies mucosas de mamíferos;

en los seres humanos coloniza la nasofaringe y el tracto gastrointestinal.<sup>(43)(44)</sup> La tasa de detección de adultos portadores de *K. pneumoniae* en materia fecal es de 5-38%, y en nasofaringe entre 1 y 6%; en los niños el estado de portador fecal puede alcanzar el 100%.<sup>(45)</sup> Al respecto, es importante señalar que la tasa de colonización se incrementa hasta tres veces en el ambiente hospitalario, en forma directamente proporcional a la duración de la estancia y, especialmente, a la presión selectiva que ejercen los antibióticos sobre la flora comensal. Es así como se han informado los siguientes porcentajes de colonización en pacientes hospitalizados: en materia fecal: 67%; en la faringe: 19%, y en las manos: 14%. Esta alta frecuencia de colonización intrahospitalaria está definitivamente asociada con el uso de antibióticos de amplio espectro más que con factores asociados al cuidado de la salud. Todos estos aspectos adquieren mayor importancia porque los seres humanos podemos ser portadores de *K. pneumoniae* durante muchos años, con el riesgo de adquirir infecciones por ella y de diseminarla no solo en ambientes hospitalarios sino también en la comunidad, situación que se puede agravar dependiendo de su creciente resistencia a muchos antimicrobianos.<sup>(43)(44)</sup> Además, recientemente se ha demostrado que los pacientes colonizados por *K. pneumoniae* tienen dos a cuatro veces más infecciones asociadas al cuidado de la salud que los no colonizados.<sup>(44)</sup>

### ***Estructura celular y Metabolismo***

Diferentes características de esta bacteria, además de la producción de enzimas, pueden hacer que esté aumentando su prevalencia como causa de infecciones

hospitalarias; por ejemplo, se ha encontrado en muchos estudios que *K. pneumoniae* es un microorganismo muy adaptado al ambiente hospitalario y que sobrevive mucho tiempo en las manos del personal de salud, lo cual explica también su importancia y facilita su transmisión entre personas así como entre diferentes sitios de un mismo hospital y entre ciudades y países.<sup>(46)(47)</sup> Esa permanencia de *K. pneumoniae* en las manos y en el ambiente hospitalario se debe a diferentes propiedades y características de esta bacteria, entre las que se encuentran su capacidad de resistir a la desecación en el medio y la de sobrevivir en la piel debido a su cápsula hidrófila; dicha cápsula, además, protege a la bacteria de la fagocitosis por los polimorfonucleares y macrófagos y de los diversos factores bactericidas del hospedero. La cápsula de *K. pneumoniae* se compone de polisacáridos complejos y tiene subunidades repetidas de 4 a 6 azúcares, además de ácidos urónicos con carga negativa; tales subunidades permiten clasificarla en 77 tipos serológicos.<sup>(48)</sup> Las adhesinas y fimbrias no flagelares en la superficie de la bacteria, constituidas por subunidades de proteínas poliméricas, le permiten adherirse a las superficies y mantener el contacto con la célula hospedera. Posee además el antígeno O lipopolisacárido que protege a la bacteria contra la muerte mediada por el complemento; cuenta también con la actividad de la endotoxina, que facilita su multiplicación en los tejidos del hospedero.<sup>(49)(50)</sup>

Recientemente se ha demostrado también la presencia de plásmidos relacionados con la expresión de proteínas que median la fijación de este microorganismo a superficies plásticas, como las de catéteres vasculares y sondas vesicales.<sup>(49)(50)</sup> También secreta sideróforos, que son quelantes del hierro, metal esencial para el crecimiento

bacteriano; de esta manera asegura la obtención de tal nutriente y facilita su permanencia en el tejido afectado.<sup>(44)(48)</sup>

### ***Resistencia a los antibióticos***

Entre los mecanismos de resistencia de la *K. pneumoniae* se destaca la presencia de betalactamasas sumada a la pérdida o modificación de porinas, lo cual lleva a la disminución de la permeabilidad de la membrana externa bacteriana.<sup>(51)(52)</sup> Esto explica que la *K. pneumoniae* presente alta resistencia a los antibióticos betalactámicos,<sup>(53)(54)</sup> lo cual es de gran importancia porque estos antibióticos los más prescritos en todo el mundo son bactericidas potentes.<sup>(55)</sup> Dichas beta-lactamasas son un grupo muy heterogéneo de enzimas que confieren distintos grados de resistencia; en la actualidad hay descritas más de 700. Estructuralmente son proteínas compuestas por hojas  $\beta$  plegadas y hélices  $\alpha$ , capaces de inactivar diferentes familias de antibióticos betalactámicos en el espacio periplásmico antes de que hagan contacto con su blanco molecular.<sup>(56)</sup> El mecanismo de acción de estas enzimas consiste en hidrolizar el anillo beta-lactámico uniéndose a él mediante un enlace no covalente y adicionando una molécula de agua; al hidrolizar el anillo, el antibiótico beta-lactámico pierde sus propiedades y es incapaz de unirse a las proteínas captadoras de penicilina (PBP, por la sigla en inglés de penicillin binding proteins). Estas PBP tienen actividad de peptidasas en el ensamblaje final del peptidoglicano, componente principal de la pared

celular bacteriana, que es la estructura que le confiere turgencia a la bacteria; cuando la pared se debilita la bacteria simplemente estalla.<sup>(45)(47)(56)</sup>

Las beta-lactamasas de mayor importancia en la actualidad son las que se clasifican como de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas. Estas numerosas enzimas se han clasificado de muy diversas maneras, a saber: según su estructura, su función, el sustrato al que se unen, las sustancias que las inhiben, sus parámetros cinéticos y su expresión, o sea, si está codificada en el cromosoma o en plásmidos. En la actualidad las dos clasificaciones vigentes son la de Ambler y la de Bush-Jacoby-Medeiros.<sup>(56)(57)</sup>

La clasificación de Ambler, propuesta en 1980, se basa en la estructura molecular y la secuencia de aminoácidos de las enzimas: comprende los grupos A, B, C y D. Las beta-lactamasas de los grupos A, C y D tienen en su estructura el aminoácido serina y se llaman por ello serina-beta-lactamasas; estas enzimas hidrolizan penicilinas, oxacilina y cefalosporinas. Las del grupo B se conocen como metalo-beta-lactamasas y se diferencian de los otros tres grupos en que tienen como cofactor un ion de zinc en su estructura, que es necesario para poder ejercer su acción enzimática sobre penicilinas, cefalosporinas y carbapenems pero no sobre monobactámicos.<sup>(58)(59)</sup>

La clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros surgió en 1995 y se basa en las similitudes de la función de las enzimas. Las agrupa del 1 al 4, y el grupo 2 se subdivide con letras de la a la f; de este grupo, la mayoría son inhibidas por el ácido clavulánico; el

grupo 2b es el que corresponde a las BLEE,<sup>(45)(58)</sup> y los grupos 2f y 3 corresponden a las carbapenemasas, que están adquiriendo mucha importancia en la actualidad debido a que son betalactamasas con eficacia catalítica para la hidrólisis de los carbapenems, antibióticos que se tenían como única opción para tratar a los pacientes infectados por microorganismos productores de BLEE.

En general, las beta-lactamasas han tenido un proceso evolutivo muy interesante: a principios de los años 80 aparecieron en el mundo las primeras bacterias resistentes a los antibióticos beta-lactámicos (penicilinas y cefalosporinas de primera generación) debido a la acción de las beta-lactamasas; estos informes iniciales se relacionaron particularmente con *E. coli* y *K. pneumoniae*,<sup>(57)(60)</sup> por cuya razón la industria farmacéutica se vio obligada a desarrollar nuevos antibióticos de más amplio espectro conocidos como oximino-betalactámicos: cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona y el monobactámico aztreonam, que no eran hidrolizados por las beta-lactamasas iniciales; solo dos años después, en 1983, se reportó la primera BLEE mediada por plásmidos, la cual sí tenía actividad frente a los oximino-betalactámicos.<sup>(57)(61)</sup>

En Alemania se describieron las primeras betalactamasas de espectro extendido en una cepa de *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación, aislada de una paciente griega llamada Temoniera, de ahí que esta nueva familia de enzimas recibió el nombre TEM. Por lo tanto, las enzimas que antes tenían actividad contra las penicilinas y cefalosporinas de primera generación, ahora la adquirieron también

contra las cefalosporinas de tercera generación y el aztreonam, y desde entonces se denominan beta-lactamasas de espectro extendido o BLEE.<sup>(56)(58)(62)</sup>

Tanto la actividad de las BLEE como la de las carbapenemasas se relacionan con mutaciones puntuales, que corresponden al cambio en uno o varios aminoácidos de su estructura original. Por ejemplo, en TEM-1 si se cambia lisina por glicina o por glutamato se modifica la actividad y se convierte en TEM-3, y en el caso de SHV-1, si se cambia glicina por serina en la posición 238, se convierte en SHV-2 con actividad de BLEE, codificada por plásmidos y por lo tanto transferible. Se ha encontrado que estos cambios puntuales de aminoácidos en la secuencia original se deben a la presión selectiva ejercida por el uso masivo de antibióticos en los hospitales, principalmente en las UCI.<sup>(46)(47)(56)(58)(60)(63)</sup>

En cuanto a las carbapenemasas, en 1982 se identificó la primera, SME-1, en aislamientos de *Serratia marcescens* en Londres; luego, en 1984 en el sur de California se identificó la IMI-1 en *Enterobacter cloacae*; posteriormente, en 1990 en un hospital francés se identificó la NMC-A también en *Enterobacter cloacae*. Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar las aminocarboxi-penicilinas como cefalotina, imipenem y aztreonam; su actividad es inhibida parcialmente por el ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam. En 1996 se aisló la primera bacteria productora de la enzima KPC, llamada KPC-1; se trataba de una cepa de *K. pneumoniae* aislada en un hospital de Carolina del Norte, Estados Unidos.<sup>(64)</sup> Luego se siguió aislando estas enzimas de forma infrecuente hasta 2001, cuando se informaron brotes de

Enterobacteriaceae productoras de KPC en hospitales de Nueva York y Nueva Jersey, las cuales se siguieron diseminando; hasta el presente se las ha reportado en 27 estados de Estados Unidos y en otros países incluidos China, Colombia, Israel, Brasil y Francia. La mayoría de las enzimas KPC se detectan en aislamientos de *K. pneumoniae* y *E. coli* pero también se las ha informado en otros géneros de la familia Enterobacteriaceae como *Proteus* spp, *Serratia* spp, *Salmonella* spp y *Citrobacter* spp.<sup>(64)</sup>

Durante el año 2005 se identificaron en diferentes hospitales de Colombia dos aislamientos de *K. pneumoniae* resistente a carbapenems. Ambos fueron BLEE negativos y tuvieron un alto nivel de resistencia (concentración inhibitoria mínima - CIM- mayor de 256 µg/mL) para los tres carbapenems probados. Se estudiaron ambas cepas por secuenciación y se halló que tenían las enzimas KPC, con el gen *BlaKPC-2*.<sup>(65)</sup>

#### **2.2.1.6. *Serratia marcescens*.-**

Este bacilo Gram negativo es móvil, corto en forma de vara, anaerobio facultativo, que se clasifica como un patógeno oportunista. Fue descubierto en 1819 por Bartolomeo Bizio en Padua, Italia. Bizio nombró el género *Serratia* en honor al físico italiano llamado *Serratia*,<sup>(74)</sup> puede encontrarse en la flora intestinal del hombre y animales, en el ambiente y en reservorios pobres en nutrientes como el agua potable, cañerías y llaves, así como también en insumos hospitalarios como jabones, antisépticos, etc. Su adquisición es mayoritariamente nosocomial,

especialmente en unidades de cuidados intensivos, siendo secreciones respiratorias, heridas y orina, sitios frecuentes de colonización. Existen reportes de brotes epidémicos de *S. marcescens* que señalan como potenciales fuentes de transmisión los equipos de ventilación mecánica, desinfectantes, jabones y manos, otorgándose un rol fundamental en su origen al quiebre de la técnica aséptica, la reducción en la frecuencia en el lavado de manos y el incumplimiento de las normas destinadas al control de infecciones nosocomiales. Clínicamente, las bacteremias por *S. marcescens* se presentan con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades de base como diabetes, neoplasias e insuficiencia renal crónica.

De manera óptima, la *Serratia marcescens* crece a 37°C, pero puede crecer en temperaturas que van desde 5-40 °C. Crecen en los niveles de pH que van del 5 al 9. La *Serratia marcescens* es bien conocida por la pigmentación roja que produce llamada prodigiosina. La Prodigiosina se compone de tres anillos de pirrol y no se produce a temperaturas superiores a 37°C, pero si a temperaturas inferiores a 30°C.<sup>(75)</sup> La producción del pigmento rojo no está presente en todas las cepas, pero en las que está presente, pueden parecerse a la sangre.<sup>(76)</sup> Esto y el hecho de que la *Serratia marcescens* normalmente crece en el pan y hostias almacenados en lugares húmedos, ha llevado a los científicos a sugerir la contaminación por *Serratia* como una posible explicación para los milagros de transubstanciación (la conversión del pan en el cuerpo y sangre de Cristo). Por ejemplo, la historia del milagro de Bolsena afirma que en 1263, un sacerdote presidió una misa en la Basílica de Bolsena. Después de hablar las palabras de la consagración, la sangre empezó a gotear de la hostia

consagrada en sus manos y el altar, este evento fue representado por Rafael en los muros del Vaticano.<sup>(77)</sup>

### ***Estructura Celular y Metabolismo***

El genoma de la cepa DB11 de *Serratia marcescens* se secuenció por el Instituto Sanger. El genoma completado se compone de un único cromosoma circular de 5113.802 pares de bases que contienen un contenido de G + C del 59,51%.<sup>(78)</sup>

La *Serratia marcescens* es un microorganismo anaerobio facultativo, lo que significa que puede crecer, ya sea en la presencia de oxígeno (aeróbica) o en la ausencia de oxígeno (anaeróbica). Principalmente utiliza la fermentación como el medio de reunir energía y tiene varias enzimas como la superóxido dismutasa, catalasa y peróxidasas que lo protegen de especies reactivas del oxígeno, lo que le permite vivir en ambientes oxigenados. Hay pruebas bioquímicas que ayudan a identificar a la *Serratia marcescens* en el laboratorio. Es negativa para la prueba de rojo de metilo debido a su producción de 2,3-butanodiol y etanol, pero positivo para la prueba de Voges-Proskauer, que muestra la capacidad de un organismo para convertir el piruvato en acetona. La *Serratia marcescens* es positivo para glucosa y sacarosa (con producción de gas) en pruebas de fermentación. Es nitrato positivo ya que el nitrato se utiliza generalmente como el aceptor final de electrones en lugar de oxígeno.<sup>(79)</sup> Además es citrato positivo, el citrato utiliza para producir ácido pirúvico. La pigmentación roja (prodigiosina) que la *Serratia marcescens* produce es importante porque puede servir

como un factor de diferenciación, pero sólo está presente en algunas cepas. La Prodigiosina puede activar el sistema inmune (anticuerpos y células T), por lo que es posible que la *Serratia marcescens* puede limitar la síntesis de prodigiosina y por lo tanto pueda escapar de la detección por el sistema inmune del huésped. Muchas cepas parecen haber perdido la capacidad de producir en absoluto.<sup>(74)</sup>

### ***Patología***

La *Serratia marcescens* es un patógeno oportunista que causa infecciones nosocomiales. Es resistente a muchos antibióticos usados tradicionalmente para tratar las infecciones bacterianas, como la penicilina y la ampicilina.<sup>(80)</sup> Esto es debido a todas las características de la *Serratia marcescens* como son: membrana de lipopolisacáridos, la capacidad de sobrevivir en condiciones aeróbicas y anaeróbicas, y su motilidad.<sup>(76)</sup> La mayoría de las cepas son resistentes a varios antibióticos debido a la presencia de factores R (genes que codifican resistencia a los antibióticos) en plásmidos.<sup>(77)</sup> Hay muchas enfermedades que están asociadas a la *Serratia marcescens*: sepsis, abscesos, bacteriemia, meningitis cerebral, infecciones del tracto urinario, osteomielitis, infecciones oculares, y endocarditis.<sup>(76)</sup>

También, como se mencionó en la estructura de la célula, la capa de LPS actúa como una endotoxina (un componente de la célula que es inofensivo, siempre y cuando el patógeno permanezca intacto). Si se produce la liberación de LPS, estos sobreestimulan las defensas del huésped y pueden provocar un shock endotóxico

letal.<sup>(81)</sup> La presencia de LPS por lo tanto, hace que sea más difícil matar a la *Serratia marcescens* sin causar la muerte de las células del huésped.

Esta bacteria además contiene los factores R que ya se mencionaron anteriormente y que son tipos específicos de plásmidos que llevan uno o más genes que confieren resistencia a otras bacterias. Un estudio encontró que de los 22 múltiples *strains* resistentes, 21 fueron capaces de transferir una cierta forma de su resistencia a los demás. Este estudio también demostró que la resistencia a los medicamentos es mucho más frecuente en *Serratia* que en cualquier otro miembro aislado de las enterobacterias. También se encontró que no sólo los factores R pueden mediar la resistencia a los medicamentos para las cepas que antes eran susceptibles a ciertos medicamentos, sino que también les otorga mayor resistencia adicional a las drogas, que las cepas que ya antes eran resistentes.<sup>(82)</sup>

Las bombas de expulsión son otro mecanismo sofisticado que elimina y remueve más toxinas que pueden ser fatales para el microorganismo. Específicamente, la SdeXY fue la primera bomba de flujo multifármaco que pertenece a la familia RND (División de resistencia-nodulación-célula) que se encontró en la *S. marcescens*. El gen Sdey es un miembro de la familia RND, mientras que el sdex es un miembro de las proteínas de fusión de membrana. Cuando funciona correctamente (no mutada), estas proteínas reducen la susceptibilidad del organismo a la eritromicina, tetraciclina, norfloxacin, acriflavina, y rodamina 6G. Otras bombas de flujo también se han clasificado como el SdeAB RND y la bomba de SdeCDE RND, que son similares en sus funciones a las

anteriores, con una variedad que contienen una amplia especificidad de sustrato y el segundo consiste en una membrana de proteínas de fusión (MFP) y RND con dos transportadores diferentes (SdeD y SDEE).<sup>(83)</sup>

En investigaciones actuales, un estudio reciente sugiere que la *Serratia marcescens* OST3 produce una prodigiosina llamado MAMPDM ((2,2'-[3-metoxi-1'-amil-5'-metil-4-(1"-pirrilo)] dipirrimetano)) que puede tener un impacto importante en el tratamiento del cáncer. Este pigmento rojo demostró una actividad citotóxica selectiva en líneas celulares de cáncer, pero en contraste reveló una toxicidad reducida para las células no malignas. Llegaron a la conclusión de que la *Serratia marcescens* OST3 puede ser una sola vez utilizada como un fuente de desarrollo de un compuesto anti-cáncer.<sup>(84)</sup>

Otro estudio sugiere que la *Serratia marcescens* con su cepa NCTC 10211 puede servir como un probiótico para inhibir el crecimiento de *H. pylori*, el agente causante de úlceras estomacales, este estudio se encuentra actualmente en desarrollo.<sup>(85)</sup>

### ***Resistencia a los antibióticos***

Algunos de los antibióticos han demostrado ser eficaces contra la *Serratia marcescens*, los antibióticos beta-lactámicos, que matan las bacterias mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular.<sup>(76)</sup> Parte de la naturaleza problemática de este organismo es su capacidad para colonizar cualquier superficie. Por ejemplo, la

*Serratia marcescens* ha sido identificado como el organismo más común encontrado en raspados corneales y lentes de contacto.<sup>(80)</sup>

### **2.2.2. FAMILIA PSEUDOMONADACEAE**

Esta familia Pseudomonadaceae, está conformada por una gran variedad de especies que habitan en el suelo y en las aguas estancadas, y forman parte de la flora nativa del intestino de varias especies animales. Son de vida libre, y se encuentran en el material orgánico en descomposición, donde tienen un importante papel en su degradación. Algunas especies son patógenos de plantas, mientras que otras pueden producir infecciones en animales, y solo unas pocas se han encontrado en infecciones humanas. El patógeno de mayor importancia médica es *Pseudomonas aeruginosa*, que se da en infecciones nosocomiales y en pacientes inmunodeficientes, y presenta una elevada mortalidad.<sup>(22)</sup>

Los miembros de este género son bacilos aerobios y anaerobios facultativos. La mayoría son móviles por un flagelo polar o por un mechón formado por dos o tres flagelos. Casi todas las especies poseen fimbrias y pilis. Algunas especies forman una delgada microcápsula compuesta por polisacáridos, no forman esporas, y como características relevantes, no fermentan los azúcares. Su metabolismo es oxidativo de tipo respiratorio, y son aerobios estrictos. Algunas cepas producen pigmentos. Casi todas crecen en agar MacConkey con colonias lactosa negativas (transparentes) y

algunas especies pueden desarrollarse a 4 °C, pero la mayoría son mesofílicas.<sup>(22)</sup>

Como es un grupo muy extenso de microorganismos, se han clasificado sobre la base de su homología de ADN y ARNr, además de sus características comunes de cultivo, en grupos del I al V.

El grupo I se subdivide en: Grupo fluorescente. Estas especies producen pigmentos de este tipo e incluye el género *Pseudomonas*, con la importante especie *Pseudomonas aeruginosa*, junto con *Pseudomonas fluorescens* y *Pseudomonas putida*. Grupo no fluorescente, constituido por *Pseudomonas stutzeri*, *Pseudomonas mendocida*, *Pseudomonas alcaligenes* y *Pseudomonas pseudoalcaligenes*.

En el grupo II se encuentra el género *Burkholderia*, con las especies *pseudomallei*, *mallei* y *cepacia*.

El grupo III incluye dos géneros: *Comamonas* y *Acidovorax*.

El grupo IV contiene *Pseudomonas diminuta* y *vesicularis*.

En el grupo V está el género *Stenotrophomonas* (antes llamado *Xanthomonas*) y la especie prototipo es *maltophilia*.<sup>(22)</sup>

En este trabajo citaremos a las especies más prevalentes y a las que encontramos en el Hospital Quito No1 como son la *Pseudomonas aeruginosa* y a la *Burkholderia cepacia*.

