



FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL
DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**Incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas
de espectro extendido en pacientes atendidos en el hospital
de emergencias José Casimiro Ulloa, en el año 2011**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL
DE QUÍMICO FARMACÉUTICO**

Presentado por

BR. PISCONTE ZÚÑIGA, CÉSAR AUGUSTO

ASESOR

QF VÍCTOR HERENCIA TORRES

Lima-Perú

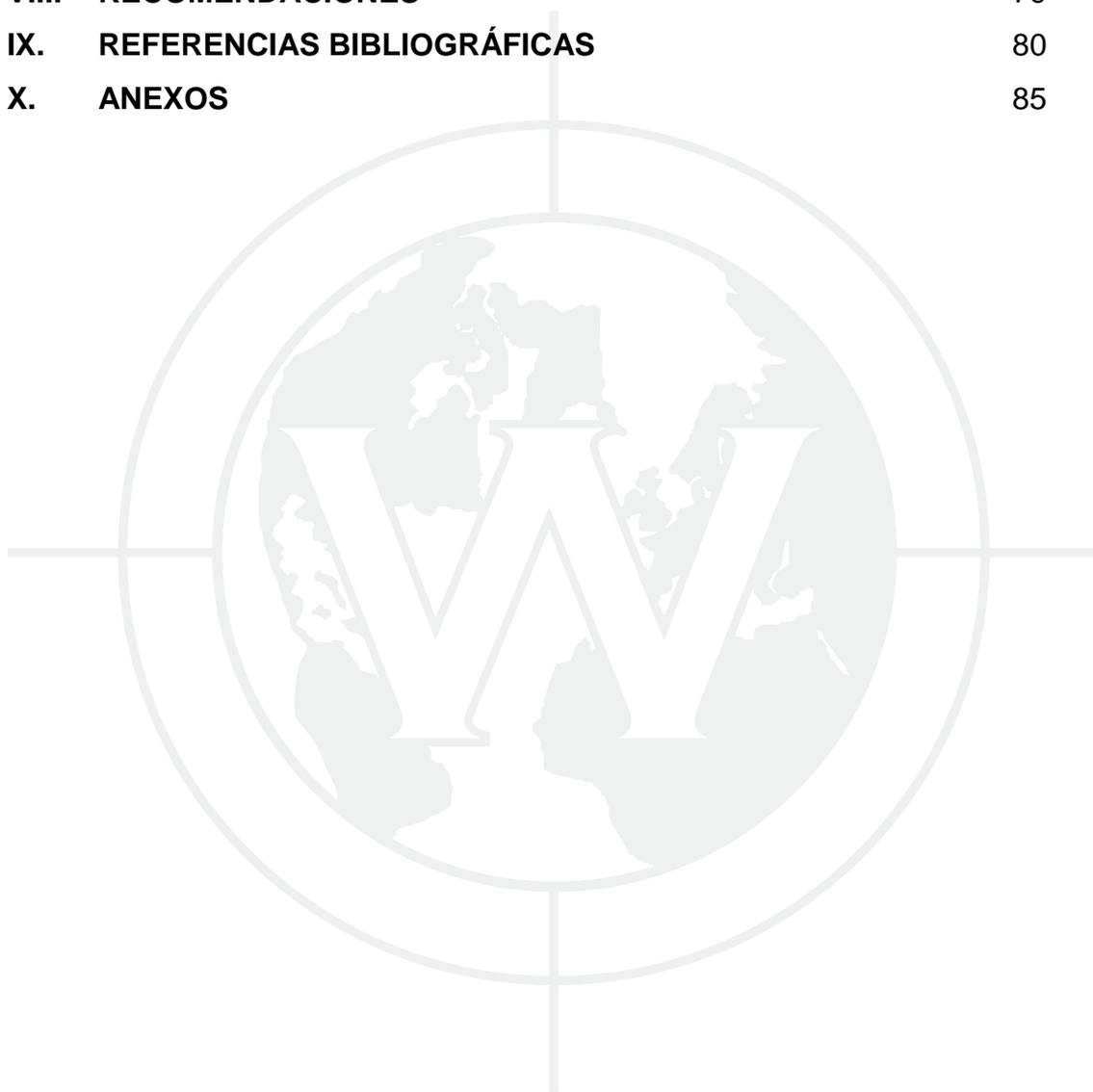
2013

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
RESUMEN	
SUMMARY	
I. INTRODUCCIÓN	9
II. ANTECEDENTES	12
III. MARCO TEÓRICO	16
A. Antibióticos	16
1. Generalidades	16
2. Estructura y clasificación	17
2.1. Betalactámicos	18
2.2. Aminoglucósidos	25
2.3. Glucopéptidos	26
2.4. Quinolonas	27
2.5. Polimixinas	28
2.6. Nitrofurantoína	29
2.7. Tetraciclinas	30
2.8. Fenicoles	31
2.9. Macrólidos	32
2.10. Sulfamidas	34
2.11. Trimetroprima	35
2.12. Clotrimoxazol	36
B. Resistencia a los antimicrobianos	37
1. Generalidades	37
2. Mecanismos de resistencia a los antibióticos	37
2.1. Resistencia intrínseca o inherente	37
2.2. Resistencia adquirida	37
2.2.1. Disminución de la permeabilidad de la membrana celular	38
2.2.2. Modificación de la estructura de las proteínas blanco	39
2.2.3. Alteración de las rutas metabólicas	40

2.2.4. Inactivación enzimática	40
C. Enterobacterias	47
1. Características generales	47
2. Clasificación de las enterobacterias	47
2.1. Patógenos oportunistas	47
2.2. Patógenos manifiestos	48
3. Patogenia y espectro de enfermedades	48
4. Características generales de <i>E. coli</i>	48
4.1. Epidemiología	49
5. Características generales de <i>K. pneumoniae</i>	49
5.1. Epidemiología	50
D. Detección de la resistencia bacteriana en el laboratorio	51
1. Prueba de detección “tamizaje”, para determinar presencia de BLEE por difusión por disco	51
2. Prueba para determinar presencia de detección “tamizaje” de BLEE por CIM	52
3. Pruebas confirmatorias de BLEE	54
3.1. Método de difusión por disco	54
3.2. Método por concentración inhibitoria mínima (CIM)	55
3.3. Test confirmatorio de la presencia de betalactamasas de espectro extendido (según el Comité de Antibiograma de la Sociedad Francesa de Microbiología)	55
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	57
1. Población	57
2. Muestra	57
3. Criterios de inclusión	57
4. Criterios de exclusión	57
5. Materiales	58
6. Métodos	58
6.1. Método de recolección de datos	58
6.2. Instrumento y procedimiento de recolección de datos	58

6.3.	Procesamiento de datos	59
6.4.	Análisis de resultados	59
V.	RESULTADOS	60
VI.	DISCUSIÓN	74
VII.	CONCLUSIONES	78
VIII.	RECOMENDACIONES	79
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
X.	ANEXOS	85



RESUMEN

El presente trabajo es un estudio descriptivo, retrospectivo y observacional. La muestra estuvo conformada por todos los casos confirmados de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2011.

La recolección de datos se realizó a partir de los registros empleados en el servicio de Laboratorio de Análisis Clínicos del departamento de Patología Clínica del hospital de emergencias José Casimiro Ulloa, en los servicios de Cirugía, Medicina, Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), Unidad de Cuidados Intermedios (UCIN), Traumatología y en los pacientes atendidos bajo la condición de ambulatorios.

La incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido se calculó porcentualmente, considerando a la especie de microorganismo responsable, tipo de muestra, servicio de procedencia y condiciones de atención.

A lo largo de un año se aislaron 751 enterobacterias, de las cuales se presentaron 60 como casos confirmados de betalactamasas de espectro extendido (8 %). Siendo más comunes, *Escherichia coli* con 83,8 % (629 aislamientos), *Enterobacter aerogenes* con 3,5 % (26 aislamientos) y *Klebsiella pneumoniae* con 2,0 % (15 aislamientos), comparado con el total de aislamientos. Del total de casos confirmados, se determinaron los porcentajes para *Escherichia coli*, 8,4 % (53/629 aislamientos); *Klebsiella pneumoniae*, 20,0 % (3/15 aislamientos); y *Enterobacter aerogenes*, 7,7 % (2/26 aislamientos).