#### **2.2.2.1 *Pseudomonas aeruginosa*.**

Esta especie se ha encontrado frecuentemente en infecciones hospitalarias. Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* se

observan más frecuentemente en personas con inmunidad deprimida, en los que sufren quemaduras, en enfermos con alteraciones metabólicas como la diabetes, en pacientes con neoplasias malignas y en convalecientes que han sido sometidos a instrumentación o cateterismo. Con frecuencia se manifiestan infecciones urinarias en personas de edad avanzada y debe cuidarse de las infecciones por este agente a los pacientes sometidos a drogas inmunosupresoras.<sup>(22)</sup>

La *Pseudomona aeruginosa* puede instalarse en cualquier órgano o tejido (desde una simple herida o quemadura), invadir el oído externo y colonizar las vías urinarias, los pulmones, el endocardio, la córnea y los huesos. De una infección localizada en alguno de esos tejidos, puede diseminarse por el torrente circulatorio, producir septicemias de alta gravedad e instalarse en otros tejidos, dando lugar a procesos supurativos. Estas formas clínicas diseminadas generalmente son de una alta tasa de mortalidad.<sup>(22)</sup>

### ***Estructura celular y Metabolismo***

Contiene pilis o fimbrias que se extienden desde la superficie de la célula. En el lipopolisacárido se encuentran las diferencias para la clasificación en inmunotipos. Se expresan más de un tipo antigénico O al mismo tiempo y su expresión en la membrana externa se relaciona de manera inversa con la producción de alginato: si producen alginato, no expresan el antígeno.<sup>(22)</sup>

Es de sumo interés identificar este agente etiológico en cualquier órgano donde se encuentre, debido a que de forma natural la *Pseudomona aeruginosa* es resistente a muchos antimicrobianos que se utilizan en la práctica diaria. Solamente la identificación permite hacer el diagnóstico etiológico, el estudio bacterioscópico y la investigación de anticuerpos no son de utilidad.<sup>(22)</sup>

Se puede hacer la siembra en casi cualquier medio de cultivo, es adaptable a diferentes nutrientes y tolera con facilidad los medios alcalinos. Es cultivado en agar sangre y produce una amplia zona de hemólisis beta. En medios especiales como agar, las pseudomonas incrementan la producción de pigmento. Se puede cultivar en los medios de cultivo de las enterobacterias, en donde produce colonias muy características de color gris con brillo metálico, y en todos los medios se puede percibir un aroma que semeja al de las uvas fermentadas. Una vez que tenemos las cepas puras, hacemos un sistema bioquímico que se manifiesta solamente por la utilización de citrato de sodio como única fuente de carbono. La gran mayoría de las otras pruebas de este sistema son negativas. Se utilizan medios como el agar peptona con o sin sangre, MacConkey y EMB. Hay medios selectivos para *Pseudomonas aeruginosa* como agar **cetrimida**. La identificación de la especie aeruginosa es por:  
Olor: produce olor a uvas o nixtamal, por la producción de trimetilaminas.

Pigmentación: produce **piocianina**, que es de color azul, y **pioverdina** o fluoresceína, que va de amarillo verdoso a amarillo café. La combinación de pioverdinas amarillas y piocianinas azules dan como resultado el color verde asociado con la mayoría de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* sobre agares sin colorantes. Existen cepas

apiocianogénicas, que no producen pigmentos. Otras cepas menos frecuentes pueden sintetizar, en lugar de los pigmentos anteriores, un pigmento rojo soluble en agua llamado **piorrubina** o un pigmento café denominado **piomelanina**.

Morfología colonial: pueden ser lisas, rugosas, mucoides, y gelatinoides; en agar sangre algunas cepas presentan beta hemólisis.

Oxidasa: son oxidasa positivas, excepto las *Stenotrophomonas* y glucosa positivas.<sup>(22)</sup>

### ***Patología***

Considerando el efecto de los factores de patogenicidad, podemos agruparlos en tres tipos: los factores de colonización, la endotoxina de pared y las sustancias extracelulares.

- a) Los factores de colonización incluyen a las fimbrias, que se encuentran en todas las cepas, y una capa mucosa que se localiza en la superficie de la pared y que contribuye al anclaje de la bacteria en las células de los tejidos.
- b) La endotoxina de la pared, que como en otros bacilos gramnegativos, es un lipopolisacárido que causa necrosis focal en el sitio de colonización.
- c) Las sustancias extracelulares incluyen: dos hemolisinas, una es un glucolípido y la otra es una fosfolipasa; ambas llevan a la destrucción total de los eritrocitos de varias especies. Además, dos proteasas, a una de ellas se le llama exotoxina “ A ” y es un polipéptido que está formado por una fracción A y otra fracción B. Esta última se fija a las células receptoras y la fracción A como proenzima, se activa e inhibe la síntesis de las proteínas por inactivación del

factor de elongación. El principal órgano blanco de esta toxina es el hígado. La exotoxina "S", se sabe que también inhibe la síntesis proteica, pero el mecanismo no está aún bien aclarado. La exoenzima S probablemente protege a los organismos de la muerte dentro de los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos. La tercera exotoxina es una leucocidina de elevado peso molecular.<sup>(22)</sup>

En algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* se ha encontrado una enterotoxina, que podría explicar la diarrea que se encuentra en pacientes en quienes se aísla esta cepa, predominantemente en las evacuaciones líquidas. Durante la multiplicación bacteriana, se producen la glucoproteína slime, que sirve para la adherencia y colonización; contiene tres tipos de proteasas extracelulares: la elastasa, que destruye fibras elásticas de las paredes vasculares, degrada complemento, inactiva IgG e IgA, rompe proteínas séricas, inhibe la función neutrófila, inactiva CD4 e interleucina 2, inhibe leucocitos NK y degrada la transferrina. La proteasa alcalina destruye múltiples proteínas como la interleucina 2 y moléculas de adhesión leucocitaria. La proteasa IV favorece la queratitis.

La lecitina PA-I inhibe el crecimiento de las células epiteliales respiratorias. La fosfolipasa C es de dos tipos: una hemolítica (PLC-H) y otra no hemolítica (PLC-N). Ambas degradan la fosforilcolina, constituyente de la sustancia tensoactiva pulmonar, lo que conduce a atelectasia. Las fosfolipasas, además liberan productos que actúan

como protectores de los microorganismos ante la presión osmótica pulmonar. Por lo tanto, las fosfolipasas intervienen en las infecciones respiratorias.<sup>(22)</sup>

La *Pseudomona aeruginosa* produce infecciones nosocomiales y adquiridas en la comunidad. Puede manifestarse como infección de vías urinarias nosocomial (en pacientes con sondas), meningitis, septicemia, bacteremia, ectima gangrenoso, enterocolitis, infecciones de quemaduras y heridas, neumonía primaria, neumonía necrotizante, infecciones pulmonares crónicas, osteomielitis, infecciones de piel y tejidos blandos, otitis crónica externa, otitis media crónica y otitis externa maligna, endocarditis, infecciones oculares, queratitis y paroniquia.<sup>(22)</sup>

### ***Resistencia a los antibióticos***

Resulta de gran importancia mencionar la resistencia de esta bacteria, no solo a los antibióticos, sino también a los efectos de algunos antisépticos, ya que se ha aislado de compuestos cuaternarios de amonio y de algunos jabones que contienen hexaclorofeno. Esta resistencia, que es mayor que la de las otras especies en sus formas vegetativas, le permite tener vida libre y puede sobrevivir en amplios nichos ecológicos. Es necesario señalar que la ebullición destruye esta cepa en cinco minutos y que los desinfectantes fenólicos y de gluteraldehído son de gran eficacia.<sup>(22)</sup>

Debemos mantener en mente los pocos antimicrobianos que son de utilidad en el tratamiento de las infecciones por esta cepa, particularmente cuando se hacen

tratamientos sintéticos. La gran mayoría de las cepas aisladas son susceptibles a: gentamicina, amikacina, y tobramicina, muchas de ellas también son sensibles a carbenicilina y ticarcilina. Es muy importante mencionar que la asociación de tobramicina y carbenicilina tiene un efecto sinérgico de mucha utilidad, sobre todo en las infecciones diseminadas. <sup>(22)</sup>

Otros antimicrobianos que se pueden utilizar son: cefotaxima, cefoperazona, ceftazidima, ticarcilina-ácido clavulánico, piperacilina y piperacilina-tazobactam, y las carboxiquinolonas flurinadas, como ciprofloxacina, aztreonam e imipenem. Se conoce cierta sinergia entre las penicilinas antipseudomonas y los aminoglucósidos. La resistencia puede ser mediada por b-lactamasas o por plásmidos. Las cepas adquiridas en la comunidad son más susceptibles que las provenientes del ambiente hospitalario. <sup>(22)</sup>

Como patógeno nosocomial, las medidas preventivas son similares a otros patógenos hospitalarios. En los hospitales se localizan sobre todo en los sitios con humedad, como los lavabos, vertederos, regaderas, tinas de baño y otras áreas, por lo que se requiere de limpieza estricta de manera frecuente. <sup>(22)</sup>

### **2.2.2.3 Burkholderia cepacia.-**

Fue descrita por primera vez por Walter Burkholder de la Universidad de Cornell en 1949, cuando se determinó que era el causante de la

podredumbre bacteriana de bulbos de cebolla. Originalmente fue nombrado *Pseudomonas cepacia* y más tarde se cambió a su nombre actual, *Burkholderia cepacia*. Tienen forma de barra de vida libre, móviles que van desde 1,6 hasta 3,2 micras. Se ha encontrado que poseen flagelos polares multitrícos así como pili utilizados para su fijación. La *Burkholderia cepacia* se pueden encontrar en el suelo, el agua y las plantas infectadas, animales y seres humanos.<sup>(86)</sup> Además tiene capacidad de descomponer compuestos tóxicos que se encuentran en los pesticidas y herbicidas. También se ha observado que reprimen ciertos patógenos transmitidos por el suelo y está siendo considerada como un agente para promover el crecimiento de los cultivos.

La aparición de especies de *Burkholderia cepacia* varía en función de la tensión y el medio de cultivo utilizado. Tres medios de cultivo están siendo utilizados actualmente para aislar las bacterias. Son los siguientes: *Pseudomonas cepacia* agar (PCA), la oxidación de fermentación polimixina bacitracina lactosa agar (OFBL), y *Burkholderia cepacia* agar selectivo (BCA). El último medio ha demostrado ser el más eficaz, las cepas formarán colonias puntiformes visibles dentro de las 24 horas, y las colonias parecen ser lisas y algo elevadas.

### ***Estructura celular y metabolismo***

El número de replicones y tamaños varían de una cepa a otra en especies de *Burkholderia cepacia*. El más grande replicón se encuentra en la cepa N2P5 (9,3 Mb). La mayoría de las especies contienen de 2 a 4 replicones grandes, y muchos también

contienen replicones más pequeños. Muchas especies contienen plásmidos, y todas las especies tienen cromosomas circulares.<sup>(87)</sup>

La *Burkholderia cepacia* es capaz de crecer en más de 200 compuestos orgánicos. Es muy versátil en este sentido. De especial interés es su capacidad para utilizar el compuesto aromático clorado 2,4,5 - triclorofenoxiacético como una fuente de carbono y energía. Este compuesto se encuentra en muchos pesticidas y herbicidas. Algunas de las estructuras celulares de la *Burkholderia cepacia* incluyen flagelos polares utilizados para la motilidad y pilis utilizados en la adhesión. Algunas especies complejas de *Burkholderia cepacia* pueden expresar uno de los dos tipos de flagelina que difieren en tamaño. El tipo I es 55 kDa y el tipo II es de 45 kDa. Aparte de la motilidad, los flagelos también funcionan en la adhesión, en la producción de biopelículas, y en la producción de una respuesta inflamatoria en un huésped infectado.<sup>(88)</sup>

La *Burkholderia cepacia* o *Pseudomonas cepacia*, difiere de la mayoría de otras *pseudomonas*, ya que tiene niveles más altos de la enzima deshidrogenasa 6-fosfogluconato (6PGAD). Esta enzima se utiliza en una vía llamada la derivación de pentosa (otra alternativa más lenta a la glucólisis). Por lo tanto, los niveles más altos de esta enzima sugieren que tiene el potencial para utilizar también la derivación de pentosa.<sup>(89)</sup>

## **Patología**

La *Burkholderia cepacia* en los seres humanos es más conocida por su infección en pacientes con fibrosis quística, así como pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y otros pacientes con sistemas inmunes comprometidos. Todas las especies dentro del complejo *Burkholderia cepacia* se han aislado en pacientes con fibrosis quística.<sup>(90)</sup> Todavía hay mucho que aprender acerca de los factores de virulencia utilizados por la *Burkholderia cepacia*, tres factores de virulencia mejoran su patogenicidad en las células epiteliales que incluyen a las lipasas, metaloproteasas, y serino-proteasas. Las metaloproteasas juegan un papel importante en la virulencia de la *Burkholderia*, en el tejido pulmonar. Una metaloproteasa específica, la ZmpB, es proteolíticamente activa contra muchas proteínas en la matriz extracelular de los pulmones, incluyendo el colágeno de tipo IV y la fibronectina. La ZmpB también ha demostrado ser eficaz en la destrucción de los miembros del sistema inmune, este factor de virulencia está directamente relacionado con el daño del tejido pulmonar y la generación de una respuesta continua del huésped. La serino-proteasa, tal como lipasa, ha demostrado que es un factor clave en la invasión intracelular del tejido pulmonar. Sin embargo, su mayor contribución a la "*Burkholderia cepacia*" es su capacidad para permitir que las bacterias utilicen ferritina como una fuente de hierro. La ferritina no ha demostrado ser una fuente de hierro para otro tipo de bacterias patógenas hasta el momento, lo que le da a la "*Burkholderia cepacia*" una ventaja única sobre otras bacterias.<sup>(91)</sup> Hay una alta tasa de mortalidad en pacientes infectados

con *Burkholderia cepacia*. Muchos desarrollan lo que se conoce como síndrome *cepacia*. Esta es una neumonía necrotizante fatal que es actualmente incurable.

Mientras que la infección en los pacientes con fibrosis quística es la más común y muy perjudicial, la *Burkholderia cepacia* puede también infectar pacientes con fibrosis no quística, incluso los pacientes no inmunocomprometidos. La *B. cepacia* se ha asociado con lesiones cutáneas del pie en personal militar, una enfermedad conocida como "pie pantano". Los aislamientos de *B. cepacia* se han obtenido a partir de catéteres, heridas, esputo, orina, incluso puede infectar jabones, soluciones de dextrosa, y muchas cosas más. Esto significa que las personas que trabajan en centros hospitalarios pueden estar expuestos al contagio. Debido a que la infección cruzada es tan frecuente, es importante que los pacientes infectados estén separados de los pacientes no infectados. <sup>(92)</sup>

La gravedad de la infección por *Burkholderia cepacia* es debido en parte a su formación de biopelículas, que son comúnmente resistentes a los antibióticos. La iniciación de un biofilm es dependiente de los pilis y flagelos utilizados para la fijación, así como a través del movimiento lateral que agranda la colonia. La maduración de la biopelícula se ha encontrado que depende de la producción de exopolisacáridos que son los que estabilizan la arquitectura tridimensional de la biopelícula.<sup>(93)</sup> Las etapas iniciales de la infección también se ha relacionado con la captación de hierro, la *Burkholderia cepacia* produce los siguientes cuatro sideróforos que se unen al hierro: Ácido salicílico, ornibactin, piocelin y cepabactin que sirven para atravesar la barrera

epitelial y de algún modo inhibir los mecanismos de defensa pulmonares naturales del cuerpo. Los lipopolisacáridos también se han demostrado que inducen una respuesta inflamatoria en los pulmones de los pacientes infectados, lo que le permite a la infección convertirse cada vez más necrotizante.<sup>(94)</sup>

La investigación ha sugerido que el sitio de unión de la *B. cepacia* es una molécula llamada, GalNAc 1-4Gal, que se encuentra en los glucolípidos. Estos glucolípidos son parte de la mucosa que se encuentra en los seres humanos. Esto ofrece una posible explicación para el aumento de la susceptibilidad de los pacientes con fibrosis quística ya que sus mecanismos de aclaramiento mucociliar están alterados. El aumento de la mucina en los pulmones de pacientes con fibrosis quística permite la persistencia de la bacteria.<sup>(95)</sup> Ciertas cepas de *B. cepacia* poseen pilis. Estos pilis o fimbrias, son fácilmente asociados con propiedades adhesivas de las bacterias. Una nueva investigación ha atribuido a la unión de la *B. cepacia* por sus fimbrias peritricosas a las células en el tracto respiratorio humano. Las fimbrias se adhieren a una proteína, citoqueratina 13, que se encuentra en la superficie de las células bronquiales humanas normales. Puesto que estas células de las vías respiratorias superiores presentan citoqueratina 13 pueden actuar como receptores para la *B. cepacia*. También se ha sugerido que la inflamación provoca un aumento de la citoqueratina 13 y por lo tanto facilita el crecimiento y la proliferación de las bacterias.<sup>(95)</sup>

La *Burkholderia cepacia* es un organismo importante en la investigación actual sobre el combustible biodiesel. Los aceites vegetales han llamado mucho la atención como

fuente renovable, con un potencial para la producción del combustible diesel. La razón por la que estamos buscando una fuente de energía alternativa es debido a los gases nocivos de escape de los motores a diesel derivados del petróleo. Los aceites vegetales se los puede convertir en una sustancia llamada biodiésel. Ésteres metílicos y etílicos de los ácidos grasos, más comúnmente conocidos como biodiesel, no son tóxicos y biodegradables, son razones excelentes para que el biodiesel sea un gran sustituto para el petróleo diesel. En este experimento, Nouredini et al. utiliza la transesterificación de aceite de soja con metanol, etanol, y lipasas procedentes de diversos microorganismos donde este daría la mayor cantidad de ésteres de alquilo. Los esterres de alquilo son el nombre que se les da a las moléculas que se conocen comúnmente como biodiesel. Se determinó que la lipasa de la Burkholderia cepacia mostró la mayor resistencia al metanol que todas las lipasas probadas de los diversos microorganismos, y que también mostraron la más alta actividad catalítica hacia la reacción de transesterificación.<sup>(96)</sup>

### ***Resistencia a los antibióticos***

La Pseudomona cepacia posee un promotor inducible  $\beta$ -lactamasa, codificado por el gen de la Peña, que es el que permite al organismo catabolizar compuestos  $\beta$ -lactámicos. Esta actividad  $\beta$ -lactamasa inducible está conectada con una mayor resistencia de P. cepacia a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. La  $\beta$ -lactamasa es un producto común de muchas bacterias gram-negativas, sin embargo, la actividad inducible de las penicilinasas presente en la P. cepacia está vinculada con la

capacidad de esta especie para hidrolizar la penicilina y para utilizarlo como una fuente de carbono.

Las Penicilinasas son responsables de casi el 80% de la actividad  $\beta$ -lactamasa de la cepa. Además de la penicilinasas, una segunda  $\beta$ -lactamasa se ha identificado; una enzima con actividades principalmente cefalosporinasas. La *Pseudomonas aeruginosa* también produce una  $\beta$ -lactamasa, sin embargo, las diferencias entre estas dos especies provocan diferentes respuestas a los antibióticos. Infecciones por *Pseudomonas cepacia* son mucho menos sensibles a la terapia con antibióticos  $\beta$ -lactámicos que por infecciones de *Pseudomonas aeruginosa* en la misma población de pacientes. La  $\beta$ -lactamasa de la *P. cepacia* 249, es la cepa particularmente asociada con la capacidad de metabolizar la penicilina. Se encontró que esta penicilinasas difiere en gran medida de la  $\beta$ -lactamasas ampC cromosómica asociada con la *P. aeruginosa* en términos de propiedades físicas, el perfil de sustrato, y la cinética de inducción.<sup>(97)</sup>

### **2.2.3. FAMILIA MORAXELLACEAE**

En esta familia encontramos y que van a ser objeto de nuestro estudio a la *Moraxella catarrhalis*, y al *Acinetobacter baumannii*.

### 2.2.3.1 *Moraxella catarrhalis*.-

A la *Moraxella catarrhalis* fue inicialmente ubicada en un género separado llamado *Branhamella*. La razón para ello fue que los demás miembros del género *Moraxella* son baciliformes y raramente causan infección en humanos. Sin embargo resultados de estudios de hibridación de DNA y comparación de secuencias de RNA ribosomal 16S fueron usados para justificar la inclusión de la especie *catarrhalis* en el género *Moraxella*.<sup>(98)</sup>

El nombre *Moraxella* fue dado en honor a Victor Morax, un oftalmólogo suizo quien fue el primero en describir el género. *Catarrhalis* es derivado de *katarrhein*, palabra griega que originalmente significaba 'escurrir', describiendo el flujo profuso de nariz y ojos asociado típicamente con inflamación severa en resfriados. La *Moraxella catarrhalis* es un diplococo gram-negativo, aerobio, oxidasa positivo. Desde su descubrimiento, a finales del siglo XIX, ha sido objeto tanto de cambios en la nomenclatura y clasificación taxonómica como de su consideración de comensal o patógeno. Actualmente, es aceptado como el tercer patógeno más importante en el tracto respiratorio humano después del *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. En los últimos 20 años, esta bacteria ha emergido como un importante patógeno causante de infecciones en el tracto respiratorio superior de niños y ancianos, e infecciones del tracto respiratorio inferior en adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).<sup>(98)</sup> Inicialmente, la *M. catarrhalis* había sido considerada como un organismo comensal, no patógeno, que formaba parte de la flora habitual nasofaríngea. Debido también a su morfología, no es de extrañar que esta bacteria fuera englobada dentro

del grupo de las neisserias no patógenas de la orofaringe. El nombre de esta especie ha cambiado a lo largo de los años y su clasificación taxonómica ha sido causa de gran controversia.<sup>(98)</sup>

Actualmente, el género *Moraxella* engloba cocos y bacilos cortos, los cuales están relacionados genéticamente; por eso, Bovre propone su división en dos subgéneros: *Branhamella*, que englobaría los cocos, y *Moraxella*, para los bacilos cortos. Así pues, algunos autores prefieren el nombre de *Branhamella catarrhalis* debido a que i) las otras especies de *Moraxella* son bacilos cortos, mientras que *M. catarrhalis* son diplococos, ii) *M. catarrhalis* es un importante patógeno del tracto respiratorio humano, mientras que las especies de *Moraxella* rara vez causan infección en humanos. Como se desprende de todo esto, la nomenclatura de esta bacteria continúa siendo motivo de controversia entre los investigadores y es susceptible de sufrir nuevos cambios.