La mayor cantidad de casos confirmados de betalactamasas de espectro extendido se obtuvo de pacientes atendidos bajo la condición de ambulatorios, con un porcentaje de 75,0 % (45 casos) y, en menor porcentaje, de los pacientes hospitalizados, con 25,0 % (15 casos).

A nivel hospitalario, el servicio en el cual se presentó el mayor porcentaje de casos confirmados de betalactamasas de espectro extendido fue Cirugía, con 33,3 % de los casos, seguido por Medicina, con 26,7 % y, en tercer lugar, UCI, con 20 %.

La incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2011 se da en un porcentaje bajo, de 8 % (60/751), comparado con los datos obtenidos en estudios realizados en otros países, pero muy cercano a otros estudios realizados a nivel nacional. Se encontró asociación con respecto a las especies de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido con otros estudios realizados en Latinoamérica.

Palabras claves: Enterobacterias; betalactamasas de espectro extendido; pacientes; hospital.



SUMARY

This paper is a descriptive, retrospective and observational study. The sample was conformed by all confirmed cases of extended spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae in patients treated in the emergency hospital José Casimiro Ulloa in 2011.

Data collection was performed from the records used in the service of clinical analysis laboratory of the department of clinical pathology of the emergency hospital José Casimiro Ulloa, from the services of surgery, medicine, intensive care unit, intermediate care unit, and traumatology and patients admitted on condition of outpatient.

The incidence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases was calculated by percentage, considering the species of microorganism responsible, sample type, origin service and conditions of care.

Over one year 751 enterobacteria were isolated, of which 60 were presented as extended spectrum beta-lactamase confirmed cases (8 %). Being more common, with 83,8 % *Escherichia coli* (629 isolates), *Enterobacter aerogenes* with 3,5 % (26 isolates) and *Klebsiella pneumoniae* with 2,0 % (15 isolates), compared with the total isolates. Of the confirmed cases, the percentages were determined for *Escherichia coli* 8,4 % (53/629 isolates), *Klebsiella pneumoniae* 20,0 % (3/15 isolates) and *Enterobacter aerogenes* 7,7 % (2/26 isolates).

Most confirmed cases of extended spectrum beta-lactamase, was obtained from patients attending under the condition of outpatient, with a percentage of 75,0 % (45 cases) and a smaller percentage of hospitalized patients with 25,0 % (15 cases).

At the hospital level, the service in which the highest percentage of confirmed cases of extended spectrum beta-lactamase, was surgery 33,3 % of cases, followed by medicine with 26,7 % and third intensive care unit with 20 %.

The incidence of extended spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae in patients seen in the emergency hospital José Casimiro Ulloa in 2011, occurs in a small percentage 8 % (60/751), compared with data obtained in other studies in other countries, but very close to another national studies. Association was found with respect to the species of extended

spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae with other studies conducted in Latin America.

Keywords: Enterobacteriaceae; extended-spectrum beta-lactamases; patients; hospital.



I. INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana es un tema de importancia en la salud pública. Su extensión a nivel mundial, el desarrollo de resistencia a nuevos agentes antimicrobianos, así como su presencia en patógenos relacionados con enfermedades prevalentes (como son la enfermedad diarreica aguda, las infecciones respiratorias agudas y las infecciones intrahospitalarias) le dan el carácter de problema prioritario¹. El uso irracional de los antimicrobianos ha derivado en la emergencia y diseminación de microorganismos que son resistentes a drogas de primera línea, baratas y efectivas².

Las enterobacterias son bacilos Gram negativos anaerobios facultativos. Son un grupo extenso y presentan gran importancia clínica. Se denominan "enterobacterias" debido a que habitan en el tracto intestinal de los seres humanos y de otros animales¹. Son poco frecuentes en otras partes del organismo. Algunos se asocian siempre con enfermedades, como los pertenecientes al género *Salmonella*, y otros, como *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes* o *Escherichia coli*, en ocasiones pueden causar infecciones oportunistas. *E. coli* y *K. pneumoniae* son bien conocidos por causar infecciones intrahospitalarias³. *E. coli* puede infectar el sistema nervioso central, el tracto respiratorio bajo, el torrente sanguíneo, el tracto gastrointestinal y el tracto urinario; mientras que el género *Klebsiella* puede infectar el tracto respiratorio bajo, el torrente sanguíneo y el tracto urinario.

La producción de betalactamasas es el principal mecanismo de resistencia de las bacterias Gram negativas, frente a antibióticos betalactámicos, con grados distintos de resistencia. Las "nuevas betalactamasas" comprenden los grupos de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) a enzimas betalactamasas cromosómicas AmpC y carbapenemasas⁴.

Existen reportes de incidencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido realizadas por organizaciones extranjeras y nacionales, en las cuales se reportan porcentajes altos de prevalencia, especialmente en *E. coli* y en *K. pneumoniae*. En la actualidad, se carece de datos que permitan conocer con exactitud la frecuencia de estas enterobacterias, no solo a nivel de atención hospitalaria, sino también en los pacientes atendidos de manera ambulatoria. Por este motivo, se inició el presente estudio: para conocer

la incidencia real de enterobacterias productoras de BLEE en pacientes atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa en un período de un año.

Planteamiento del problema

¿Cuál será la incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa en el año 2011?

Objetivo general

Determinar la incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2011.

Objetivos específicos

1. Determinar el porcentaje de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa.
2. Determinar el porcentaje de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa.
3. Determinar las especies de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en gérmenes aislados, según el servicio del cual provengan.

Variable dependiente

Incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados y en pacientes ambulatorios atendidos en el hospital emergencia José Casimiro Ulloa durante el año 2011.

Justificación

El interés de estudiar este tema surge debido a la necesidad de conocer la incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, ya que los problemas de resistencia microbiana se han incrementado en estos últimos años y se han convertido en un reto clínico cada vez más serio, con implicaciones sociales y económicas enormes dadas por el incremento de morbilidad y mortalidad, el aumento de los costos de los tratamientos y las largas estancias hospitalarias generadas.

Tipo de investigación

La presente investigación corresponde a un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo, debido a que se está describiendo y analizando el comportamiento de una variable planteada durante un período de tiempo transcurrido.

II. ANTECEDENTES

Unos pocos años después de que la penicilina entrara en el mercado (1941), los científicos comenzaron a observar la aparición de una cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a ella. Esta es una bacteria corriente que se halla en la flora normal del organismo humano⁵. Ya en 1944 se reportaron cepas productoras de betalactamasas que hidrolizaban la penicilina y la hacían inefectiva. Aunque inicialmente este tipo de resistencia solo sucedía esporádicamente, rápidamente se propagó^{6,7}.

Para 1946, el 14,1 % de los casos de infección por estafilococos fue por cepas de estafilococos resistentes a la penicilina; el 38 %, en 1947; y 59 %, para el año 1948⁸.

Ya en 1953, el porcentaje de *S. aureus* penicilinoresistentes llegó a ser de 80 % en portadores sanos y de 33 % entre el personal de salud. Su mecanismo de diseminación fue clonal, con genes que producían una betalactamasa inducible tipo A, secretada extracelularmente en grandes cantidades.

La introducción de la ampicilina y la primera generación de cefalosporinas, en 1960 (medicamentos activos contra bacterias Gram negativas), provocaron, en bacterias como *S. aureus*, la producción de nuevas betalactamasas. En 1963, en una *E. coli* aislada de una muestra de orina, se identificó un nuevo tipo de betalactamasa, denominada “TEM-1”.

Más de 30 tipos de betalactamasas mediadas por plásmidos se extendieron entre enterobacterias y pseudomonas hospitalarias a partir de 1965. Las betalactamasas mediadas por plásmidos producen resistencia total a penicilinas y moderada a cefalosporinas de primera generación. Durante la década de 1970, las infecciones nosocomiales por *S. aureus* disminuyeron y las infecciones producidas por bacilos Gram negativos se incrementaron.