### ***Estructura celular y metabolismo***

**Lipooligosacáridos:** El lipooligosacárido (LOS) es un importante factor de virulencia en las bacterias gramnegativas. El LOS de *M. catarrhalis* no expresa el extremo antigénico O de las cadenas, característico de las enterobacterias; así pues, está formado por un lípido A, unido a una estructura interna formada por oligosacáridos. Se han distinguido tres serotipos de LOS. El serotipo A es el predominante, y se encuentra en el 61% de las cepas, mientras que los serotipo B y C se encuentran en el 29% y 5%, respectivamente. El 5% restante permanece sin identificar. La estructura

interna contiene un polisacárido común en el serotipo A, B y C, lo que explica la reacción cruzada existente entre los tres serotipos. Además, se ha visto que la respuesta humoral está dirigida a estos epítomos comunes, por lo que un LOS correctamente detoxificado y conjugado con una proteína transportadora podría ser un interesante candidato a una posible vacuna, que sería efectiva en el 95% de las cepas.<sup>(98)</sup>

**Peptidoglucano:** La *Moraxella catarrhalis* posee capas de peptidoglucano en su pared celular. Se ha demostrado que este compuesto es el responsable de la activación de varias funciones de los macrófagos, por lo que estaría implicado en un tipo de actividad suicida que explicaría la baja virulencia de esta bacteria.<sup>(98)</sup>

**Proteínas de membrana externa:** Las proteínas de membrana externa (OPMs) de *M. catarrhalis* se clasificaron inicialmente en ocho tipos principales según la movilidad en geles SDS-PAGE, desde la A hasta la H, existiendo un alto grado de similitud entre ellas, lo que las convierte en interesantes candidatos para vacunas.

**Fimbrias:** Los pilli o fimbrias son filamentos de subunidades proteicas polimerizadas llamadas pilina que se extienden a lo largo de la superficie de la bacteria y permiten la adherencia a las células de la mucosa del hospedador. Esta adherencia es el primer escalón en la patogenia de la infección y prevención de esta bacteria. Se han encontrado fimbrias en algunas cepas de *M. catarrhalis*, pero no en todas, observando que las bacterias que poseen fimbrias se unen de forma más efectiva a las células epiteliales inferiores que las bacterias que carecen de ellas. Estudios de hibridación

muestran que los pilli de *M. catarrhalis* son del tipo 4, aunque estudios recientes han demostrado la presencia de otros tipos distintos. Una posibilidad para inhibir la unión de *M. catarrhalis* a la superficie de la mucosa, y prevenir así su colonización, es el estudio e identificación del receptor específico que media esta adherencia, del que hasta ahora sólo se sabe que está formado por glucoesfingolípidos.<sup>(98)</sup>

**Cápsula:** La cápsula es un importante mecanismo de virulencia, generalmente para prevenir la fagocitosis. Se ha sugerido la presencia de una cápsula polisacárida, aunque esta no es detectable en las colonias obtenidas en placas de agar, por lo que se requieren más estudios para confirmar su presencia.<sup>(98)</sup>

### ***Patología***

La *Moraxella catarrhalis* ha sido descrita exclusivamente en humanos, siendo capaz de colonizarlos sin causar enfermedad, motivo por el cual esta bacteria se clasificó como comensal. El foco primario de colonización es el tracto respiratorio humano aunque, ocasionalmente, se han aislado también en el tracto genital. Los porcentajes de colonización son variables y dependen de diferentes factores como la edad, estado de salud, factores socio-económicos, localización geográfica o variación estacional.<sup>(98)</sup>

**La Infección nosocomial:** En el pasado se sugirió la propagación de *M. catarrhalis* dentro del hospital, como fuente de infección nosocomial, pero no pudo ser confirmado por carecer de sistemas de tipificado fiables. A mitad de la década de los 80 se pudo

demostrar la implicación de esta bacteria como causante de infección nosocomial en unidades respiratorias, aislándose la misma cepa en cinco pacientes y dos miembros del personal hospitalario, confirmando el mismo patrón genotípico mediante análisis de los fragmentos obtenidos con endonucleasas de restricción. No obstante, a este respecto, quedan muchas preguntas sin responder. Así pues, se desconoce cuál es el vehículo de transmisión o reservorio de esta bacteria, y se ha sugerido al propio personal del hospital o contaminaciones del ambiente. Igualmente se desconoce el modo de transmisión, pudiendo ser persona a persona, por diseminación mediante aerosol o por fuentes medioambientales, ya que *M. catarrhalis* es capaz de sobrevivir en un esputo expectorado durante al menos tres semanas. En tanto no se aclaren estas cuestiones, es difícil proponer estrategias racionales para prevenir esta fuente de infección nosocomial.<sup>(98)</sup>

Ocasionalmente se han descrito casos de bacteriemia, asociada a neumonía o inmunosupresión, peritonitis (principalmente en pacientes con diálisis peritoneal), sinusitis, meningitis, artritis séptica, celulitis, osteomielitis, endocarditis y pericarditis.<sup>(98)</sup>

### ***Resistencia a los antibióticos***

La primera cepa productora de  $\beta$ -lactamasa fue descrita en 1976. A finales de la década de los 90, el porcentaje de este tipo de cepas se situó entre el 90 y 95%, cifras que permanecen hasta el momento. La razón de este aumento no ha sido establecida y, aunque se ha atribuido genéricamente al uso de antibióticos  $\beta$ -lactámicos, el

aumento de cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas en otras especies como *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae* no ha sido tan espectacular. Las  $\beta$ -lactamasas presentes en *M. catarrhalis* son de dos tipos, diferenciables ambas mediante enfoque isoeléctrico, y cuyo origen es desconocido. Las dos enzimas son fenotípicamente similares y se han designado BRO-1 y BRO-2. Las  $\beta$ -lactamasas BRO hidrolizan penicilina, ampicilina y amoxicilina. BRO-1 es la más frecuente, estando presente en, aproximadamente, el 90% de cepas productoras. <sup>(98)</sup>

Las cepas de *M. catarrhalis* son uniformemente sensibles a las quinolonas, amoxicilina /clavulánico, cefalosporinas, ticarcilina, piperacilina, macrólidos, cloranfenicol y aminoglucósidos. Los porcentajes de resistencia al cotrimoxazol varían ampliamente, según las series. Se han comunicado casos aislados de cepas resistentes a las tetraciclinas, eritromicina, fluoroquinolonas, macrólidos, piperacilina y a algunas cefalosporinas. <sup>(98)</sup>

### **2.2.3.2 Acinetobacter baumannii.-**

El *Acinetobacter baumannii*, antes llamado *Acinetobacter calcoaceticus*, es un patógeno oportunista que se encuentra en el suelo y el agua. Uno de los primeros *Acinetobacter* se encontró en la tierra y fue descubierto en 1911 por MW Beijerinck. En la década de 1970 el *A. baumannii* era susceptible a los antibióticos comunes, pero ahora se ha convertido en una bacteria resistente a múltiples fármacos, capaces de adquirir genes de resistencia. Una de las

primeras cepas resistentes a los antibióticos de *A. baumannii* llama carbapenem-resistentes baumannii (CRAB) fue aislado en 1991.<sup>(34)</sup> El *A. baumannii* generalmente afecta a pacientes con sistemas inmunológicos bajos, lo que ha causado infecciones nosocomiales y las principales preocupaciones en los hospitales debido a la capacidad del *A. baumannii* a vivir en una variedad de superficies hospitalarias como drenajes quirúrgicos y catéteres.<sup>(35)</sup> Recientemente, hubo un número creciente de infecciones del torrente sanguíneo causada por *Acinetobacter* resistente a múltiples fármacos entre los miembros del servicio de las operaciones militares de Irak y Afganistán: Operación Libertad Iraquí y la Operación Libertad Duradera, respectivamente.<sup>(36)</sup>

### ***Estructura celular y metabolismo***

El *A. baumannii* se caracteriza por tener un único cromosoma circular que contiene 3.976.747 pares de bases en la que 3454 se utilizan para la codificación de proteínas.<sup>(37)</sup> Una cepa de *A. baumannii* llamada AYE contiene una isla de resistencia de 86kb, llamado AbaR1, que se compone de 45 genes de resistencia y actualmente es la isla más grande conocida hasta la fecha.<sup>(38)</sup> Una isla de resistencia es una sección de un cromosoma que contiene los genes necesarios para codificar resistencia a los antibióticos. De los 45 genes de resistencia, 25 genes codifican la resistencia contra muchos antibióticos como: tetraciclinas, aminoglucósidos, cotrimoxazol y cloranfenicol. Hay 14 genes de resistencia que codifican para integrones clase 1, que son secciones del cromosoma capaz de la recombinación, la expresión, y la integración. El *A. baumannii* AYE tiene tres plásmidos, pero ninguno

contiene marcadores de resistencia. No sólo la cepa AYE contienen genes de resistencia, sino también una secuencia común de aminoácidos con otros organismos, lo que demuestra el intercambio genético, donde "39 genes (44%) es probable que se originó a partir de *Pseudomonas* spp., 30 (34 %) de *Salmonella* spp., 15 (17%) a partir de *Escherichia* spp., y 4 (4%) a partir de otros microorganismos ".<sup>(38)</sup>

El *A. baumannii* son cocobacilos encapsulados generalmente no móviles.<sup>(39)</sup> Las características de la membrana celular externa incluyen porinas y canales de flujo de salida que contribuyen a la resistencia a los antibióticos. En general, las porinas son proteínas de canales que permiten el transporte de moléculas a través de la membrana y también son sitios de unión para los antibióticos. Sin embargo, el *A. baumannii* tiene menos y más pequeñas las porinas que otras bacterias Gram-negativas, disminuyendo de ese modo la permeabilidad celular y el aumento de resistencia a los antibióticos. Curiosamente, menos del 5% de las moléculas son permeables a la membrana celular, que es menor de la que se encuentra en la *Escherichia coli*.<sup>(40)</sup> En algunos estudios se encontró que la resistencia al antibiótico, carbapenem, era el resultado de la falta de un gen de proteína de membrana externa de 29 kDa denominada Caro. Se cree que la proteína Caro está involucrada con la importación de carbapenem en la célula.<sup>(41)</sup>

Bombas de flujo ubicadas en la membrana celular se utilizan para bombear productos químicos y antibióticos fuera de la célula. Bombas de expulsión en el *A. baumannii*

incluyen la resistencia a la tetraciclina, se denominan Tet (A) y Tet (B), parte de la superfamilia (MFS), tareas de intercambio de protones y tetraciclina. <sup>(40)</sup>

La pared celular del *A. baumannii* no es estática, sino que cambia en respuesta a las condiciones ambientales. En un estudio, se descubrió que cuando se coloca en condiciones secas hubo un aumento en el espesor de la pared celular, causado por un cambio en la distancia de la membrana externa y la membrana plasmática. <sup>(99)</sup>

El *A. baumannii* es capaz de sobrevivir en diversas condiciones hospitalarias ya sea en húmedo o seco. El *A. baumannii* tiene la capacidad de evitar la desecación durante más de 30 días en superficies secas, aunque la tasa de supervivencia depende de donde la cepa específica vino originalmente de (por ejemplo, condiciones húmedas o secas). <sup>(99)</sup>

Una cepa del *A. baumannii*, es capaz de formar biopelículas en superficies de vidrio y de plástico a través de pilis. <sup>(100)</sup> La producción de biopelículas se puede explicar como el *A. baumannii* puede sobrevivir en diferentes tipos de condiciones en los hospitales, incluyendo condiciones estáticas, tales como ropa de cama y muebles, mientras que también es capaz de vivir en condiciones muy duras, tales como catéteres y tubos respiratorios. Además produce exopolisacáridos que refuerza la biopelícula. <sup>(100)</sup>

## **Patología**

El *Acinetobacter baumannii* causa 2-10% de todas las infecciones por Gram-negativos en los EE.UU. y Europa, representa poco riesgo para las personas sanas, pero generalmente causa infecciones a las personas con sistemas inmunológicos debilitados.<sup>(38)</sup> En particular, la unidad de cuidados intensivos (UCI) de hospitales normalmente están equipadas con ventiladores y equipos invasivos como catéteres, que son factores que pueden contribuir al *A. baumannii* infecciones como la neumonía, la meningitis, la septicemia, las infecciones de las vías urinarias y respiratorias. En un estudio, se demostró que el *A. baumannii* podría causar la apoptosis o muerte celular a las células epiteliales humanas de la laringe a través de una proteína de membrana externa (OMP 38).<sup>(101)</sup>

El *A. baumannii* se transfiere fácilmente de no sólo paciente a contacto con el paciente, sino también contacto con el paciente y su entorno. El estudio titulado "Importación de *Acinetobacter baumannii* en una unidad Burn: un brote recurrente de infecciones asociadas con la contaminación ambiental generalizada", documenta un paciente infectado con *A. baumannii* mientras era transportado al hospital y luego infectar a otros dos pacientes. Lo misterioso es que la misma cepa que infectó a los primeros pacientes regresó seis meses más tarde en otros pacientes heridos, a pesar del hecho de que las pruebas se llevaron a cabo después del primer brote que mostraron que no hubo ningún otro *A. baumannii* presente. No está claro cómo el *A. cepa baumannii* reapareció después de seis meses.<sup>(102)</sup>

En el estudio titulado, "Resistencia a los desinfectantes en aislados clínicos epidemiológicamente definidos de *Acinetobacter baumannii*", los investigadores examinaron si existía una correlación entre la propagación del *A. baumannii* y su recepción a los desinfectantes. Los investigadores probaron cepas tanto esporádicas y nosocomiales y encontraron que los desinfectantes han funcionado bien sólo si se utiliza correctamente con el tiempo de exposición y no se diluye.<sup>(103)</sup>

### ***Resistencia a los antibióticos***

Debido al creciente número de *A. baumannii* bacterias resistentes a los antibióticos y la falta de nuevas formas de antibióticos para tratar las infecciones, el estudio titulado "En las actividades in vitro de la combinación carbapenem / sulbactam, colistina, la combinación y la tigeciclina colistina/rifampicina contra carbapenem resistentes *Acinetobacter baumannii*", examina los efectos de la combinación de diferentes tipos de antibióticos utilizados en la actualidad. En general, el estudio mostró que cuando se cultiva *A. baumannii* en el laboratorio, las combinaciones de antibióticos como imipenem / sulbactam y colistina / tigeciclina, demostró ser eficaz contra el tratamiento de carbapenem resistentes por *A. baumannii*.<sup>(104)</sup>

### **2.3 USO DE ANTIMICROBIANOS EN INFECCIONES NOSOCOMIALES POR BACTERIAS GRAM NEGATIVAS.**

Uno de los grandes retos que enfrenta el clínico en el diagnóstico oportuno y como consecuencia el tratamiento específico de enfermedades infecciosas es la aparición y diseminación de bacterias capaces de resistir el efecto de antibióticos a los cuales, por especie, eran previamente susceptibles. La información para que una bacteria desarrolle un mecanismo de resistencia bacteriana se encuentra en su material genético y por lo tanto la capacidad natural de las bacterias de modificar su material genético ya existente o de recibir material genético de forma horizontal de otras bacterias de la misma especie y hasta de diferente género, favorece la aparición y diseminación de estos mecanismos de resistencia bacteriana.<sup>(105)</sup> Por lo tanto la aparición de estos mecanismos de resistencia bacteriana son hasta cierto punto un evento natural. Por otra parte ha sido evidente que la presión de selección del uso de antibióticos particularmente del uso indiscriminado e inadecuado de los antibióticos de amplio espectro ejerce una presión de selección para la aparición y diseminación de los mecanismos de resistencia bacteriana<sup>(105)(106)</sup> lo cual es más evidente en poblaciones cerradas que reciben estos tipos de tratamientos como ocurre en el ambiente hospitalario.<sup>(105)</sup> De tal manera que el problema de las infecciones nosocomiales causadas por agentes bacterianos se asocia cada vez con mayor frecuencia a bacterias resistentes a los antibióticos a los cuales eran previamente susceptibles con un gran impacto en morbilidad y mortalidad.<sup>(107)</sup> La utilización de cefalosporinas de espectro extendido como son las cefalosporinas de tercera, cuarta

generación y monobactámicos se han considerado en las últimas dos décadas entre los tratamientos de elección para infecciones nosocomiales causadas por bacterias Gram negativas como *E. coli*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp*, entre otras. Sin embargo, a través del tiempo, el incremento en el uso de estas cefalosporinas se ha asociado a incremento en el aislamiento de bacterias Gram negativas resistentes a ellas,<sup>(108)(109)</sup> lo que se ha convertido en un serio problema en el tratamiento de estas infecciones nosocomiales.<sup>(108)(110)</sup> Los mecanismos de resistencia bacteriana identificados en Gram negativos son

- a) alteración del sitio blanco particularmente en proteínas fijadoras de penicilina (PBP).
- b) disminución en la permeabilidad al antibiótico;
- c) la producción de betalactamasas que inactivan los antibióticos que pueden ser las betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) y las de tipo AmpC<sup>(105)(108)</sup>.

La producción de BLEEs por las bacterias Gram negativas se considera el principal mecanismo de resistencia.<sup>(108)</sup> Estas enzimas han sido detectadas en casi todas las especies de *Enterobacteriaceas* predominantemente en *K. pneumoniae* y *E. coli*. La mayoría de estas enzimas han evolucionado de las betalactamasas TEM-1, TEM-2 y SHV-1 que están ampliamente distribuidas entre las enterobacterias.<sup>(108)(110)</sup>

El nombre de “TEM” es una contracción de Temoniera, que era el nombre de la paciente de quien se aisló una *E. coli* con esta enzima por primera vez. En contraste “SHV” es una contracción de *sulphydryl* variable (sulfidril variable) nombre que

describe las propiedades bioquímicas de estas betalactamasas.<sup>(110)</sup> Generalmente la información genética para la síntesis de BLEEs está codificada en plásmidos y dado que éstos son fácilmente transmisibles entre los diferentes miembros de las enterobacterias<sup>(108)(111)</sup> hace más fácil la diseminación de este fenotipo de resistencia entre estas bacterias. La acumulación con otros genes que codifican resistencia es factible, lo que genera transmisión de multirresistencia en un solo plásmido.<sup>(111)</sup>

A pesar de que la producción de BLEEs se describió inicialmente en Europa en 1983, inmediatamente después se identificaron en Estados Unidos de Norteamérica (EUA) y a partir de entonces se han identificado prácticamente en todo el mundo.<sup>(108)</sup> Cepas productoras de BLEEs han sido encontradas principalmente en *Klebsiella spp*, *Enterobacter* y *E. coli* entre otras, asociadas a brotes nosocomiales en grandes hospitales particularmente en las áreas de cuidados intensivos y quirúrgicas,<sup>(105)(108)(112)</sup> pero recientemente también se han identificado como causales de brotes en unidades de cuidados para pacientes crónicos o asilos de ancianos.<sup>(113)</sup>

En Europa la BLEE identificada con mayor frecuencia ha sido del tipo SHV-5 mientras que en los EUA TEM-10 y TEM-12 son las más prevalentes.<sup>(112)</sup> En América Latina existe escasa información pero estudios principalmente de Argentina, Venezuela, Brasil y México reportan SHV-5 y CTX-M2 como las más prevalentes.<sup>(113)</sup> En México Silva y col. Han sido los pioneros en el análisis de este tipo de resistencia bacteriana y han descrito que en un análisis de *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Enterobacter spp* resistentes predominan BLEEs de tipo SHV particularmente SHV-5 y adicionalmente

describieron una nueva BLEEs denominada TLA-149,<sup>(114)</sup> que hasta el momento sólo ha sido descrita en México.

El incremento en esta asociación de Infecciones Nosocomiales y bacterias Gram negativas productoras de BLEEs es multifactorial, pero principalmente se describe a la capacidad de estas bacterias de poder intercambiar material genético del tipo de plásmidos lo cual se favorece por la selección a través de los tratamientos con antibióticos de amplio espectro, generalmente de forma empírica, que son más necesarios en los pacientes gravemente enfermos.<sup>(106)</sup> Además estos pacientes se encuentran con múltiples procedimientos invasivos que favorecen la diseminación endógena y cruzada de este tipo de microorganismos.<sup>(107)</sup>

Desde el punto de vista de investigación el conocimiento sobre si el gen que codifica la resistencia se acarrea en un plásmido o en el cromosoma tiene aplicación en las estrategias de control de las infecciones. Una vez conocido el tipo de betalactamasa y el gen que la codifica se puede seguir la ruta epidemiológica con mayor seguridad o evaluar cómo se ha diseminado este problema evolutivamente en una región, entre diferentes hospitales o dentro del mismo hospital. Adicionalmente, sirve para guiar al clínico a escoger la terapia empírica apropiada inicial o qué tipo de programa de control de antibióticos necesita implementar.<sup>(115)</sup> Existe gran controversia en el tratamiento adecuado de Infecciones Nosocomiales causadas por Gram negativos productores de BLEEs. Existen algunos reportes de buena evolución clínica a pesar de recibir cefalosporinas para el tratamiento de infecciones causadas por organismos

productores de BLEEs.<sup>(116)</sup> Una explicación para esto es que la eficacia del tratamiento está afectada por el sitio de la infección, como en el caso de la terapia empírica para las infecciones urinarias con microorganismos resistentes al agente usado que puede ser exitosamente tratada debido a las altas concentraciones de antibiótico alcanzadas en la orina. Otro factor importante que compromete la eficacia del tratamiento es el efecto inóculo en el cual su concentración inhibitoria mínima (MIC) se puede incrementar de 4 a 100 veces con el incremento de la población bacteriana conllevando a una falla del tratamiento a pesar que los resultados *in vitro* indiquen que es un aislamiento sensible o de resistencia intermedia.<sup>(116)</sup> La importancia del sitio de la infección llega a ser más clara si se analizan infecciones más serias, como bacteremias donde se ha demostrado que la mortalidad puede ser tan alta como del 75% cuando se usó terapia empírica inicial inadecuada, comparada con 28% entre los pacientes que recibieron terapia inicial adecuada.<sup>(117)</sup>

Se considera que los carbapenemes son efectivos en el tratamiento de infecciones con bacterias productoras de BLEEs con susceptibilidades de 93 al 100%.<sup>(118)</sup> Otra posibilidad de tratamiento si las cepas permanecen susceptibles son las fluoroquinolonas.