A partir de 1978, con la introducción de nuevas cefalosporinas, como cefoxitina, cefotaxima (1981), ceftriaxona (1984), ceftazidima (1985) y combinaciones de amoxicilina (clavulanato, 1984), ticarcilina (clavulanato, 1985), ampicilina (sulbactam, 1986) e imipenem (cilastatina, 1985), aparecieron nuevas betalactamasas producidas por bacterias nosocomiales. El primer problema se inició con la sobreproducción de betalactamasas cromosómicas

específicas para una especie clase A por *K. oxytoca*, en 1978, el mismo año en el que comenzó el uso clínico de la cefoxitina. Las características de esta bacteria fueron resistencia a cefuroxima, ceftriaxona y aztreonam, así como sensibilidad a cefoxitina y ceftazidima⁹.

En 1979 se hace presente el efecto inductor de la cefoxitina, para la producción de betalactamasas en enterobacterias¹⁰. En el año 1985, mediante un estudio, se evidencia la resistencia de una cepa aislada de *E. cloacae*, por producción de betalactamasas cromosómicas de clase C a la mayoría de cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima), pero demostrando alta susceptibilidad a imipenem¹¹.

En el año 1982, en un estudio realizado por el London Hospital Medical College, se aislaron y caracterizaron betalactamasas de tipo A capaces de hidrolizar carbapenemes en dos cepas de *Serratia marcescens*¹².

La primera bacteria productora de BLEE fue aislada en 1983 en un hospital universitario de Frankfurt, Alemania. En el reporte original se describieron tres *K. pneumoniae* y una *S. marcescens* productoras de una BLEE transmitida por plásmidos (TEM, SHV y OXA), que confería resistencia a cefotaxima, cefoxitina, cefamandol y cefuroxima. La resistencia alta a la cefotaxima, provocada por una mutación única, sugiere que el uso indiscriminado de cefotaxima provocó la presión selectiva necesaria para su surgimiento^{9,13}.

En 1988, un estudio realizado a muestras provenientes del hospital Miriam (Rhode Island) demostró la presencia de betalactamasas clase C, producidas por cepas de *K. pneumoniae*, capaces de hidrolizar cefoxitina, ceftibuten, cefotaxima, ceftazidima, aztreonam y combinaciones con inhibidores de betalactamasas y oxymino-betalactámicos¹⁴.

En el año 1990 se publica, en Estados Unidos, lo que probablemente sería el primer reporte de infección con enterobacterias altamente resistentes a ceftazidima a nivel hospitalario. Este estudio demuestra la resistencia mediada por plásmidos en enterobacterias, principalmente en *K. pneumoniae* y su posterior producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)¹⁵.

En el año 1991, una publicación realizada por la revista científica Antimicrobial Agents and Chemotherapy hace presente la resistencia de enterobacterias como *E. cloacae* y *P. rettgeri* a carbapenemes (imipenem y meropenem), por mutaciones, las cuales no solo originan la producción de

betalactamasas, sino, además, la disminución en la penetración de estos antibióticos en el interior de las bacterias por alteración o ausencia de porinas¹⁶. Luego de este estudio, se presentan nuevos reportes sobre infecciones causadas por *K. pneumoniae* resistente a ceftazidima. En el año 1993, en un hospital pediátrico en California, se identifican infecciones causadas por *K. pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido; y, en 1994, se identifican betalactamasas mediadas por el gen TEM-26, responsables del mayor brote de *K. pneumoniae* resistente a ceftazidima¹⁷.

Los datos proporcionados por el programa de vigilancia antimicrobiana Sentry a partir de aislamientos de *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis* y *Salmonella* spp. en pacientes hospitalizados desde 1997 hasta 1999, han demostrado que las bacterias Gram negativas con BLEE se encuentran ampliamente distribuidas a nivel mundial. Con respecto a cepas de *K. pneumoniae*, en Latinoamérica se detectaron en un 45 %, seguidas por la región del Pacífico occidental, con un 25 %; Europa, con 23 %; Estados Unidos, con 8 %; y Canadá, con 5 %. *P. Mirabilis* y cepas de *E. Coli* (para las cuales la CIM de cefalosporinas de espectro extendido o monobactámicas también fue elevada) fueron más predominantes en Latinoamérica¹⁸.

En el año 2000, el Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria (GEIH) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Seimc), presentó un reporte realizado durante cuatro meses, que abarcó a 40 hospitales distribuidos en España. Se confirmó la presencia de bacterias Gram negativas productoras de BLEE en el 90 % de los hospitales, y en algunos de ellos se detectó hasta 16,7 % de *K. pneumoniae* (en su mayor parte nosocomiales). El 2,4 % de *E. coli* (el 51% de aislamientos procedentes de la comunidad) eran productores de BLEE¹⁹.

Un estudio publicado en el año 2003 por la revista *Colombia Médica*, con datos provenientes del hospital San Jerónimo de Montería durante un período de dos años (2001-2002), muestra una alta incidencia de enterobacterias productoras de BLEE, cerca del 43 % de casos confirmados, de los cuales 24 (63 %) de 38 eran *Acinetobacter baumannii*; 11 (61 %) de 18, *Enterobacter* spp.; 17 (46 %) de 37, *Klebsiella pneumoniae*; 22 (38 %) de 58, *Pseudomonas*

aeruginosa; 5 (31 %) de 16, *Proteus mirabilis*; y 7 (20,5 %) de 34, *Escherichia coli*²⁰.

A nivel nacional, se han elaborado importantes reportes con referencia a este tema. Uno de ellos, realizado el año 2008 en Lima por el Instituto Nacional de Salud (INS), se basa en los datos proporcionados por la Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos realizada durante el año 2008, que provenían de cinco laboratorios hospitalarios: hospital Daniel Alcides Carrión, hospital Hipólito Unanue, hospital San Bartolomé, Instituto de Enfermedades Neoplásicas e Instituto Especializado Materno Perinatal. En total se aislaron 6096 cepas, 26 % pertenecientes al hospital Daniel Alcides Carrión. El mayor porcentaje de aislamiento se presentó en *E. coli* (1346 cepas, 22,3 %), mientras que en *K. pneumoniae* fueron 595 cepas (9,9 %) del total. De estos resultados, cerca del 36 % de aislamientos de *E. coli* resultaron resistentes a cefalosporinas de tercera y de cuarta generación susceptibles a carbapenemes. Los aislamientos de *K. pneumoniae* fueron los que presentaron un mayor porcentaje de resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, una cantidad superior al 69 % del total de aislamientos, pero muy susceptibles a carbapenemes².

En el año 2005 se realizó un estudio por parte de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, utilizando muestras provenientes de dos hospitales, Guillermo Almenara Irigoyen y Edgardo Rebagliati Martins. En este trabajo solamente se estudiaron cepas aisladas de *K. pneumoniae* y de *E. coli*, encontrándose una mayor incidencia de aislamientos en *E. coli* (137 cepas), pero con menor predominancia en producción de BLEE: 2,9 % en *E. coli* y 44,4 % en *K. pneumoniae*²¹.

En un estudio más reciente, presentado el año 2010 por la misma universidad, se buscó determinar los factores asociados a las infecciones causadas por *E. coli* y *Klebsiella* spp., productoras de BLEE en el hospital Daniel Alcides Carrión. Se encontró una asociación importante entre la producción de BLEE, el uso previo de antibióticos (principalmente ceftriaxona) y el uso de material médico (catéteres o sondas). Nuevamente, existe mayor porcentaje de aislamiento de *E. coli*, pero esto no indica que el porcentaje de producción de BLEE sea superior a *K. pneumoniae*, según lo observado anteriormente²².

III. MARCO TEÓRICO

A. Antibióticos

1. Generalidades

Los antibióticos, o agentes antimicrobianos, son sustancias (obtenidas de bacterias o de hongos, o por síntesis química) que se emplean en el tratamiento de infecciones. La elección de uno u otro antibiótico en el tratamiento de una infección depende del microorganismo (obtenido por cultivo o supuesto por la experiencia), de la susceptibilidad del microorganismo (obtenida por un antibiograma o supuesta por la experiencia), de la gravedad de la enfermedad, la toxicidad, los antecedentes de alergia del paciente y el costo. En infecciones graves puede ser necesario combinar varios antibióticos⁶.