Los betalactámicos más inhibidores de betalactamasas han demostrado una buena actividad *in vitro* contra organismos productores de BLEEs, además han demostrado proteger contra la adquisición de los mismos.<sup>(119)</sup> Es importante enfatizar que dada la asociación de estos dos elementos que son Infecciones Nosocomiales y resistencia de

Gram negativos por producción de BLEEs las intervenciones que han demostrado que pueden limitar la diseminación de este tipo de cepas son las mismas políticas para cualquier tipo de Infección Nosocomial, como reforzamiento de lavado de manos, identificar y aislar a los pacientes colonizados e infectados, uso de guantes y bata para los pacientes identificados en la unidad, restricción de antibióticos para los cuales la clona es resistente y cierre de la unidad en caso necesario. Si el problema identificado es endémico debe considerarse la implementación de un programa de control de antibióticos, así como de identificación de factores de riesgo para colonización y de transmisión cruzada de estas cepas que están causando estas infecciones. Esta combinación de Infecciones Nosocomiales e incremento de la resistencia antimicrobiana en cepas bacterianas que las causan es un perfecto ejemplo de la asociación de dos poderosos enemigos que complican el tratamiento de enfermedades infecciosas con gran impacto en morbilidad y mortalidad para los individuos que las padecen.

## **2.4 PREVENCIÓN Y VIGILANCIA DE INFECCIONES NOSOCOMIALES.**

### **2.4.1. PREVENCIÓN DE INFECCIONES NOSOCOMIALES**

La prevención de las infecciones nosocomiales exige un programa integrado y vigilado, que incluya los siguientes elementos clave:

- Limitar la transmisión de microorganismos entre los pacientes que reciben atención directa por medio de prácticas apropiadas de lavado de las manos, uso de guantes y asepsia, estrategias de aislamiento, esterilización, desinfección y lavado de la ropa.
- Controlar los riesgos ambientales de infección.
- Proteger a los pacientes con el uso apropiado de antimicrobianos profilácticos, nutrición y vacunación.
- Limitar el riesgo de infecciones endógenas con reducción al mínimo de los procedimientos invasivos y fomento del uso óptimo de antimicrobianos.
- Vigilar las infecciones e identificar y controlar brotes.
- Prevenir la infección de los miembros del personal.
- Mejorar las prácticas de atención de pacientes seguidas por el personal y continuar la educación de este último.

El control de infecciones es una responsabilidad de todos los profesionales de salud, a saber, médicos, personal de enfermería, terapeutas, farmacéuticos, ingenieros y otros.<sup>(33)</sup>

### **Estratificación del riesgo**

La posibilidad de contraer una infección nosocomial está determinada por factores referentes al paciente, como el grado de inmunodeficiencia, y las intervenciones que intensifican el riesgo. El nivel de la práctica de atención de los pacientes puede diferir en distintos grupos expuestos a un riesgo distinto de contraer una infección. Convendrá realizar una evaluación del riesgo para clasificar a los pacientes y planear intervenciones de control de las infecciones.<sup>(33)</sup>

### **Reducción de la transmisión de una persona a otra**

#### ***Descontaminación de las manos***

La importancia de las manos en la transmisión de las infecciones nosocomiales está bien demostrada y puede reducirse al mínimo con medidas apropiadas de higiene. Sin embargo, el cumplimiento con la práctica de lavado de las manos a menudo es subóptima.

Eso se debe a varias razones, tales como la falta de equipo accesible apropiado, una alta razón trabajador de salud-paciente, alergia a los productos empleados para el lavado de las manos, falta de conocimientos del personal sobre riesgos y procedimientos, recomendación de un período de lavado demasiado largo y el tiempo requerido.<sup>(33)</sup>

#### ***Ropa protectora***

El uniforme de trabajo debe fabricarse de material fácil de lavar y descontaminar. En lo posible, se debe usar un uniforme limpio todos los días. Hay que cambiarse de

uniforme después de la exposición a la sangre o cuando se moje por sudor excesivo o por exposición a otros líquidos.

Los zapatos son muy importantes en las unidades asépticas y el quirófano, el personal debe usar zapatos especiales, fáciles de limpiar.

Los gorros en las unidades asépticas y en el quirófano se deben utilizar durante la realización de ciertos procedimientos invasivos, el personal debe usar gorros o capuchas que cubran totalmente el pelo.<sup>(33)</sup>

Las mascarillas de lana de algodón, gasa o papel son ineficaces. Las de papel con material sintético para filtración son una barrera eficaz contra los microorganismos.

- Las mascarillas se usan en varias situaciones; los requisitos al respecto varían según el fin.
- Protección de los pacientes: el personal usa mascarillas para trabajar en el quirófano, cuidar a los pacientes con inmunodeficiencia y perforar diversas cavidades del cuerpo. Basta con una mascarilla quirúrgica.
- Protección del personal: el personal debe usar mascarillas al cuidar a los pacientes con infecciones transmitidas por el aire o realizar una broncoscopia o un examen similar. Se recomienda una mascarilla de alto rendimiento.
- Los pacientes con infecciones transmitidas por el aire deben usar mascarillas quirúrgicas cuando estén fuera de su habitación de aislamiento.

Los guantes se usan para los siguientes fines:

- Protección de los pacientes: el personal usa guantes estériles para una intervención quirúrgica, el cuidado de pacientes con inmunodeficiencia y procedimientos invasivos de las cavidades del cuerpo.

- Se deben usar guantes sin esterilizar para el contacto con todos los pacientes en que hay posibilidad de contaminación de las manos o para el contacto con cualquier membrana mucosa.<sup>(33)</sup>

- No se deben reutilizar los guantes desechables.

El látex y el cloruro de polivinilo son los materiales usados con más frecuencia para la fabricación de guantes. La calidad, es decir, la ausencia de porosidad o de perforaciones y la duración del uso, varía mucho de un tipo de guante a otro. Puede ocurrir sensibilidad al látex, y el programa de salud ocupacional debe tener normas para evaluar y tratar ese problema.<sup>(33)</sup>

Para evitar la transmisión de infecciones de un paciente a otro por medio de inyecciones:

Elimine las inyecciones innecesarias, use agujas y jeringas estériles, use agujas y jeringas desechables, si es posible, evite la contaminación de los medicamentos, y siga las prácticas seguras de desecho de objetos cortantes y punzantes.<sup>(33)</sup>

### ***Prevención de la transmisión por el medio ambiente***

Para reducir al mínimo la transmisión de microorganismos por el equipo y el medio ambiente, es preciso establecer métodos adecuados de limpieza, desinfección y

esterilización. En cada establecimiento se necesita tener normas y procedimientos por escrito, actualizados a intervalos regulares.<sup>(33)</sup>

### **Limpieza del entorno hospitalario**

- La limpieza regular es necesaria para asegurarse de que el ambiente del hospital esté visiblemente limpio y sin polvo ni suciedad. En total, 99% de los microorganismos se encuentran en un ambiente donde hay “suciedad visible” y la finalidad de la limpieza regular es eliminar esa suciedad, ni el jabón ni los detergentes tienen actividad antimicrobiana y el proceso de limpieza depende fundamentalmente de la acción mecánica.

- Debe haber normas que especifiquen la frecuencia de la limpieza y los agentes empleados para las paredes, los pisos, ventanas, camas, cortinas, rejas, instalaciones fijas, muebles, baños y sanitarios y todos los dispositivos médicos reutilizados.<sup>(33)</sup>

### ***Esterilización***

La esterilización es la destrucción de todos los microorganismos. Desde el punto de vista operativo, se define como una reducción de la carga microbiana en proporción de  $10^{-6}$ . La esterilización puede lograrse por medios físicos o químicos.<sup>(33)</sup>

## 2.4.2 VIGILANCIA DE INFECCIONES NOSOCOMIALES

La prevalencia de infecciones nosocomiales en los pacientes de un establecimiento determinado es un indicador de la calidad y seguridad de la atención.

La institución de un proceso de vigilancia para supervisar esa tasa es un primer paso indispensable para puntualizar los problemas y prioridades locales y evaluar la eficacia de la actividad de control de infecciones.<sup>(33)</sup>

La vigilancia, en sí, es un proceso eficaz para reducir la frecuencia de infecciones nosocomiales.

- Mejora de la atención de salud con mejor calidad y mayor seguridad, pero con
- Cambios en la atención al haber nuevas técnicas o nuevos agentes patógenos o alteración de la resistencia de los ya existentes, pacientes con un mayor número de casos agudos de enfermedad, población de edad avanzada, etc.
- Necesidad de vigilancia activa para observar los riesgos de infección variables, además de la determinación de las necesidades de cambio de las medidas de control.

La meta fundamental es la reducción del número de infecciones nosocomiales y su costo.

Los objetivos específicos de un programa de vigilancia son los siguientes:

- Hacer que el personal clínico y otros trabajadores del hospital estén más conscientes de las infecciones nosocomiales y la resistencia a los antimicrobianos, de manera que aprecien la necesidad de acción preventiva.

- Vigilar las tendencias: incidencia y distribución de las infecciones nosocomiales, prevalencia y, donde sea posible, incidencia ajustada según el riesgo con el fin de hacer comparaciones intra e interhospitalarias.
- Señalar la necesidad de crear programas de prevención nuevos e intensificados y evaluar el efecto de las medidas de prevención.<sup>(33)</sup>
- Señalar los posibles puntos en que se puede mejorar la atención de los pacientes y la necesidad de efectuar otros estudios epidemiológicos (por ejemplo, análisis de los factores de riesgo).

La estrategia de un sistema de vigilancia debe ceñirse a los siguientes criterios:

- Simplicidad para reducir al mínimo los costos y la carga de trabajo y promover la participación de las unidades con retroalimentación oportuna.
- Flexibilidad para permitir la introducción de cambios cuando proceda.
- Aceptabilidad (por ejemplo, evaluada por el nivel de participación, la calidad de los datos).
- Coherencia (uso de definiciones y métodos normalizados).
- Sensibilidad, aunque un método de búsqueda de casos con poca sensibilidad puede ser válido para seguir las tendencias, siempre y cuando la sensibilidad se mantenga constante con el transcurso del tiempo y los casos identificados sean representativos.
- Especificidad, que exige definiciones precisas e investigadores adiestrados.

Varía mucho la medida en la cual se observan estas características en las diferentes instituciones.

La puesta en práctica en el hospital es una importante función del hospital consiste en asegurarse de tener un sistema de vigilancia válido. Debe haber objetivos específicos (para unidades, servicios, pacientes, zonas de atención específicas) y períodos de vigilancia definidos para todos los asociados: por ejemplo, el personal de las unidades clínicas y del laboratorio, el médico o el personal de enfermería especializado en control de infecciones, el director y el administrador.<sup>(33)</sup>

El método óptimo depende de las características del hospital, los objetivos deseados, los recursos disponibles (computadores e investigadores) y el nivel de apoyo del personal del hospital (tanto administrativo como clínico).

El programa de vigilancia debe rendir cuentas a la administración del hospital, en general, por medio del Comité de Control de Infecciones y tener un presupuesto particular para apoyar su funcionamiento.<sup>(33)</sup>

La puesta en práctica en la red regional o nacional, los hospitales deben compartir datos sobre infecciones nosocomiales, con carácter confidencial, con una red de establecimientos similares para apoyar la creación de normas para comparación entre uno y otro; para detectar tendencias. Se pueden crear redes locales, regionales, nacionales o internacionales. Entre las ventajas cabe citar las siguientes:

- Asistencia técnica y metodológica.
- Fortalecimiento del cumplimiento con las directrices y prácticas clínicas vigentes.

- Evaluación de la importancia de la vigilancia (más legitimidad) para fomentar la participación.
- Mayor facilidad para el intercambio de experiencias y soluciones.
- Fomento de la investigación epidemiológica, incluido el análisis del efecto de las intervenciones.
- Asistencia a las naciones/los estados en las estimaciones referentes a alcance y magnitud para ayudar con la asignación de recursos en el ámbito nacional e internacional.
- Ventaja principal: la posibilidad de establecer comparaciones válidas entre hospitales con métodos normalizados y tasas ajustadas.

Se necesitan más datos para describir a cabalidad el problema a partir de la población, cuantificar su importancia, interpretar las variaciones y permitir comparaciones. El análisis de los factores de riesgo exige información sobre los pacientes infectados y otros. Entonces, se podrán calcular las tasas de incidencia de infección y las ajustadas en función del riesgo.

La “vigilancia pasiva” con notificación por parte de personas no pertenecientes al grupo de control de infecciones (vigilancia en el laboratorio, información extraída de la historia clínica después del alta hospitalaria, notificación de infecciones por los médicos o miembros del personal de enfermería) tiene poca sensibilidad. Por lo tanto, se recomienda alguna forma de vigilancia activa de las infecciones (estudios de prevalencia o de incidencia).<sup>(33)</sup>

## **CAPITULO III**

### **METODOLOGIA**

#### **3.1 PROBLEMA DE LA INVESTIGACION Y OBJETIVOS**

##### **3.1.1. Problema de la Investigación**

Las infecciones nosocomiales han sido reconocidas, por más de un siglo, como un problema crítico que afecta a la calidad de los cuidados médicos y sobre todo a la eficacia de atención a los pacientes. Una elevada frecuencia de infecciones nosocomiales comprueba la calidad deficiente de la prestación de servicios de atención de salud y ocasiona costos evitables. Muchos factores contribuyen a la prevalencia de las infecciones nosocomiales: los pacientes hospitalizados, exámenes, tratamientos invasivos y las prácticas de atención de los pacientes y el medio del hospital pueden facilitar la transmisión de microorganismos entre ellos. La prevención de las infecciones nosocomiales constituye una responsabilidad de todas las personas y todos los servicios proveedores de atención de salud. Todos deben trabajar en cooperación para reducir el riesgo de infección de los pacientes y del personal. Los programas de control de infecciones son eficaces siempre y cuando sean integrales y comprendan actividades de vigilancia y prevención, así como capacitación del personal. La vigilancia, en sí, es un proceso eficaz para reducir la frecuencia de infecciones nosocomiales. En el Hospital Quito No1 de la Policía Nacional no existe un estudio para saber en realidad cual es la prevalencia de Infecciones Nosocomiales, el presente estudio indaga la prevalencia de infecciones nosocomiales ocasionadas por bacterias Gram Negativas así como las características microbioepidemiológicas,

farmacoepidemiológicas y clínicas de las mismas, que generan éstas, en una casa de salud de tercer nivel. Características como: áreas del hospital y especialidades con mayores casos, bacterias Gram Negativas halladas en los cultivos, antibióticos más empleados y duración del tratamiento.

Se plantea entonces: ¿Cual es la prevalencia de infecciones nosocomiales causadas por bacterias Gram Negativas en el Hospital Quito No. 1 de la Policía Nacional?

### **3.1.2 OBJETIVOS**

#### **3.1.2.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia y características asociadas de las infecciones nosocomiales causadas por bacterias Gram Negativas en el Hospital Quito No.1 de la Policía Nacional en el período de Julio del 2009 a Julio del 2011.

#### **3.1.2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Establecer la prevalencia de infecciones nosocomiales por bacterias gram negativas en función del servicio hospitalario y área hospitalaria.
- Determinar la prevalencia de infecciones nosocomiales por bacterias gram negativas en función del grupo etario, sexo y sitio de infección.
- Analizar los antibióticos utilizados en las infecciones nosocomiales.

### **3.2 HIPOTESIS**

- Las Infecciones nosocomiales causadas por bacterias gram negativas tienen una prevalencia elevada en el Hospital Quito No 1 de la Policía Nacional.
- Las infecciones nosocomiales causadas por bacterias gram negativas difieren por grupo etario, sexo y sitio de infección.
- Las infecciones nosocomiales causadas por bacterias gram negativas inciden en el tiempo de hospitalización y terapia antimicrobiana del paciente.

### **3.3 JUSTIFICACION**

Los estudios realizados alrededor del mundo documentan que las infecciones nosocomiales son una importante causa de morbilidad y mortalidad. La prevalencia de infecciones nosocomiales en los pacientes de un establecimiento determinado es un indicador de la calidad y seguridad de la atención. Debido a la escasa información y al desconocimiento sobre las características clínicas, microbiológicas y farmacológicas, en el contexto epidemiológico, de las infecciones nosocomiales, la información obtenida, tabulada y organizada en este estudio, es fundamental no sólo para el conocimiento del personal de salud que labora en ella sino también para fortalecer y consolidar la organización de un sistema de control y vigilancia de infecciones intrahospitalarias. Teniendo en cuenta que los presupuestos de las instituciones públicas son extremadamente limitados, esta información es de vital importancia para planificar y ejecutar acciones decisivas que influyan en el resultado final del tratamiento de los pacientes y conduzcan a mejorar el aprovechamiento de los recursos. Las infecciones nosocomiales representan una de las principales causas de morbimortalidad y de gran impacto económico que amerita una estrategia adecuada en el manejo clínico, microbiológico y epidemiológico.

### 3.4 METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

#### 3.4.1 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLES	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Nivel de medición	Unidad de medida	Índice
<b>Infección Intrahospitalaria o Nosocomial (DEPENDIENTE)</b>	Infecciones que ocurren pasadas las 48 horas luego del ingreso hospitalario.	Endémicas y Epidémicas	Tasa o Porcentaje de Incidencia y Prevalencia	Ordinal: Prevalencia	Porcentaje o tasa	índice de infecciones nosocomiales
<b>Bacterias Gram Negativas (INDEPENDIENTE)</b>	Bacterias que se tiñe de color rosado con la tinción Gram debido a su doble capa lipídica entre las cuales se halla la pared celular.	Enterobacterias, Espiroquetas, Cianobacterias	Cultivos; hemocultivo, urocultivo, coprocultivo, cultivo de herida, etc.	Ordinal: presencia o ausencia de bacterias Gram Negativas	UFC/mL (unidades formadoras de colonias)	Índice/Número de cultivos positivos con Gram Negativos

#### 3.4.2 UNIVERSO

El universo se obtuvo de todos los pacientes hospitalizados en el Hospital Quito No1 de la Policía Nacional en el periodo comprendido entre Julio del 2009 a Julio del 2011, el tiempo de hospitalización, la bacteriología y la terapéutica que recibieron en una infección nosocomial las cuales se obtendrá del análisis, revisión y tabulación de los resultados de laboratorio de Microbiología así como de los informes mensuales del Comité de Infecciones. El Hospital Quito No1 es un hospital de tercer nivel que abrió sus puertas en Abril de 1991 y que brinda atención aproximadamente a 44.000

policías que con sus familiares directos y particulares puede llegar a una cifra de atención de 200.000 pacientes, cuenta con 36 especialidades médicas, con todos los servicios de apoyo diagnóstico, además tiene 100 camas habilitadas distribuidas de la siguiente manera en Hospitalización norte del segundo piso cuenta con 42 camas, en Hospitalización norte del tercer piso cuenta con 27 camas, en Hospitalización sur del tercer piso están las áreas de Ginecología y Pediatría que cuentan con 16 camas, además en el tercer piso se encuentra el área de Neonatología que cuenta con 5 camas, y por último el área de UCI que cuenta con 10 camas.

### **3.4.3 TIPO DE ESTUDIO**

Es un estudio descriptivo transversal de tipo retrospectivo cuyos resultados se espera que contribuyan para que en lo posterior se ejecuten acciones para disminuir los casos de infecciones, el tiempo y costos de hospitalización.

### **3.4.4 ANALISIS DE DATOS**

Las variables estudiadas son presentadas mediante tablas de distribución de frecuencias para las variables categóricas donde se expresarán de manera gráfica por diagramas sectoriales y gráficos de barras, y para las variables cuantitativas mediante medidas de dispersión y medidas de tendencia central como por ejemplo la media aritmética o promedio.

El concepto estadístico que utilizamos en este trabajo es la prevalencia que es el número total personas que presentan síntomas o padecen una enfermedad durante un periodo de tiempo, dividido por la población con posibilidad de llegar a padecer dicha enfermedad. La prevalencia es un concepto estadístico usado en epidemiología, sobre todo para planificar la política sanitaria de un país.

El procesamiento de los datos se realizó mediante el programa de computación SPSS versión 19 y Microsoft Excel.

### **3.5 ASPECTOS BIOETICOS**

Debe reconocerse que no todas las infecciones intrahospitalarias se pueden evitar, siendo cual fuere el resultado del presente estudio el personal médico, de enfermería, técnico y auxiliar tienen la obligación moral de fortalecer las conductas que apoyan las prácticas del control y prevención de infecciones.

Se debe tener en cuenta como políticas hospitalarias el instruir al personal en las técnicas asépticas y los procedimientos de control de infecciones, así como realizar supervisiones que aseguren que las instrucciones son cumplidas. Debe perfeccionarse el plan de capacitación y educación continuada del personal de la Salud en los aspectos éticos de la práctica médica cotidiana.

El presente estudio contó con los permisos de las autoridades del Hospital; donde se procuró mantener la confidencialidad de la información empleando los datos solo para fines de la investigación.

## CAPITULO IV

### RESULTADOS

De los 10468 pacientes que ingresaron al Hospital Quito No1 de la Policía Nacional en el periodo comprendido entre julio 2009 a julio 2011, 2287 pacientes ingresaron con procesos infecciosos diagnosticados, de los cuales 82 pacientes sufrieron infecciones nosocomiales por bacterias gram negativas con una prevalencia de 0.8 %, en el siguiente cuadro podemos observar en el semestre del 2009, en el año 2010 y en el semestre del 2011, su prevalencia.

	Ingresos	Procesos Infecciosos Diagnosticados	Infecciones Nosocomiales	%
<b>JUL-DIC 2009</b>	2424	677	23	0.94
<b>ENE-DIC 2010</b>	5071	1127	37	0.73
<b>ENE-JUL 2011</b>	2973	483	22	0.74
<b>TOTAL</b>	<b>10468</b>	<b>2287</b>	<b>82</b>	

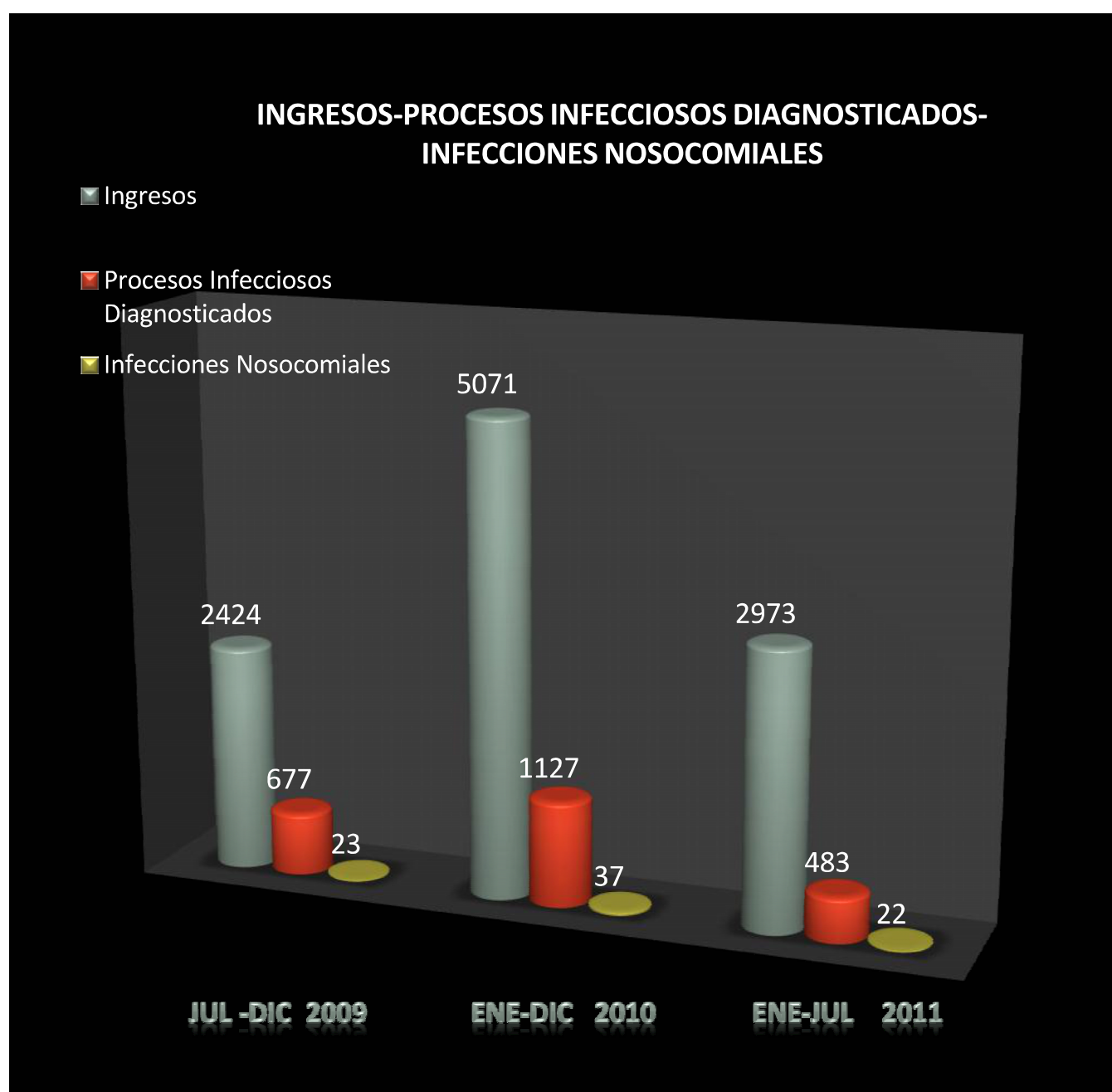
*Cuadro Nº1: Ingresos Hospitalarios, Procesos Infecciosos Diagnosticados, Infecciones Nosocomiales*

*Fuente: Comité de Infecciones*

*Autor: Luis Alexander Aguirre*

El resultado en general es una prevalencia muy baja de infecciones nosocomiales por bacterias gram negativas en relación a otras casas de salud de nuestro país como es el caso del Hospital Alcívar de Guayaquil en un estudio realizado en el 2010 donde su prevalencia es del 2.8%, del Hospital Binacional de Macará realizado en el 2009 donde la prevalencia alcanza el 30,55%, y en relación a estudios internacionales tenemos el

realizado en el Hospital Pediátrico de México en el 2012 donde la prevalencia alcanza el 4.8%, y por último en relación al estudio EPINE ( Estudio de prevalencia de infecciones en España) en el 2011 donde se tiene una prevalencia de 7.11%, considerando que la literatura reporta que el 60% de las infecciones nosocomiales son producidas por bacterias gram negativas.



**Gráfico N°1:** Ingresos Hospitalarios, Procesos Infecciosos Diagnosticados, Infecciones Nosocomiales.  
**Fuente:** Comité de Infecciones **Autor:** Luis Alexander Aguirre

En este gráfico podemos apreciar el número de pacientes con infecciones nosocomiales que en el semestre del 2009 fueron 23 con una prevalencia del 0.94%; en todo el año 2010 fueron 37 pacientes con una prevalencia del 0.73% y en el semestre del 2011, 22 pacientes con una prevalencia del 0.74%.

En este estudio también se logro recabar datos por sexo, de los 82 pacientes que presentaron una infección nosocomial 58 pacientes fueron de sexo masculino que corresponde al 70.7% y 24 pacientes fueron de sexo femenino y que corresponde al 29.3%.



**Gráfico N°2:** Prevalencia por Sexo de Infecciones Nosocomiales  
**Autor:** Luis Alexander Aguirre

**Fuente:** Comité de Infecciones

Además a los pacientes se los clasifico por grupos etarios tomando en base la clasificación de la OMS en: niños edades ( 0-11 años) en adolescentes (12- 17 años), jóvenes ( 18-29 años), adultos ( 30-59 años ) y adultos mayores ( > 60 años ).

AÑOS	Niños	Adolescentes	Jóvenes	Adulto	Adulto Mayor
JUL-DIC 2009	1		3	8	11
ENE- DIC 2010			10	16	11
ENE-JUL 2011			10	9	3
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>23</b>	<b>33</b>	<b>25</b>

*Cuadro N°2 Infecciones Nosocomiales por Grupo Etario  
Autor: Luis Alexander Aguirre*

*Fuente: Comité de Infecciones*

Como podemos apreciar existe un mayor número de adultos con 33 casos, la razón es que existe un mayor ingreso a hospitalización de pacientes de este grupo etario y además porque son policías que están en servicio activo, seguido de los adultos mayores con 25 casos esto puede aducir a que es un grupo etario muy vulnerable y por último los jóvenes con 23 casos.

Como objetivo de este estudio también fue el determinar el sitio de infección más común en los pacientes con infecciones nosocomiales, y en el semestre 2009 tenemos a la infección producida por herida quirúrgica como la más prevalente, en el año 2010 tenemos a la infección producida por catéter vesical y en el semestre 2011 a la

neumonía nosocomial. Pero en resultados generales como podemos ver el gráfico N.3 la neumonía nosocomial y las infecciones producidas por heridas quirúrgicas tienen una prevalencia igual con un 29%, seguidas por las infecciones producidas por catéter vesical con un 27%.

SITIO DE INFECCION	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	TOTAL
Neumonía Nosocomial	3	2	3	1	3	0	12
Catéter Vesical	3	1	1	0	0	0	5
Herida Quirúrgica	1	2	6	2	1	1	13
Catéter Central	0	1	1	0	0	0	2

**Cuadro N°3** Sitios de Infección producidos en el periodo 2009.  
Fuente: Comité de Infecciones

Autor: Luis Alexander Aguirre

En el semestre de julio a diciembre del 2009 la infección más prevalente es la producida por una herida quirúrgica con 13 casos.

SITIO DE INFECCION	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	TOTAL
Neumonía Nosocomial	1	0	0	0	1	0	1	1	1	2	1	0	8
Catéter Vesical	1	1	0	0	1	1	0	2	2	4	1	2	15
Herida Quirúrgica	0	0	1	0	0	0	0	2	2	5	1	0	11
Catéter Central	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Herida Infectada Piel y Tej.	0	1	0	0	1	3	2	0	2	0	1	0	10
Fístula buco-nasal	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

**Cuadro N°4** Sitios de Infección producidos en el año 2010.  
Fuente: Comité de Infecciones

Autor: Luis Alexander Aguirre

En el periodo de enero a diciembre del 2010 el sitio de infección varía y el más prevalente es el producido por catéter vesical, pero además ingresa un nuevo parámetro de estudio muy importante y a tener en cuenta por su alta prevalencia, que es la herida infectada de piel y tejidos.

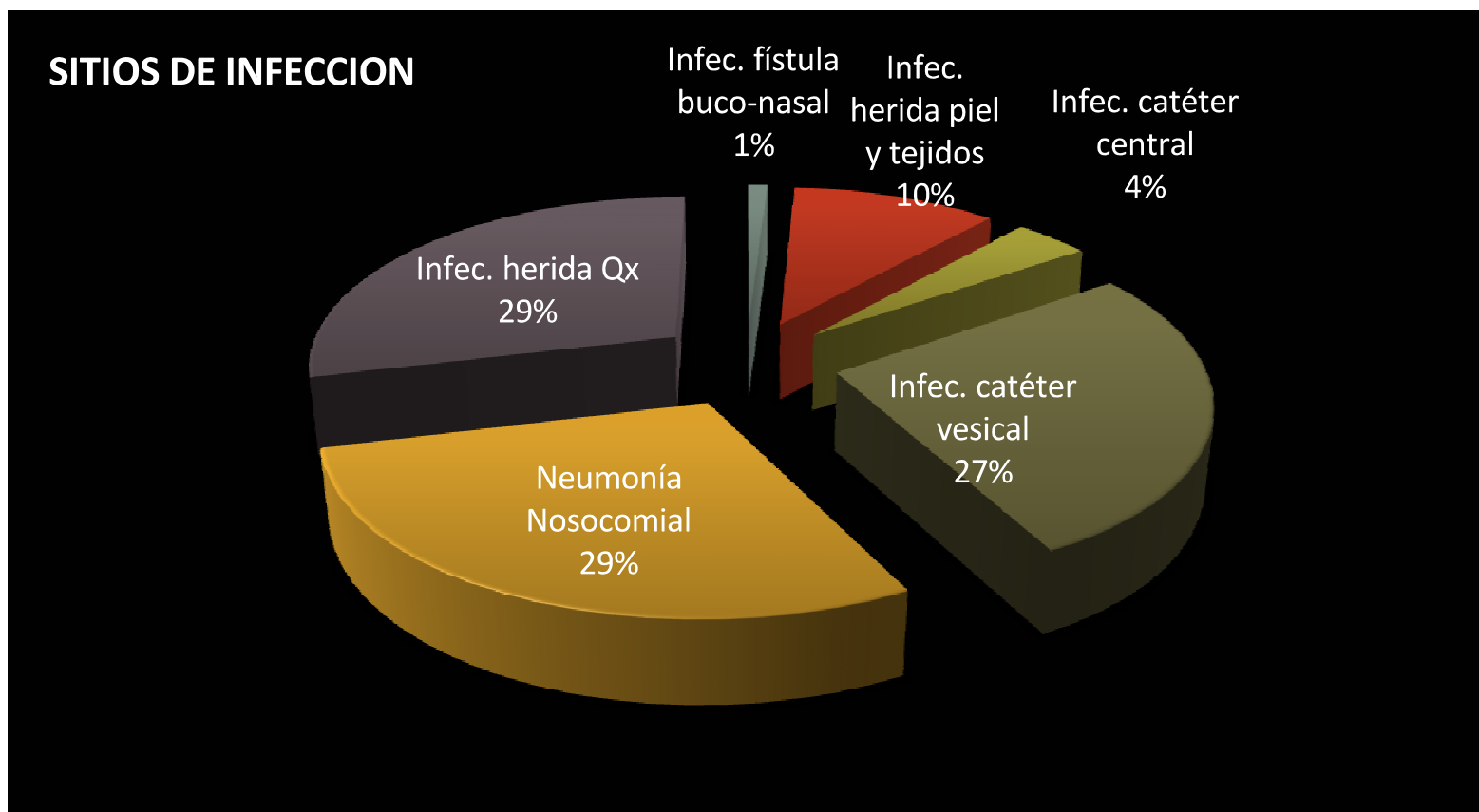
SITIO DE INFECCION	2010							TOTAL
	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	
Neumonía Nosocomial	0	2	1	1	2	2	2	10
Catéter Vesical	0	0	1	1	2	2	2	8
Herida Quirúrgica	1	1	0	1	1	2	0	6
Catéter Central	0	0	0	0	0	0	1	1
Herida Infectada en Piel y Tej.	0	0	1	0	0	0	0	1

*Cuadro N°5 Sitios de Infección producidos en el semestre 2011.*  
*Fuente: Comité de Infecciones*

*Autor: Luis Alexander Aguirre*

En el semestre de enero a julio del 2011 la infección que tiene mayor prevalencia es la neumonía nosocomial con 10 casos.

En el siguiente gráfico podemos apreciar el total de infecciones en el periodo de estudio de julio 2009 a julio 2011, con sus porcentajes.



**Gráfico N°3** Total de Infecciones por sitios de infección.  
**Fuente:** Comité de Infecciones

**Autor:** Luis Alexander Aguirre

En el siguiente cuadro revisaremos a las bacterias gram negativas que causaron infecciones nosocomiales y que en orden de frecuencia son la Pseudomona aeruginosa con 36 casos que es la más prevalente, luego esta la E.coli con 30 casos dentro de las cuales encontramos a la E. coli productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con 12 casos, citaremos también a la Klebsiella pneumoniae con 19 casos, de ellos 5 son productoras de BLEE.

<b>GERMEN AISLADO</b>	<b>JUL-DIC 2009</b>	<b>ENE-DIC 2010</b>	<b>ENE- JUL 2011</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Acinetobacter baumannii</b>	0	0	2	<b>2</b>
<b>Acinetobacter calcoaceticus</b>	0	0	1	<b>1</b>
<b>Acinetobacter iwoffii</b>	0	0	1	<b>1</b>
<b>Burkholderia cepacia</b>	2	7	0	<b>9</b>
<b>Citrobacter freundii</b>	0	1	1	<b>2</b>
<b>Enterobacter agglomerans</b>	0	0	1	<b>1</b>
<b>Enterobacter cloacae</b>	4	3	1	<b>8</b>
<b>Enterobacter cloacae BLEE</b>	3	1	0	<b>4</b>
<b>Enterobacter aerogenes</b>	2	1	0	<b>3</b>
<b>E.coli</b>	7	10	1	<b>18</b>
<b>E.coli BLEE</b>	3	4	5	<b>12</b>
<b>Klebsiella pneumoniae</b>	5	5	4	<b>14</b>
<b>Klebsiella pneumoniae BLEE</b>	2	3	0	<b>5</b>
<b>Klebsiella oxitoca</b>	0	4	1	<b>5</b>
<b>Klebsiella oxitoca BLEE</b>	0	2	1	<b>3</b>
<b>Klebsiella ozaenac</b>	0	0	1	<b>1</b>
<b>Haemophilus influenzae</b>	0	1	0	<b>1</b>
<b>Moraxella catarrhalis</b>	1	1	0	<b>2</b>
<b>Proteus mirabilis</b>	0	1	0	<b>1</b>
<b>Pseudomona aeruginosa</b>	6	16	14	<b>36</b>
<b>Pseudomona stutzeri</b>	0	1	0	<b>1</b>
<b>Serratia marcescens</b>	0	4	3	<b>7</b>
<b>Stenotrophomona maltophilia</b>	0	0	1	<b>1</b>

*Cuadro N°6 Total de Infecciones producidas por Bacterias Gram negativas.*  
Fuente: Comité de Infecciones Autor: Luis Alexander Aguirre

Como podemos apreciar la Pseudomona aeruginosa es la más prevalente ya que se la puede encontrar frecuentemente en personas con inmunidad deprimida, en los que sufren quemaduras, en enfermos con alteraciones metabólicas como la diabetes, en pacientes con neoplasias malignas y en convalecientes que han sido sometidos a instrumentación o cateterismo. Con frecuencia se manifiestan infecciones urinarias en

personas de edad avanzada y debe cuidarse de las infecciones por este agente a los pacientes sometidos a drogas inmunosupresoras.

La *Pseudomona aeruginosa* puede instalarse en cualquier órgano o tejido (desde una simple herida o quemadura), invadir el oído externo y colonizar las vías urinarias, los pulmones, el endocardio, la córnea y los huesos. De una infección localizada en alguno de esos tejidos, puede diseminarse por el torrente circulatorio, producir septicemias de alta gravedad e instalarse en otros tejidos, dando lugar a procesos supurativos. Estas formas clínicas diseminadas generalmente son de una alta tasa de mortalidad.

Todas estas bacterias fueron desarrolladas en el marco teórico para conocer su estructura celular, su metabolismo, su patología y su resistencia a los antibióticos.

Otro parámetro que vamos analizar es la prevalencia por especialidad que existió en el periodo de Julio 2009 a Julio 2011, teniendo a la especialidad de Traumatología con el mayor número de pacientes con 22, con una prevalencia del 28.57 % en el segundo lugar tenemos a la especialidad de Cirugía Plástica con 13 pacientes con una prevalencia del 16.88% y en tercer lugar a la especialidad de Cirugía General con 12 pacientes y una prevalencia del 15.58%, estas tres especialidades forman una brecha importante en relación con las demás especialidades como lo podemos observar en el siguiente cuadro.

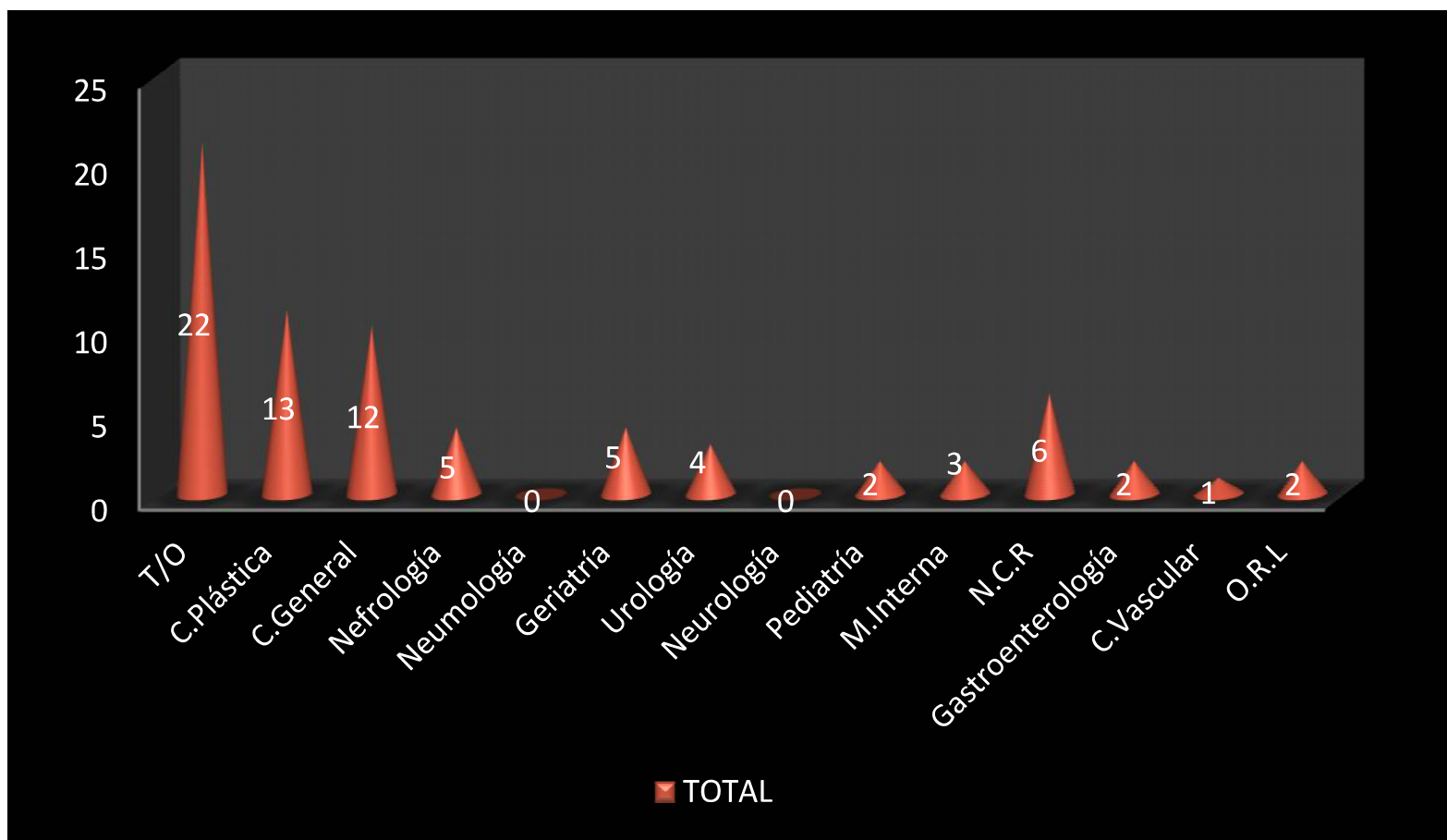
ESPECIALIDAD	JUL-DIC 2009	ENE-DIC 2010	ENE-JUL 2011	TOTAL
T/O	6	16		22
C.Plástica	4	5	4	13
C.General	1	6	5	12
Nefrología	2	3		5
Neumología				0
Geriatría	4	1		5
Urología	3	1		4
Neurología				0
Pediatría	1	1		2
M.Interna		3		3
N.C.R	1	2	3	6
Gastroenterología	1	1		2
C.Vascular	1			1
O.R.L	1		1	2

**Cuadro N°7** Infecciones nosocomiales por Especialidad.  
Fuente: Comité de Infecciones

Autor: Luis Alexander Aguirre

Como podemos apreciar existe un mayor número de infecciones nosocomiales por bacterias gram negativas en los servicios quirúrgicos con 67 casos que corresponde al 81%, en relación a los servicios clínicos con 17 casos, que corresponde al 19%.

A continuación realizamos un gráfico comparativo del total de los casos por especialidades médicas.



**Gráfico N°4** Total de Infecciones por especialidad médica.  
Fuente: Comité de Infecciones

**Autor:** Luis Alexander Aguirre

En el siguiente cuadro vamos a revisar la prevalencia por áreas hospitalarias y encontramos, a la Unidad de Cuidados Intensivos como la más prevalente, esta área se encuentra en el segundo piso del hospital y cuenta con 10 camas, luego tenemos al área H2N que es el área de hospitalización del segundo piso en el ala norte que cuenta con 42 camas, esta es el área con mayor número de camas ya que es una área de Hospitalización solo para adultos; seguido tenemos al área H3N que es el área de hospitalización que se encuentra en el tercer piso en el ala norte del hospital que cuenta con 27 camas, H3S que es el área de hospitalización en el ala sur del tercer piso donde se se encuentran compartiendo las especialidades de Pediatría, Neonatología y Ginecología y que cuentan con 21 camas, H2S es el ala sur del

segundo piso con esta área existe una particularidad que solo logramos recabar datos del año 2009 ya que tuvo una etapa de remodelación y mantenimiento, por lo que no existen datos del 2010 ni del 2011.

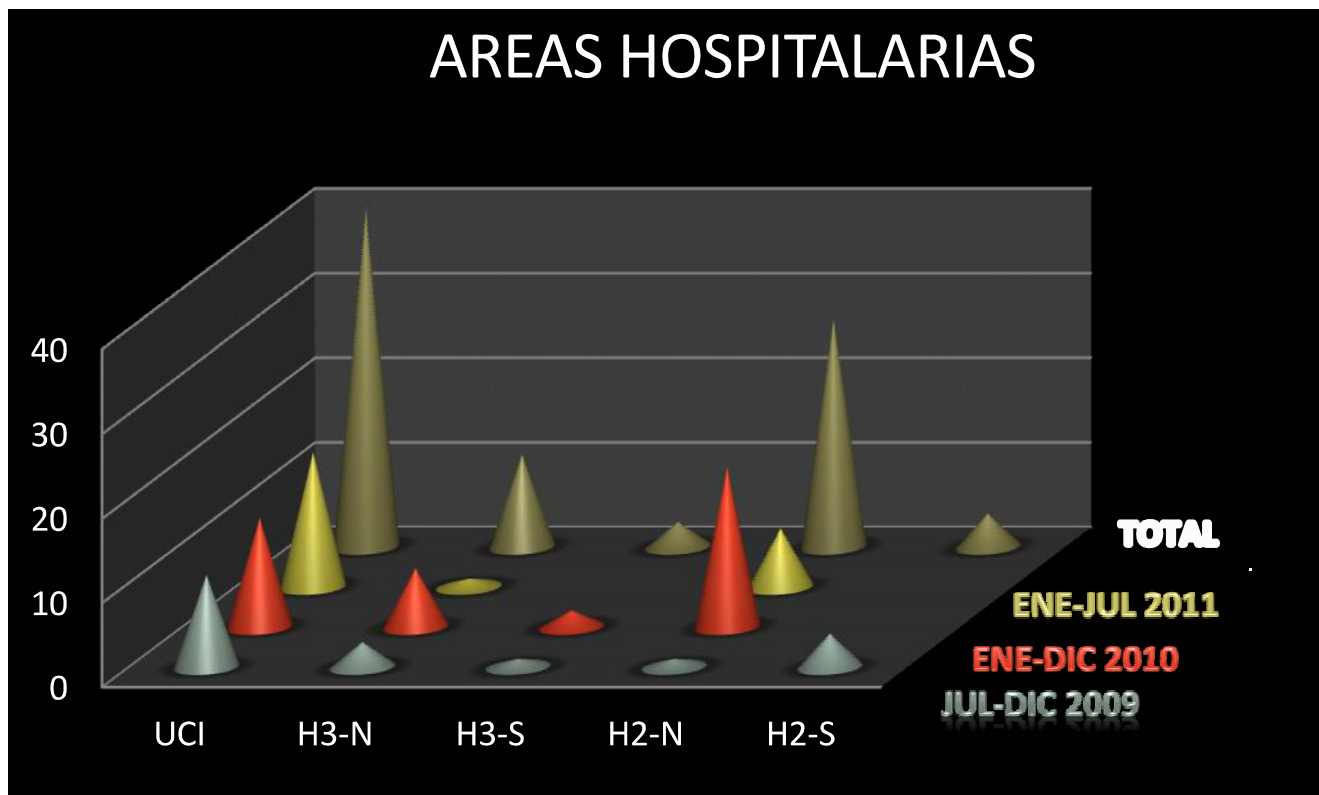
AREA	JUL-DIC 2009	ENE-DIC 2010	ENE-JUL 2011	TOTAL
UCI	11	15	16	40
H3-N	3	7	1	11
H3-S	1	2		3
H2-N	1	19	5	25
H2-S	3			3

*Cuadro N°8 Infecciones nosocomiales por Area Hospitalaria.  
Fuente: Comité de Infecciones*

*Autor: Luis Alexander Aguirre*

Como podemos observar la Unidad de Cuidados Intensivos es el área del hospital más prevalente con 40 casos, que corresponde al 48.7 % del total de los pacientes, pero podemos explicar su alta prevalencia ya que los paciente que ingresan a esta área son pacientes graves, críticos, inmunocomprometidos, y con una tasa de mortalidad alta.

Realizamos de igual forma un gráfico donde podemos comparar la prevalencia en periodos y por áreas del hospital.

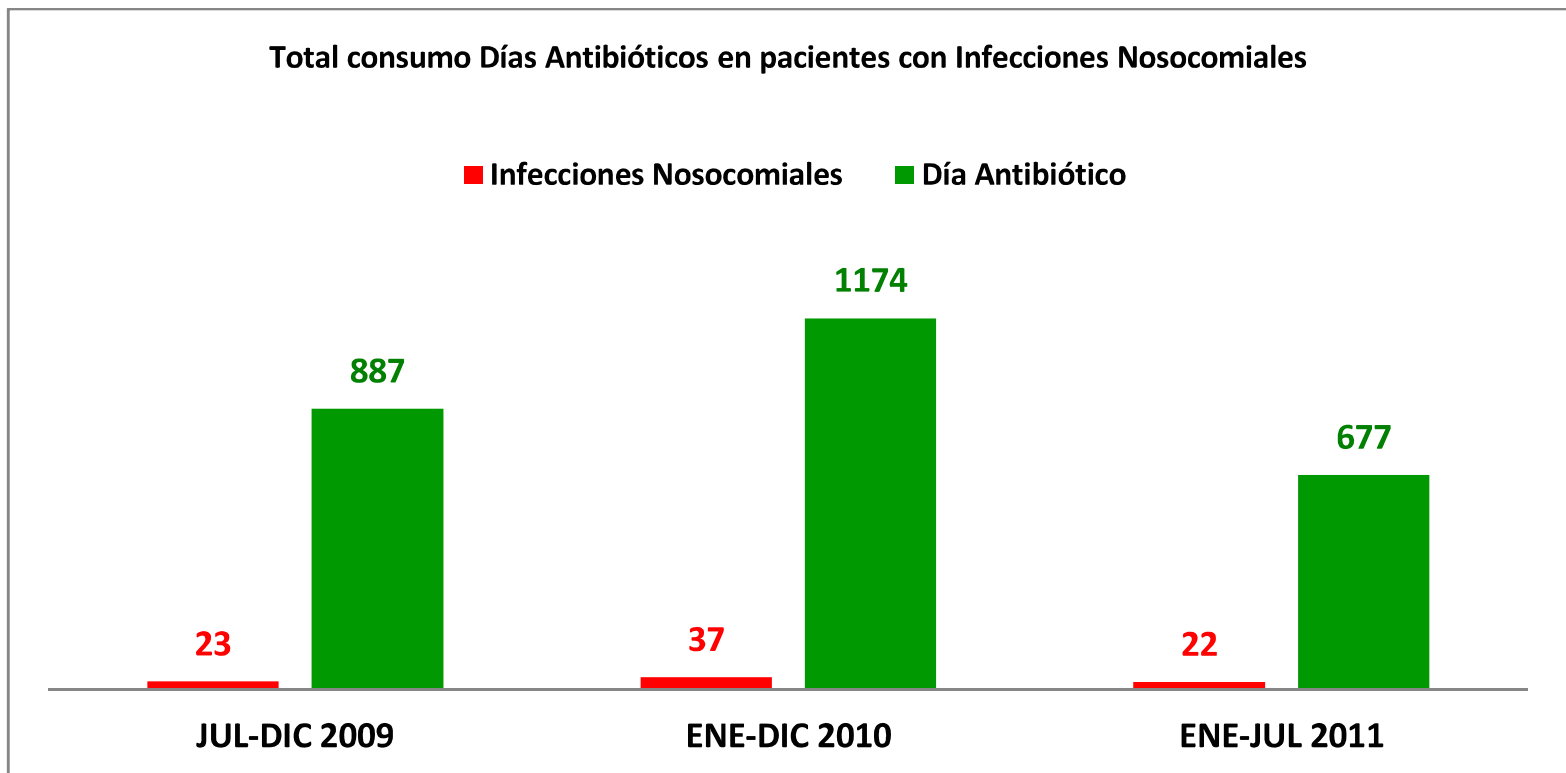


**Gráfico N°5** Total de Infecciones por Area Hospitalaria.  
Fuente: Comité de Infecciones

Autor: Luis Alexander Aguirre

En el 2010 aumenta la prevalencia en Hospitalización Norte ya que solo esta ala funcionaba, inclusive tuvo más pacientes con infecciones nosocomiales que UCI.

En este estudio se pretende analizar de igual forma la cantidad de días de antibióticos que son utilizados en las infecciones nosocomiales y el gasto que representa para el hospital en el siguiente gráfico detallamos los días de antibióticos utilizados en los diferentes periodos.



**Gráfico N°6** Total de Días de Antibióticos en pacientes con Infecciones Nosocomiales.  
Fuente: Comité de Infecciones

Autor: Luis Alexander Aguirre

La cantidad de días de antibióticos que se tienen que utilizar en las infecciones nosocomiales en el periodo semestral de julio a diciembre del 2009 fueron de 887 días de antibióticos en 23 pacientes con infecciones nosocomiales, en el periodo anual de enero a diciembre del 2010 el número de días de antibióticos fueron de 1174 días en 37 pacientes y en el periodo semestral de enero a julio del 2011 son 677 días los que se utilizan antibióticos en 22 pacientes.

Estos resultados nos dan un promedio que cada infección nosocomial por lo menos necesita de 33 días de antibióticos, esto implica un gasto elevado ya que no solo se utiliza antibióticos sino también hay que tomar en cuenta todos los recursos durante su hospitalización. Todo esto se pudiera ahorrar con unas buenas prácticas de prevención y vigilancia de infecciones nosocomiales.

Además se pudo recabar datos de los antibióticos más utilizados en las infecciones nosocomiales así en el periodo de julio a diciembre del 2009 encontramos que el antibiótico más utilizado es el Ertapenem con 133 días de uso, seguido por el Imipenem con 129 días, estos dos antibióticos pertenecen a la familia de los carbapenems que son tipos de antibióticos  $\beta$ -lactámicos dotados de mayor espectro, actividad y resistencia a las  $\beta$ -lactamasas. Por sus cualidades son imprescindibles en el tratamiento empírico, en monoterapia, de numerosas infecciones nosocomiales graves incluso algunas de origen comunitario y en la terapéutica dirigida de las producidas por bacterias gramnegativas multirresistentes.

Todos los carbapenems disponibles son similares en cuanto a espectro, aunque con diferencias significativas en la actividad antimicrobiana que, en último término, determinan las indicaciones clínicas de cada carbapenem. El Ertapenem no incluye en su espectro a patógenos eminentemente nosocomiales como la *Pseudomona aeruginosa* y al *Acinetobacter spp.*, pero se lo utiliza ya que las restantes infecciones por bacterias gram negativas no pseudomonales son muy sensibles a este antibiótico y representan un número alto de infecciones nosocomiales.

**TOTAL CONSUMO DÍAS ANTIBIOTICOS EN INFECCIONES NOSOCOMIALES JUL-DIC  
2009 = 887**

**INFECCIONES NOSOCOMIALES JUL-DIC 2009 = 23**

<b>ANTIBIOTICOS</b>	<b>JULIO</b>	<b>AGOSTO</b>	<b>SEPTBRE</b>	<b>OCTUBRE</b>	<b>NOVBRE</b>	<b>DICBRE</b>	
Vancomicina	18						18
Ciprofloxacino	2	21	10	12	23		68
Cefepime	14				5		19
Amikacina	5	9	22	40	18		94
Meropenem	7	12	35	10	10		74
Gentamicina		7	3				10
Imipenem	10	24	36	40	1	18	129
Ertapenem	16	16	5	44	13	39	133
Pip/Taz		8	19	12	10		49
Tigaciclina			36				36
Clindamicina			13		9		22
Metronidazol		22					22
Cefuroxima	11		4				15
Cefotaxima	14						14
Cefazolina	5		22	4			31
Penicilina Cristalina	4		9				13
Ceftazidima			21		3		24
Ceftriaxona	10		29	18			57
Eritromicina			3				3
Linezolid		12	6				18
Levofloxacino		12					12
Amox/Ac.Clavulánico					1		1
Moxifloxacino	10	15					25
<i>Cuadro N.9 Antibioticos utilizados en Inf. Nosocomiales JUL-DIC 2009</i>							
<i>Fuente: Comité de Infecciones</i>							
<i>Autor: Luis Alexander Aguirre</i>							<b>887</b>

En el periodo de enero a diciembre del 2010 el antibiótico más utilizado fue la Ciprofloxacina con 140 días de consumo seguido por el Ertapenem con 139 días, el Meropenem con 134 días, el Cefepime con 102 días y la amikacina con 101 días.

**TOTAL CONSUMO DÍAS ANTIBIOTICOS EN INFECCIONES NOSOCOMIALES ENE-DIC 2010 =  
1174**

**INFECCIONES NOSOCOMIALES ENE - DIC 2010 = 37**

<b>ANTIBIOTICOS</b>	<b>ENE</b>	<b>FEB</b>	<b>MA</b>	<b>AB</b>	<b>M</b>	<b>JU</b>	<b>JU</b>	<b>AGO</b>	<b>SEP</b>	<b>OC</b>	<b>NO</b>	<b>DIC</b>	
Ciprofloxacino	2	12		27	21	40	7	8	4	2	16	1	<b>140</b>
Ceftriaxona	10			7					3	14	5	13	<b>52</b>
Pip/Taz	7				22	13			17	22		7	<b>88</b>
Ampicilina/Sulbac	7									14	3	21	<b>45</b>
Clindamicina		16								1	12		<b>29</b>
Ertapenem		15				12		38	35	25	14		<b>139</b>
Amikacina		14				2	2		38	15	22	8	<b>101</b>
Moxifloxacino				8						7			<b>15</b>
Cefazolina				6		28	17	4	1	24	2		<b>82</b>
Rifampicina				9					7				<b>16</b>
Oxacilina				4		13					8		<b>25</b>
Imipenem				8		21	17	3	25			1	<b>75</b>
Cefalexina				13									<b>13</b>
Meropenem				21					33	41	17	22	<b>134</b>
Eritromicina					8	7							<b>15</b>
Gentamicina						9	11			8	13		<b>41</b>
Sulfa/Trimetoprim							16						<b>16</b>
Cefepime								7	45	27	23		<b>102</b>
Vancomicina								6		4			<b>10</b>
Metronidazol									1				<b>1</b>
Linezolid										17			<b>17</b>
Ceftazidima										11	7		<b>18</b>
<p><b>Cuadro N.10</b> Antib. Inf Nosocomiales ENE-DIC 2010 <b>Fuente:</b> Cóm. Infecciones <b>Autor:</b> Luis Aguirre</p>													<b>1174</b>

TOTAL CONSUMO DÍAS ANTIBIOTICOS EN INFECCIONES NOSOCOMIALES ENE - JUL 2011 =  
677

INFECCIONES NOSOCOMIALES 2011 = 22

ANTIBIOTICOS	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	
Ertapenem	5				12	10	27
Cefepime	5				14	22	41
Pip/Taz	6	32	32	14	15		99
Meropenem	13	33	8	28	29	3	114
Ciprofloxacino	13	27			7		47
Vancomicina	11	28	15				54
Imipenem		13				14	27
Amikacina		22	15	11	15	22	85
Linezolid		14	17			9	40
Gentamicina		5	3				8
Amp/Sulbactam		9	8		17		34
Ceftriaxona		1	1		5	4	11
Cefazolina			1		1		2
Ceftazidima			12				12
Pentoxifilina				21	19		40
Clindamicina					18		18
Moxifloxacino						2	2
Cefotaxima						7	7
Tygaciclina						7	7
Eritromicina						2	2
Claritromicina							0
Levofloxacino							0
Cefuroxina							0
Cefadroxilo							0

677

Cuadro N°11 Antibióticos utilizados en Infecciones nosocomiales 2011.  
Fuente: Comité de Infecciones

Autor: Luis Alexander Aguirre

En el 2011 el antibiótico más utilizado es el Meropenem con 114 días de uso seguido por el Pip/Taz (piperacilina/tazobactam) con 99 días, otro importante antibiótico utilizado es la Amikacina con 85 días de uso.

En general podemos recalcar que el antibiótico más utilizado en este periodo de julio 2009 a Julio 2011 en Infecciones nosocomiales es el Meropenem con 322 días de uso

seguido en segundo lugar por otro de la misma familia que es el Ertapenem con 299 días de uso, en tercer lugar encontramos a la Amikacina con 280 días de uso.

A continuación nombraremos a los más utilizados después de estos tres que son los más relevantes, continuamos con la Ciprofloxacina con 255 días, el Pip/Taz con 244 días, el Imipenem con 231 días, al Cefepime con 162 días, a la Ceftriaxona con 120 días y al Cefazolina con 115 días estos los más importantes .

## **CAPITULO V**

### **DISCUSION**

La prevalencia de infecciones nosocomiales por bacterias gram negativas en el Hospital Quito N°1 de la Policía Nacional del Ecuador, el cual es un hospital de tercer nivel docente y de referencia nacional que presta atención básicamente a la población policial y a sus dependientes alcanzó el 0.8%, muy inferior en relación a otros estudios en el Ecuador como es el de Mejía en el 2009 realizado en el Hospital Binacional de Macará donde la prevalencia alcanza el 30,55%, otro estudio realizado en el 2010 en el Hospital Alcívar de Guayaquil donde su prevalencia es del 2.8%, y en relación a estudios internacionales tenemos el realizado por el EPINE ( Estudio de prevalencia de infecciones en España) en el 2011 donde se tiene una prevalencia de 7.11% este estudio trata de abarcar a todos los centros hospitalarios españoles. Cabe recalcar que nuestro estudio solo toma en cuenta a las infecciones por bacterias gram negativas que representa el 60% de todas las infecciones nosocomiales, pero aún así sigue siendo una prevalencia muy baja en relación al total de infecciones nosocomiales en otras casa de salud.

Este estudio ha permitido identificar a la neumonía nosocomial y a la infección por herida quirúrgica como las principales formas clínicas de Infección Nosocomial, así como a la Pseudomona aeruginosa como el principal microorganismo causante de las infecciones mencionadas durante el periodo de estudio de julio 2009 a julio 2011 en el Hospital Quito N°1 de la Policía Nacional del Ecuador. Estos datos tienen una estrecha relación con lo notificado en el EPINE donde la principal bacteria gram negativa es la

E.coli con una prevalencia del 36% y en este estudio la E.coli tiene una prevalencia del 21.73%, seguido por la Pseudomona aeruginosa con una prevalencia del 8.7% y el nuestro es del 26%, por último tenemos a la Klebsiella pneumoniae que en los dos estudios tienen el tercer lugar en el EPINE una prevalencia del 8.6% y en el nuestro del 13.76%, esto nos da a pensar que nuestro estudio tiene validez ya que presenta similares resultados al estudio más grande de España que es el EPINE

También podemos comparar nuestro estudio con el realizado en el Hospital Militar de Quito de las Fuerzas Armadas del Ecuador que es una institución hospitalaria de características similares al Hospital Quito N°1 de la Policía Nacional del Ecuador en cuanto al tipo de población de cobertura y la prestación médica que proporciona. El estudio fue realizado por Llumiquinga y Pozo en el 2012, donde se observa que la bacteria gram negativa más prevalente fue la E.coli con una prevalencia de 44.95% y en relación a nuestro estudio donde la E.coli es la segunda en prevalencia con 21.73%; seguido de la Klebsiella pneumoniae con una prevalencia del 22.93% y nuestro estudio presenta una prevalencia del 13.76%; por último el estudio realizado en el Hospital Militar tiene a la Pseudomona aeruginosa con una prevalencia del 12.84% frente a nuestro estudio donde la Pseudomona fue la más prevalente con el 26%.

Este análisis demuestra que a pesar de ser instituciones hospitalarias de características similares, existen diferencias en la prevalencia de las bacterias gram negativas, evidenciando la necesidad de tener datos microbiológicos de cada Hospital, con sus particularidades y que son de gran utilidad al momento de decidir el tratamiento de las infecciones nosocomiales, de esta manera se confirma el aporte de

este estudio de investigación, en el conocimiento de estas infecciones graves en el Hospital Quito N°1 de la Policía Nacional.

Debido a la naturaleza transversal del estudio, los resultados podrán tener algunas limitaciones. Primero, la tasa de prevalencia depende de la incidencia y de la duración de la enfermedad; por lo tanto, aquellas de mayor duración tienen también mayor probabilidad de ser detectadas, mientras que las de corta duración pueden ser subestimadas.

En este estudio llama la atención la estrecha relación que existe con el EPINE 2011, mientras en el EPINE la principal causa de infecciones nosocomiales es la Neumonía con el 28% nuestro estudio es igual la primera causa y tiene el 29%, en segundo lugar el EPINE tiene al catéter vesical con un 20.59% y nosotros con un 27% y las infecciones por heridas quirúrgicas el EPINE con un 19.35% y nosotros con un 29%.

Otro parámetro que podemos analizar es el de pacientes hospitalizados y que sufrieron una infección nosocomial por género en el estudio de Alemán y Cevallos realizado en el Hospital Alcívar de Guayaquil en el 2010 el género masculino tiene una prevalencia del 56% y en nuestro estudio fue del 70.7% en cambio, el género femenino en el hospital Alcívar fue de 44% y en nuestro estudio fue de 29.3 %, esto se puede explicar ya que en el Hospital Quito N°1 de la Policía Nacional del Ecuador existe en sus filas mayor número de integrantes de género masculino. En relación al grupo etario también citaremos al estudio del Hospital Alcívar donde el grupo más prevalente es el de los adultos mayores con una prevalencia del 54% en cambio en

nuestro estudio el grupo más prevalente es el grupo de los adultos (30 -59 años) con un 40%.

Un parámetro importante que debemois analizar es la prevalencia de infecciones nosocomiales en servicios quirúrgicos que es del 81 % versus los servicios clínicos con una prevalencia del 19% esto explica que existe un mayor porcentaje de ingresos hospitalarios en el Hospital Quito No1 que corresponde a adultos con patología quirúrgica.

Finalmente, la información que proporciona este estudio sobre la prevalencia de Infecciones Nosocomiales permitirá registrar los avances para su control en 10468 pacientes que ingresaron se identificaron 82 pacientes con infección nosocomial por bacterias gram negativas, con una prevalencia de 0.8 %. Los sitios de infección más frecuentes fueron: neumonía y las infecciones producidas por heridas quirúrgicas con un (29%), e infecciones por catéter vesical (27%). El principal microorganismo identificado fue *Pseudomona aeruginosa* (26%).

Las Infecciones Nosocomiales representan un problema de gran importancia epidemiológica, clínica y económica ya que afectan la salud produciendo aumento de morbimortalidad, días de hospitalización y costos de atención sanitaria; son evitables por lo cual es importante el establecimiento de programas de educación hospitalaria para su control. Basados en esto surge la necesidad de discusiones periódicas entre los miembros del equipo de salud sobre las medidas de control de infecciones, la flora

presente y el perfil de resistencia microbiana en cada área hospitalaria para así conocer las tendencias de las Infecciones Nosocomiales con el fin de crear y revisar protocolos adecuados.

## CONCLUSIONES

Las infecciones intrahospitalarias son sucesos que: alarga la estancia hospitalaria de pacientes internados, elevan la morbimortalidad de los mismos y causan mayores gastos económico-humanos que repercute en todos los niveles de la población. Por lo tanto se debería evitar la ocurrencia de tales infecciones al interior de nuestros centros de salud, para tal efecto contamos con diferentes medidas que reducen satisfactoriamente la frecuencia de las mismas, estas deberían ser cumplidas con estricto control. La primera y más importante de las medidas es la prevención, la segunda cuando ya está instaurada la infección, es el tratamiento con el empleo de antibióticos, el tratamiento debe ser constantemente actualizado , consultado y vigilado, pues así como surgen nuevos fármacos, de la misma forma surgen patógenos más resistentes a los tratamientos convencionales.

En este trabajo podemos concluir lo siguiente en el Hospital Quito No1 de la Policía Nacional:

- 1.- No existen reportes formales y analíticos de la prevalencia de infecciones nosocomiales por bacterias gram negativas.
- 2.- Este es el primer estudio de investigación metodológicamente realizado, sobre la prevalencia de infecciones nosocomiales por bacterias gram negativas en el Hospital Quito N° 1 de la Policía Nacional del Ecuador, en un periodo de dos años.
- 3.- El grupo etario y de mayor riesgo, por edad, para contraer infecciones nosocomiales es el adulto entre los 30 a 59 años.

4. El grupo etario y de riesgo, por género, para contraer infecciones nosocomiales es el género masculino, por lo tanto, tener entre 30 a 59 años y ser varón, internado en el Hospital Policía Quito No1 fueron posibles factores para contraer infecciones nosocomiales durante el período Julio 2009 – Julio 2011.

5.- La prevalencia encontrada de Infecciones Nosocomiales en el Hospital Quito N°1 de la Policía Nacional del Ecuador en el periodo de estudio fue del 0.8%, inferior a los porcentajes nacional (15%) y mundial (del 1 al 5%).<sup>(2)</sup>

6.- Los agentes etiológicos, causantes de infecciones nosocomiales en el Hospital Quito No1 de la Policía Nacional son: *Pseudomona aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Burkholderia cepacia*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter agglomerans*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter iwoffii*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomona stutzeri* y la *Stenotrophomonas maltophilia*.

7.- La neumonía nosocomial y las infecciones producidas por heridas quirúrgicas ocupan el primer lugar entre las causas de infecciones nosocomiales, en el período estudiado en el Hospital Quito No1 de la Policía Nacional.

8.- La *Pseudomona aeruginosa* es el agente etiológico causante del 26.08 % de las infecciones nosocomiales y por lo tanto, el posible causante de gran parte de las infecciones intrahospitalarias en el Hospital Quito No1 de la Policía Nacional.

9.- La Unidad de Cuidados Intensivos es el área donde se encontró mayor número de infecciones nosocomiales.

10.- La especialidad de Traumatología es la especialidad con mayor número de pacientes con infecciones nosocomiales en el Hospital Quito No 1 de la Policía Nacional.

11.- Los Carbapenems son el grupo de antibióticos más utilizado en el Hospital Quito No 1 de la Policía Nacional, durante el período de estudio.

## RECOMENDACIONES

- 1.- Se necesita capacitar al personal médico y sanitario para que pueda identificar las infecciones nosocomiales y registrarlas. De esta manera se tendrían datos que contribuyan a establecer la prevalencia de las infecciones intrahospitalarias.
- 2.- Por lo menos una vez cada año se debería tomar muestras y hacer cultivos microbiológicos para determinar la ecología bacteriana hospitalaria y por servicio, evaluando la susceptibilidad antimicrobiana mediante antibiogramas, estableciendo normas para la utilización correcta de antibióticos.
- 3.- Cada vez que se tenga sospecha clínica de una infección nosocomial, debe tomarse los especímenes biológicos para realizar cultivos y determinar el tratamiento oportuno con el antibiograma. Si se opta por el tratamiento empírico se tomará en cuenta los resultados de los cultivos y antibiogramas del Hospital o del servicio.
- 4.- Considerando que la principal medida de control de las Infecciones Nosocomiales radica en el apego a la higiene de manos, se recomienda continuar con las medidas que promuevan dicha práctica. Es necesario incrementar los suministros de alcohol gel de adecuada calidad y fomentar los programas de capacitación del personal. De la misma manera es recomendable la revisión y estandarización de las prácticas de las precauciones basadas en la transmisión de patógenos, manteniendo en los hospitales los insumos necesarios para éstas.
- 5.- Es fundamental el estricto control y crear programas de vigilancia para evitar la mezcla de soluciones, la utilización de soluciones compartidas entre pacientes.

6.- Al manejar antibióticos en cualquier infección, debe establecerse un protocolo del manejo de los mismos, haciendo hincapié en la flora bacteriana del hospital. Una vez al año debe comprobarse que la utilización, así como las dosis y clases de antibióticos sean manejados de manera adecuada, responsable y eficaz, instaurándose capacitación y sanciones al personal médico y sanitario por el incumplimiento de las mismas.

7.- Se recomienda realizar periódicamente estudios de prevalencia de infecciones nosocomiales en los hospitales para conocer las características microbioepidemiológicas de las bacterias.

8. Reportar periódicamente a los diferentes servicios hospitalarios, el análisis de los datos de infecciones nosocomiales.

9.- Coordinar reuniones periódicas interinstitucionales de los comités de infecciones, para socializar la información de cada hospital y proponer acciones preventivas y de control, en el tema de infecciones nosocomiales.

10.- Con este estudio se recomienda a las autoridades técnicas y administrativas del Hospital Quito N° 1 de la Policía Nacional, facilitar los recursos humanos y materiales para mejorar la vigilancia, el registro y el control de las infecciones nosocomiales.

11. Se recomienda motivar a los compañeros estudiantes de medicina a realizar investigaciones en estos temas, que tienen impacto en el accionar cotidiano de nuestros hospitales, con importantes implicaciones en la salud pública.

## ANEXOS

### ANEXO 1

Autorización para realizar estudio Prevalencia de Infecciones Nosocomiales por Bacterias Gram negativas en el periodo de Julio 2009 a Julio 2011 otorgado por el Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Quito No1 de la Policía Nacional.

  
**POLICIA NACIONAL DEL ECUADOR  
HOSPITAL QUITO No.1  
DEPARTAMENTO DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN**

Quito, 29 de septiembre de 2011  
Oficio No 2011-128-DDI-HQ-PN

Señor  
Dr. Edison Chávez  
**DECANO DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
DE LA PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR**  
En su despacho.-

De mi consideración:

Con el honor de dirigirme a usted, comedidamente me permito poner en su conocimiento que el señor Egdo. LUIS ALEXANDER AGUIRRE AGUILERA, estudiante de la Universidad que usted muy acertadamente dirige, ha solicitado la autorización para realizar el estudio "PREVALENCIA DE INFECCIONES NOSOCOMIALES PRODUCIDAS POR BACTERIAS GRAMNEGATIVAS EN EL HOSPITAL QUITO NO. 1", en el periodo comprendido entre Junio 2009 y Junio 2011, debiendo coordinar con este Departamento.

Particular que pongo en su conocimiento para los fines consiguientes.

Atentamente,

  
**Dr. Ronald Contreras Andrade  
TCmel. de Policía de Sanidad  
JEFE DEL DPTO. DE DOCENCIA E INVESTIGACION  
HOSPITAL QUITO No.1 POLICIA NACIONAL**



Jen.



### ANEXO 3

Hoja de vigilancia epidemiológica de infecciones nosocomiales.

**HOSPITAL QUITO N°1 - POLICIA NACIONAL**  
**COMITÉ INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS**  
**VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE INFECCIONES NOSOCOMIALES**

Nombre: \_\_\_\_\_ Grado: \_\_\_\_\_ HCL.N°: \_\_\_\_\_  
Servicio: \_\_\_\_\_ Piso: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: M: \_\_\_\_\_ F: \_\_\_\_\_  
Ingreso por: Emergencia: \_\_\_\_\_ C.Externa: \_\_\_\_\_ Hospitalización: \_\_\_\_\_ Transferencia: \_\_\_\_\_  
Fecha de Admisión: \_\_\_\_\_ Fecha Alta: \_\_\_\_\_ Dias Hospitalización: \_\_\_\_\_ V: \_\_\_\_\_ M: \_\_\_\_\_  
Diagnóstico Principal: \_\_\_\_\_  
Diagnóstico Secundario: \_\_\_\_\_

**Procedimiento:**  
Arteriotomía: \_\_\_\_\_  
Catéter Diálisis: \_\_\_\_\_  
Catéter texas: \_\_\_\_\_  
Gastrostomía: \_\_\_\_\_  
Golfo Yugular: \_\_\_\_\_  
Intubación Traqueal: \_\_\_\_\_  
Línea Arterial: \_\_\_\_\_  
Marcapasos: \_\_\_\_\_  
N.P.T.: \_\_\_\_\_  
PIC: \_\_\_\_\_  
S. de alimentación: \_\_\_\_\_  
S.N.G: \_\_\_\_\_  
Sonda Vesical: \_\_\_\_\_  
SWAN-GANZ: \_\_\_\_\_  
Traqueostomía: \_\_\_\_\_  
Tubo torácico: \_\_\_\_\_  
Venodisección: \_\_\_\_\_  
Ventilación Mecánica: \_\_\_\_\_  
Vía Periférica: \_\_\_\_\_  
Vía Central Periférica: \_\_\_\_\_  
Vía Central: \_\_\_\_\_  
Otros: \_\_\_\_\_

**Herida Qx:**  
Limpia: \_\_\_\_\_  
Limpia Contaminada: \_\_\_\_\_  
Contaminada: \_\_\_\_\_  
Sucia: \_\_\_\_\_

Procedimiento Qx. Realizado: \_\_\_\_\_ Fecha Qx: \_\_\_\_\_  
Tipo de Cirugía: Electiva: \_\_\_\_\_ Urgente: \_\_\_\_\_ ASA: \_\_\_\_\_ Tiempo Qx: \_\_\_\_\_

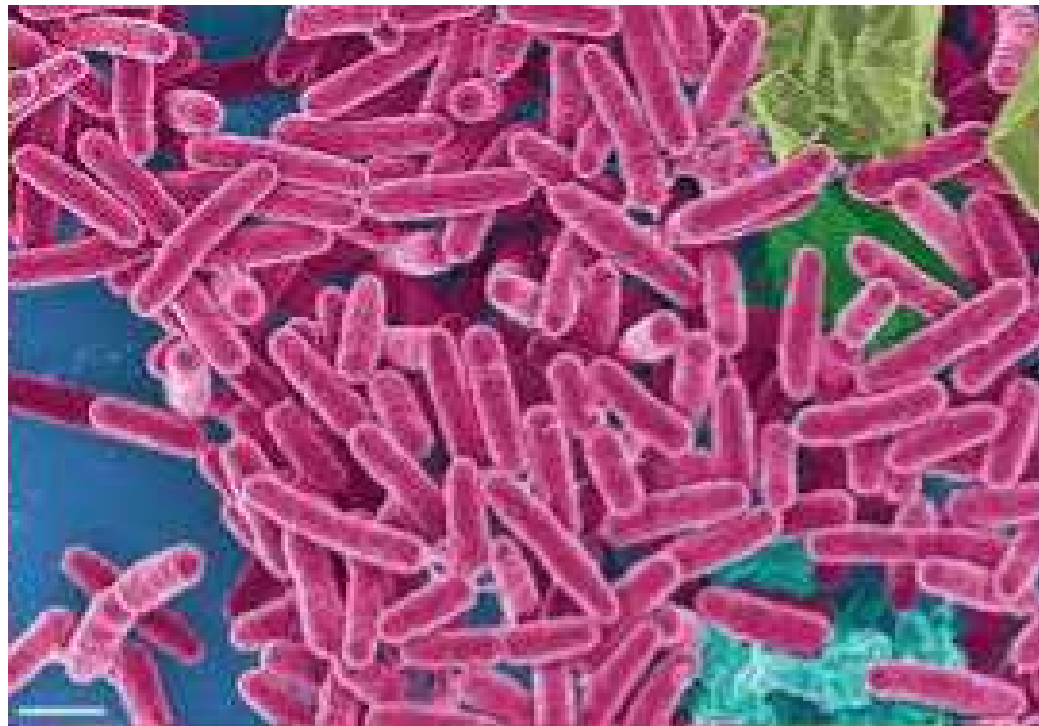
**Permanencia en UCI:**  
Ingreso: \_\_\_\_\_ Egreso: \_\_\_\_\_  
Re-ingreso: \_\_\_\_\_ Egreso: \_\_\_\_\_

**Fecha Infección:** \_\_\_\_\_  
**Criterios Clínicos Asociados a IIH:**  
1.- Fiebre o Hipotermia: \_\_\_\_\_  
2.- Leucocitosis o Leucopenia: \_\_\_\_\_  
3.- Cultivo Positivo: \_\_\_\_\_  
4.- Método Diagnóstico: \_\_\_\_\_

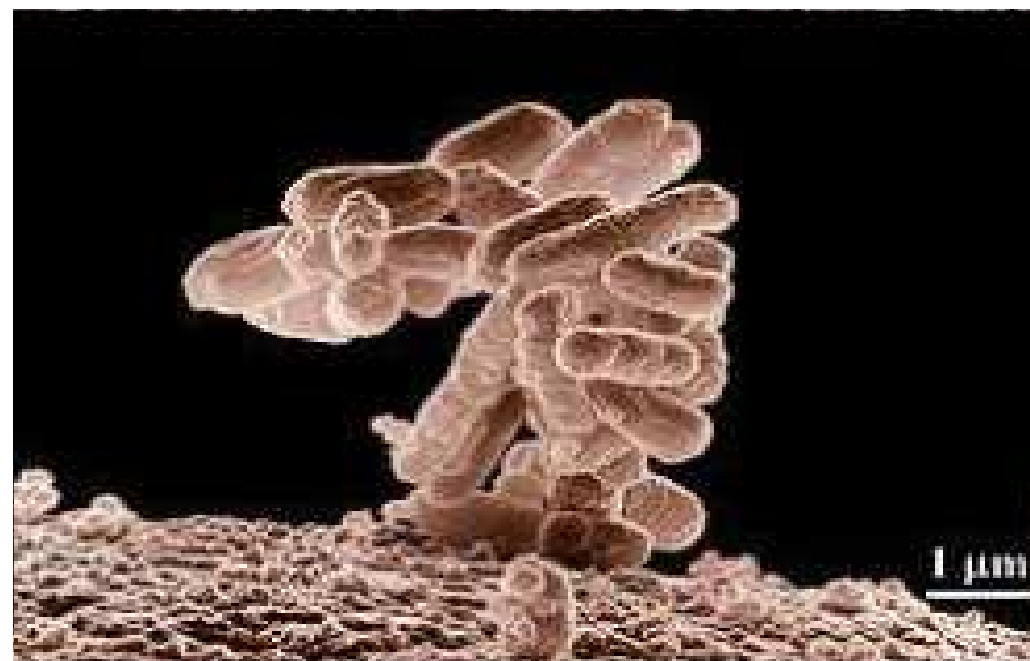


#### **ANEXO 4**

**Fotografía electrónica de la bacteria más prevalente *Pseudomona aeruginosa* con 26.08 %**

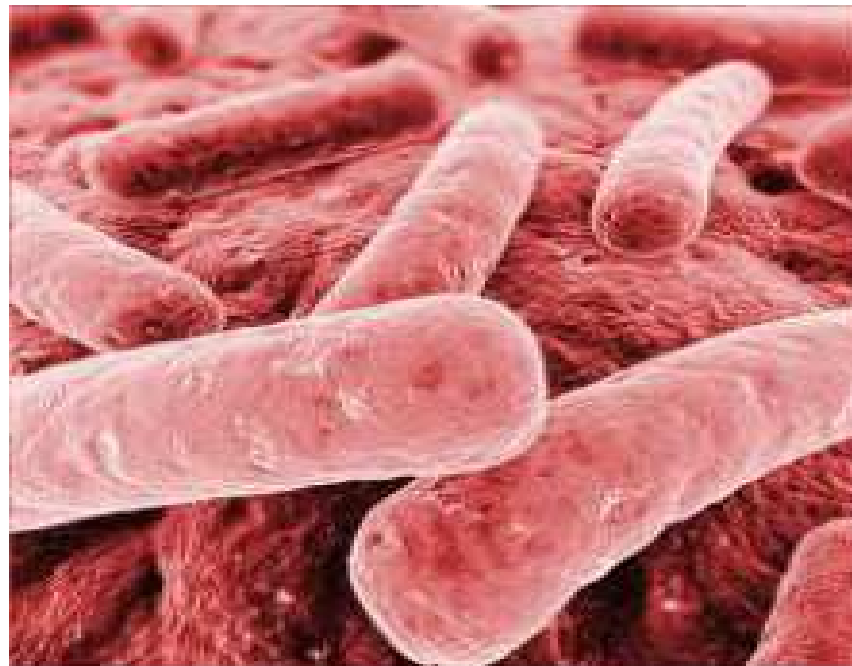


**Fotografía electrónica de la segunda bacteria más prevalente *Escherichia coli* con 21.73%**

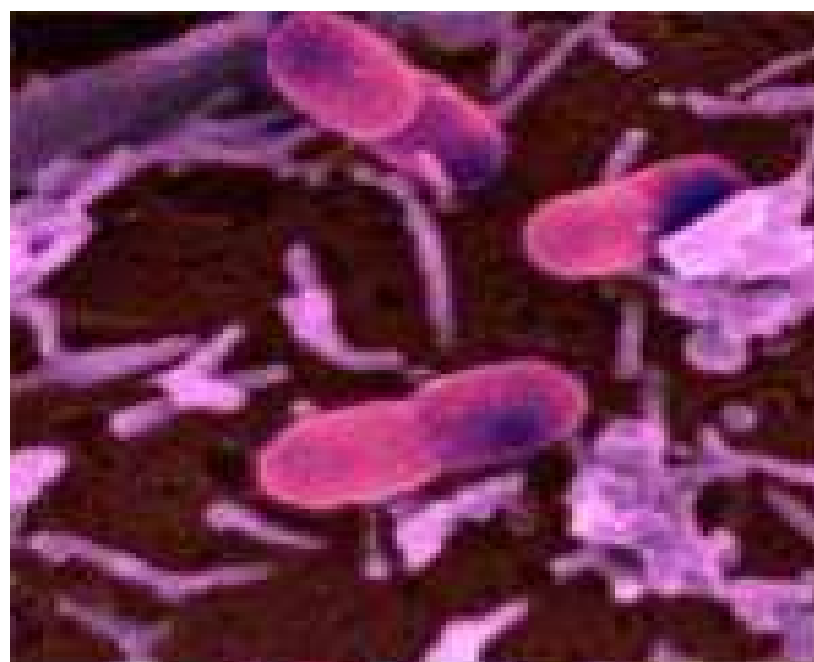


## **ANEXO 5**

**Fotografía electrónica de la tercera bacteria más prevalente *Klebsiella pneumoniae* con 13.76%**



**Fotografía electrónica de la cuarta bacteria más prevalente *Burkholderia cepacia* con 6.52 %**



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. G. Ducl et al. Prevención de Infecciones nosocomiales. Guía Práctica, OMS. 2 ed. México, 2003.
2. Estudio EPINE Prevalencia de las infecciones en los Hospitales Españoles . Resultados de los estudios de 2004, 2005, 2006 Y 2007, y evolución 1990-2007: 18 años  
[http://www.sempsph.com/sempsph/attachments/135\\_nota\\_web\\_EPINE1990-2007.pdf](http://www.sempsph.com/sempsph/attachments/135_nota_web_EPINE1990-2007.pdf)
3. OPS/OMS. “*Protocolo para determinar el costo de infecciones hospitalarias*”. Programa de Infecciones Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, OPS/OMS 2008.
4. Peleg, A. and Hooper, C. Hospital-Acquired Infections due to Gram Negative Bacteria. N Eng J Med 2010; 362: 1804 1813.
5. Fonseca, C. et al. Infecciones nosocomiales producidas por bacterias lactamasas de espectro extendido: Prevalencia, factores de riesgo y análisis molecular. Acta Medica Costarricense 2007; 49: 90 96.
6. Ochoa M., Javier et al. Prevalencia puntual de Infección intrahospitalaria en el Hospital Regional Vicente Corral Moscoso de la Ciudad de Cuenca y su impacto económico. Anales, Rev U Cuenca 2005; 5:13 20.
7. Barcenilla F, Jover A, Castellana D, López R. Control de la infección nosocomial. Una visión más allá de cuidados intensivos. En: Net A, Quintana E, editores. Infecciones en Medicina Intensiva. Barcelona: Ars Medica; 2007. p. 19-28.
8. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Kaye KS, Ben-Ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and economic impact of bacteremia with extended-spectrum—Lactamase producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1257-1262.
9. Wenzel RP. Health Care-Associated Infections: Major Issues in the Early Years of the 21st Century. Clin Infect Dis 2007;45:S85-88.

10. Nodarse R. Visión actualizada de las infecciones intrahospitalarias. *Rev Cubana Med Milit* 2002;3(3):201-208.
11. Aarts MAW, Brun-Buisson C, Cook DJ. et al. Antibiotic management of suspected nosocomial ICU-acquired infection: Does prolonged empiric therapy improve outcome? *Intensive Care Med* 2007;33:1369-1378.
12. Paterson DL, Lipman J. Returning to the pre-antibiotic era in the critically ill: The XDR problem. *Crit Care Med* 2007;35(7):1789-1790
13. Mandell Gerald, Bennett John, Dolin Raphael. *Enfermedades Infecciosas* 7 Edición Med 2012. 2817
14. JT Wang, Carolina Chang, YC Chen, KT Luh. "Comparación de la susceptibilidad antimicrobiana de aislados de *Citrobacter freundii* en dos periodos de tiempo diferentes." *El Diario de Microbiología, Inmunología y la infección*. 2000 diciembre; 33 (4): 258-62.
15. Whalen JG, Mully TW, English JC tercero. "Espontánea *Citrobacter freundii* infección en un paciente inmunocompetente." *Archives of Dermatology*. 2007 Jan; 143 (1): 124-5.
16. Puchenkova SG. "Enterobacterias en las áreas de agua a lo largo de la costa de Crimea". *Mikrobiologichnyi zhurnal*. 1996 Mar-Apr; 58 (2): 3-7.
17. Keevil CW, JS Hough, Cole JA. "Prototrófica crecimiento de *Citrobacter freundii* y la base bioquímica para sus requerimientos de crecimiento aparentes en medios aireados." *Journal of General Microbiology*. 1997 Jan; 98 (1): 273-6.
18. Marco Sánchez F, Turabian Fernández JL, Durán Pérez-Navarro A. "Fatal *Citrobacter freundii* bronconeumonía adquirida en la Comunidad en un paciente sin concesiones." *Revista Clínica Española*. 1985 abril; 176 (6): 320
19. Badger, J., Stins, M., y Kim Sik, K. "*Citrobacter freundii* invade y se replica en las células del cerebro endoteliales microvasculares" *Infection and Immunity*, 1999. Volume67. P. 4208-4215.
20. Kim PW, AD Harris, MC Roghmann, Morris JG Jr, Strinivasan A, Perencevich EN. "Factores de riesgo epidemiológicos para el aislamiento de ceftriaxona-versus-resistente *freundii* susceptible *citrobacter* en pacientes hospitalizados" *Antimicrob Agents Chemother*, 2003 Sep; 47 (9): p.2882-2887.
21. Nada T, H Baba, Kawamura K, T Ohkura, Torii K, Ohta M. "Un pequeño brote de tercera generación cefem infección resistente a *Citrobacter freundii* en una sala quirúrgica" *Jpn J Infect Dis*. 2004 Aug; 57 (4): p.181-182.

22. Romero Cabello Raúl. Microbiología y Parasitología Humana 3 Edición Mexico 2007
23. Brooks, Geo F., MD; Karen C. Carroll, MD; Janet S. Butel, PhD;.. Stephen A. Morse, Jawetz PhD, Melnick, y Microbiología Médica de Adelberg 24a ed. Nueva York: McGraw Hill, 2007.
24. Lederberg, Josué, Martin Alexander [et al.] Encyclopedia of Microbiology.. 2<sup>a</sup> ed. San Diego, Ca.: Academic Press, 2000
25. Chevalier, J., Bredin, J., Mahamoud, A., Mallea, M., Barbe, J., & Pages, J. "Los inhibidores de eflujo de antibióticos en Resistencia Enterobacter aerogenes y Klebsiella Pneumoniae" Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2004 . Volumen 48, Número 3. p. 1043-1046.
26. Greenwood, David, CB Richard Slack, John F. Peuthere Microbiología Médica, una Guía de infecciones microbianas:. Patógenos, Inmunidad, Diagnóstico de Laboratorio y Control. Edimburgo: Churchill Livingstone, 2002
27. Centro Nacional para la Información Biotecnológica sitio: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pmcentrez&artid=153306>
28. Janda, J. Michael; Sharon L. Abbott La segunda Enterobacterias ed. Washington DC: ASM Press, 2006.
29. De Gheldre, Y. [et al.]. Los estudios epidemiológicos nacionales de Enterobacter aerogenes en los hospitales belgas de 1996 a 1998. J Clin Microbiol. 2001 marzo 39 (3): 889-896
30. Fraser, Susan L. MD, [et al.]. Enterobacter Infecciones. eMedicine. 2007 Ene.
31. Yokoi, Haruhiko, et al. "Las características de producción de hidrógeno por acidúricos Enterobacter aerogenes Variedad HO-39." Journal of Vol. Fermentación y Bioingeniería. 80 N ° 6 (1995): 571-574.
32. Kenneth J. Ryan, George Ray. Microbiología Médica 4 Edición Med 2005; 378-404.
33. G. Ducel, J. Fabry, L. Nicolle, Prevención de Infecciones Nosocomiales Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza 2a edición 2002 WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12

34. Kuo, L., Teng, L., Yu, C., Ho, S., Hsueh, P., "Dissemination of a Clone of Unusual Phenotype of Pandrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* at a University Hospital in Taiwan." *J Clin Microbiol.* 2004 April; Volume 42. Issue(4): 1759–1763.
35. Franco de Moura Costa, G., Cristina Bronharo Tognim, M., Luíz Cardoso, C., Elaine Carrara-Marrone, F, Botelho Garcia, L. "Preliminary evaluation of adherence on abiotic and cellular surfaces of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from catheter tips." *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2006. Volume 10. No.5. 346-351.
36. Hujer, K. Hujer, A. Hulten, E. Bajaksouzian, S. Adams, J. Donskey, C. Ecker, D. Massire, C. Eshoo, M., Sampath, D., Bonomo, R. "Analysis of Antibiotic Resistance Genes in Multidrug-Resistant *Acinetobacter* sp. Isolates from Military and Civilian Patients treated at the Walter Reed Army Medical Center." *Antimicrobia Agents and Chemotherapy.* Dec. 2006. Volume. 50, No. 12. 4114-4123.
37. *A. baumannii* genome sequence:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=genome>
38. Fournier, P. E., D. Vallenet, V. Barbe, S. Audic, H. Ogata, L. Poirel, H. Richet, C. Robert, S. Mangenot, C. Abergel. "Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*". *PLOS Genet.* 2006. Volume 2:e7.
39. M. Van Looveren, H. Goossens, the ARPAC Steering Group. "Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe." *Clinical Microbiology and Infection.* 2004. Volume 10. Issue 8. 684–704.
40. Vila, J., Marti, S., Sanchez-Cespedes, J. "Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2007 Jun;59(6):1210-5.
41. Limansky, A. Mussi, M. Viale, A. "Loss of a 29-Kilodalton Outer Membrane Protein in *Acinetobacter baumannii* Is Associated with Imipenem Resistance." *Journal of Clinical Microbiology.* December 2002. Vol. 40, No. 12. 4776-4778.
42. Leal A, Schmalbach J, Álvarez C, Buitrago G, Méndez M, Grebo. Canales endémicos y marcadores de resistencia bacteriana, en instituciones de tercer nivel de Bogotá, Colombia. *Rev Salud Pública* 2006; 8: 59-70.
43. Schwaber MJ, Carmeli Y. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: A potential threat. *JAMA* 2008; 300: 2911-2913.

44. Struve C, Krogfelt K. Pathogenic potential of environmental *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Environ Microbiol* 2004; 6: 584-590.
45. Murray P, Jorgensen J, Pfaller M. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, and *Serratia*. In: Murray P, editor. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2007. p. 475-482.
46. Gobernado M. Betalactamasas de espectro extendido en aumento. *Rev Esp Quimioterap* 2005; 18: 115-117.
47. Gupta A, Ampofo K, Rubenstein D, Saiman L. Extended spectrum  $\beta$  lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: A review of the literature. *J Perinatol* 2003; 23: 439-443.
48. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 589-603.
49. Gupta A, Della-Latta P, Todd B, San Gabriel P, Haas J, Wu F, et al. Outbreak of extended-spectrum betalactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit linked to artificial nails. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 210-215.
50. Sahly H, Navon-Venezia S, Roesler L, Hay A, Carmeli Y, Podschun R, et al. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production is associated with an increase in cell invasion and expression of fimbrial adhesins in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 3029-3034.
51. Tafur J, Torres J, Villegas M. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infection* 2008; 12: 217-226.
52. Hyle E, Lipworth A, Zaoutis T, Nachamkin I, Fishman N, Bilker W, et al. Risk factors for increasing multidrug resistance among extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1317-1324.
53. Peña C, Pujol M, Ardanuy C, Ricart A, Pallares J, Linares J, et al. An outbreak of hospital-acquired *Klebsiella pneumoniae* bacteremia, including strains producing extended-spectrum beta-lactamase. *J Hosp Infec* 2001; 47: 53-59.
54. Navarro M, Moreno B, López B, Fragoso M. Detección de cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2005; 22: 64-70.

55. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280: 1233-1237.
56. Pérez F, Endimiani A, Hujer K, Bonomo R. The continuing challenge of ESBLs. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 459-469.
57. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657-686.
58. Bradford PA. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in the 21st century: Characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 933-951.
59. Giske CG, Sundsfjord AS, Kahlmeter G, Woodford N, Nordmann P, Paterson DL, et al. Redefining extended-spectrum beta-lactamases: balancing science and clinical need—authors' response. *J Antimicrob Chemother* 2009: dkp143.
60. Patterson J. Extended-spectrum beta-lactamases. *Sem Resp Crit Care Med* 2003; 24: 860-879.
61. Marra A, Wey S, Castelo A, Gales A, Guilherme R, Filho JC, et al. Nosocomial bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae*: Impact of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) production on clinical outcome in a hospital with high ESBL prevalence. *BMC Infect Dis* 2006; 24: 1-8.
62. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 460-463.
63. Valverde A, Coque T, Miguel LG-S, Baquero F, Canton R. Complex molecular epidemiology of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in *Klebsiella pneumoniae*: A long-term perspective from a single institution in Madrid. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 64-72.
64. Chen L. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase: Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase continues to go global. *Medscape Infect Dis* 2009; 14: 1-10.
65. Villegas M, Lolans K, Correa A, Jose Suarez C, Lopez JA, Vallejo M, et al. First detection of the plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2 in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from South America. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2880-2882.
66. Nishijima, KA "Enterobacter cloacae." *Recortar Knowledge Master*. 01 1999. [http://www.extento.hawaii.edu/Kbase/crop/Type/e\\_cloac.htm](http://www.extento.hawaii.edu/Kbase/crop/Type/e_cloac.htm)

67. Fraser, Susan L. "Las infecciones por Enterobacter." EMedicine. 08 de enero 2007. <http://www.emedicine.com/med/topic678.htm>
68. Hopley, Lara, Schalkwyk, Jo van. "Enterobacter." 29 de septiembre 2001. <http://www.anaesthetist.com/icu/infect/bacteria/gramneg/Findex.htm#enterobacter.htm>
69. Jincal M, Donald Y. Kobayashi, y Yee Nathan. "El papel de los genes de la biosíntesis de menaquinona en la reducción de selenato por Enterobacter cloacae SLD1a-1 y Escherichia coli K12." Environmental Microbiology, 2009. Vol. 11, No. 1. p. 149-158.
70. Dungan, RS, y Frankenberger WT. "Reducción de la selenita a selenio elemental por Enterobacter cloacae SLD1a-1". Journal of Environmental Quality, 1998. Volumen 27. p.1301-306.
71. Dijk, Karin van, Nelson, Eric B. "La competencia de ácidos grasos como un mecanismo por el cual Enterobacter cloacae suprime germinación Pythium ultimum esporangio y ahogamiento." Applied and Environmental Microbiology. Vol. 66, N ° 12. Diciembre 2000. p. 5340-5347. <http://aem.asm.org/cgi/content/abstract/66/12/5340>
72. Keeney D, Ruzin A, Bradford PA. "Rama, un regulador transcripcional, y AcrAB, una bomba de eflujo RND-tipo, se asocian con disminución de la sensibilidad a la tigeciclina en Enterobacter cloacae." 2007;
73. Joseph F. John, Jr., Robert J. Sharbaugh y Edward R. Bannister. "Enterobacter cloacae: Epidemiología bacteriemia, y resistencia a los antibióticos." Estudios de las Enfermedades Infecciosas. Vol. 4, N ° 1 (1-febrero 1982), pág 13-28. < <http://www.jstor.org/pss/4452695> >
74. Bry, Lynn. "Re: How and why did Serratia marcescens produce prodigiosin" 5 June 2005. 2 Dec. 2008. <<http://www.madsci.org/posts/archives/2005-06/1117999360.Mi.r.html>>
75. Yuko Tanaka, Junko Yuasa, Masahiro Baba, Taichiro Tanikawa, Yoji Nakagawa and Tohey Matsuyama. "Temperature-Dependent Bacteriostatic Activity of Serratia marcescens". Microbe. Environ. Vol. 19: 236-240 (2004).

76. "Serratia Marcescens Bacteria." serratia-marcescens.org. 9 Nov. 2008. <<http://www.serratia-marcescens.org/>>
77. Amh10. "Serratia Marcescens." MicrobLog.com. 4 August 2006. 7 Nov. 2008. © 2008 <<http://microblog.me.uk/89>>
78. [http://www.sanger.ac.uk/Projects/S\\_marcescens/](http://www.sanger.ac.uk/Projects/S_marcescens/)
79. Cappuccino, James and Natalie Sherman. Microbiology: a Laboratory Manuel. 7th edition. ©2005 Pearson Education, Inc. pp.146,151,165
80. JAMA and Archives Journals. "Organisms Found On Contact Lenses Can Provide Clues To Cause Of Corneal Eye Infection." ScienceDaily 13 September 2007. 10 December 2008 <<http://www.sciencedaily.com/releases/2007/09/070910160823.htm>>.
81. Shapiro, James and Martin Dworkin. Bacteria as Multicellular Organisms. © 1997 by Oxford University Press, Inc. pp. 210
82. Cooksey Robert, Grace Thorne, Edmund Farrar. "R Factor Mediated Antibiotic Resistance in *Serratia marcescens*. Antimicrobia Agents And ChemoTheraphy. Vol 10. No. 1 July 1976 p 123-127.
83. Belgic, Sanela and Elizabeth A. Worobec. "Characterization of the *Serratia marcescens* SdeCDE multidrug efflux pump studied via gene knockout mutagenesis". Department of Microbiology, University of Manitoba, Winnipeg, MB R3T 2N2, Canada.
84. Ahref="<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=syh&AN25320763&site=ehost-live>">Identification of a red-pigmented bacterium producing a potent anti-tumor N-alkylated prodigiosin as *Serratia marcescens*.

85. R Krausse, K. Piening, U. Ullman. "Inhibitory effects of various micro-organisms on the growth of *Helicobacter pylori*. Letter in Applied Microbiology 2005, 40, 81-86.
86. Miller SC, LiPuma JJ, Parke JL "cultura basada y no el crecimiento de detección dependiente del complejo Burkholderia cepacia en ambientes de suelos" Aplicada Microbiología Ambiental, agosto de 2002
87. Rodly PD, Romling U, Tummler B. "Un mapa físico del genoma de la cepa tipo Burkholderia cepacia" Mol. Microbiología 1995; 17:57-67
88. Teresa A. Uirban, Adam Griffith, Anastasia M. Torok, Mark E. Smolkin, Jane L. Burns, Joanna B. Goldberg. Infect. Immun. 2004 de septiembre. Contribución de Burkholderia cepacia flagelos de infectividad e Inflamación.
89. Allenza, P., y Lessie, TG "Burkholderia cepacia mutantes bloqueados en la vía de Entner-Doudoroff" Diario de Bacteriología, 1982. Volumen 150. p.1340-1347.
90. Andrew McDowell, Eshwar Mahenthiralingam, John E. Moore, Kerstin EA Dunbar, A Kevin Webb. "Detección de PCR basada e identificación de Burkholderia cepacia complejos patógenos en el esputo de pacientes con fibrosis quística" J Clin Microbiol. 2001 Diciembre.
91. Callaghan, M., y McClean, S. "Burkholderia cepacia complejo: células epiteliales enfrentamientos-patógeno y el potencial para la intervención terapéutica" Diario de Microbiología Médica, 2009. Volumen 58. p. 1-12.
92. AM Jones, ME Dodd, AK Webb "Burkholderia cepacia: temas de actualidad clínica, controversias ambientales y éticos dilemnas" European Respiratory Journal. 2001; 17:295-301
93. Monica V. CUAHA, Silvia A. Sousa, Jorge H. Leitao, Leonilde M. Moreira, Paula A. Videira, Sa-Correia Estudios Isabel "en la participación de la

Exopolysaccharide producida por la fibrosis quística aislamientos asociados de Burkholderia cepacia complejo en Biofilm Formación y Persistencia de la infección respiratoria "Journal of Microbiology. Julio de 2004. p. 3.052-3.058. Vol. 42. No.7

94. Georg Maschmeyer, Ulf B. Gobel "217 Stenotrophomonas maltophilia y Principios Burkholderia cepacia y Prácticas de Enfermedades Infecciosas pp 2615-2620
95. Mohr, Christian D., Christine A. Herfst y Miaden Tomich. "Aspectos celulares de Burkholderia Cepacia infección". Los microbios y la infección 3 (2001): 425-35. Science Direct. Web. 27 de abril 2010.
96. Nouredini, H., Gao, X. y Philanka, RS "Inmovilizados Pseudomonas cepacia para la producción de biodiesel a partir de aceite de soja" Bioresource Technology, 2004. p. 769-777.
97. Prince, Alice, Mark S. Wood, Grace Soong Cacalano y Nai Xing Chin. "Aislamiento y caracterización de Pseudomona cepacia 249" Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia, 1988 p. 838-843.
98. Verduin CM, Hol C, FLeer A, Van Dijk H, Van Belkum A. Moraxella catarrhalis: from emerging to established pathogen. Clin Microbiol Rev 2002; 15:125-144.
99. Houang, E. T. S., R. T. Sormunen, L. Lai, C. Y. Chan, and A. S. Y. Leong. "Effect of desiccation on the ultrastructural appearances of Acinetobacter baumannii and Acinetobacter lwoffii. J. Clin. Pathol. Volume 51: 786-788.
100. Tomaras, A., Dorsey, C., Edelmann, R., Actis, L. "Attachment to and biofilm formation on abiotic surfaces by Acinetobacter baumannii: involvement of a novel chaperone-usher pili assembly system." Microbiology. 2003. Volume 149. 3473-3484.

101. Choi, CH., Lee, Ey., Lee, YC., Park, TI., Kim, HJ., Hyun,SH., Kim, SA., Lee, SK., Lee, JC. "Outer membrane protein 38 of *Acinetobacter baumannii* localizes to the mitochondria and induces apoptosis of epithelial cells." *Cellular Microbiology*. August 2005. Volume 7, Issue 8. 1127-1138.
102. Zanetti, G. Blanc, D., Federli, I., Raffoul, W., Petignat, C. "Importation of *Acinetobacter baumannii* Into a Burn Unit: A Recurrent Outbreak of Infection Associated With Widespread Environmental Contamination." *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007. Volume 28. 723-725.
103. Wisplinghoff, H., Schmitt, R., Wohrmann, A., Stefanik, D., Seifert, H. "Resistance to disinfectants in epidemiologically defined clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*." *Journal of Hospital Infection*. 2007. Volume 66. Issue 2. 174-181.
104. Song JY, Kee SY, Hwang IS, Seo YB, Jeong HW, Kim WJ, Cheong HJ. "In vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007.
105. Opal SM, Mayer KH, Medeiros AA. Mechanisms of bacterial antibiotic resistance. In: principles and practice of infectious diseases. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Fifth Ed. Churchill Livingstone, USA. 2000;2:236-252.
106. Baquero F, Negri ME, Morosin NI, Blazquez J. Antibiotic selective environments. *Clin Infect Dis* 1998;30(27(Suppl. 1)):S5-S11.
107. Martínez-Aguilar G, Alpuche-Aranda CM, Anaya C, Alcántar-Curiel MD, Gayosso C, Daza C, Mijares C, Tinoco JC, SantosJI. Outbreak of nosocomial sepsis and pneumonia in a newborn intensive care unit by multiresistant extended-spectrum b-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: high impactin mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:725-728.

108. Quinn JP. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;(Suppl 1):39-42.
109. Sha PW, Stille W. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains more susceptible to cefoxitin than to third generation cephalosporins (letter). *J Antimicrob Chemother* 1983;11:597-598.
110. Livermore DM. b-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557-584.
111. Medeiros AA. Evolution and dissemination of b-lactamases accelerated by generations of b-lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997;24:S19-45.
112. Podschun R & Ullmann. *Klebsiella* spp as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:589-603.
113. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA et al. Multiple antibiotic resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 1999;281:517-523.
114. Silva J, Aguilar C, Becerra Z, López- Antuñano F, García R. Extended-spectrum b-lactamases in clinical isolates of enterobacterias in Mexico. *Microbial Drug Resistance* 1999;3: 189-193.
115. Bush K. Is it important to identify extended-spectrum betalactamases-producing isolates *Eur J Clin Microbiol Infect*.
116. Brun-Buisson C, Legrand P, Phillippon A, Montravers F, Ansquer M, Duval J. Transferable enzymatic resistance to third generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* 1987;2:302-306.
117. Peterson DL, Yu VL. Editorial response: extended spectrum b-lactamases: a call for improved detection and control. *Clin Infect Dis* 1999;29:1411-1418.
118. Peterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended spectrum b-lactamases (BLEEs). *CMI* 2000;6:460-463.
119. Piroth L, Aube H, Doise JM et al. Spread of extended-spectrum-beta-lactamases-producing *Klebsiella pneumoniae*: Are beta-lactamase inhibitors of therapeutic value *Clin Infect Dis* 1998;27:76-80.