La actividad de un antibiótico está definida por su espectro antimicrobiano, es decir, el conjunto de agentes patógenos que son afectados por las concentraciones del antibiótico y que se pueden alcanzar en el paciente sin causar toxicidad. En la actualidad, la gran mayoría de los antibióticos actúan sobre varias bacterias, y, a su vez, numerosas bacterias son afectadas por varios antibióticos. De manera paralela a la disponibilidad de nuevos productos, se manifiesta el problema del desarrollo de las resistencias. Bajo la presión selectiva de los productos antiinfecciosos, se desarrollan gérmenes resistentes sobre los que, con frecuencia creciente, los antibióticos carecen de acción.

Lógicamente, la aparición de resistencias introduce una distorsión en el espectro original del antibiótico y obliga a tener que valorar la sensibilidad del germen al antibiótico¹⁹.

2. Estructura química y clasificación

Los antimicrobianos se pueden agrupar, por su estructura química y por su actividad antiinfecciosa, como bactericidas y como bacteriostáticos.

a. Bactericidas: producen la muerte de los microorganismos responsables del proceso infeccioso. Pertenecen a este grupo los siguientes antibióticos:

- Betalactámicos.
- Aminoglucósidos.
- Rifampicina.
- Vancomicina.
- Polimixinas.
- Fosfomicina.
- Quinolonas.
- Nitrofurantoínas.

b. Bacteriostáticos: inhiben el crecimiento bacteriano, aunque el microorganismo permanece viable, de forma que, una vez suspendido el antibiótico, puede recuperarse y volver a multiplicarse. La eliminación de las bacterias exige la acción de las defensas del organismo infectado. Pertenecen a este grupo los siguientes antibióticos:

- Tetraciclinas.
- Cloranfenicol.
- Macrólidos.
- Lincosaminas.
- Sulfamidas.
- Trimetoprima.

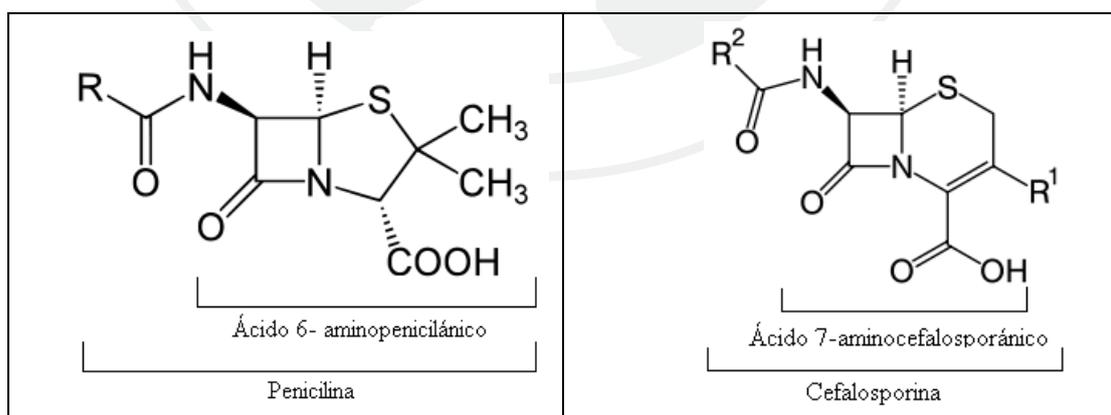
En la práctica, esta división es relativa, ya que los bacteriostáticos pueden ser bactericidas en elevadas concentraciones^{19,23}.

2.1. Betalactámicos

2.1.1. Características químicas

Se denominan así debido a la existencia de un anillo β -lactámico (lactama de cuatro miembros) en la molécula de todos los derivados. La estructura básica de las penicilinas consiste en este anillo β -lactámico asociado a otro tiazolidínico de cinco componentes, lo que da origen al núcleo responsable de su actividad biológica, el ácido 6-aminopenicilánico. A él se asocia una cadena lateral, cuya variedad determina muchas de las características antibacterianas y farmacocinéticas de las diversas penicilinas. En las cefalosporinas, el anillo β -lactámico se encuentra asociado a otro dihidrotiazidínico de seis componentes, formando así el ácido 7-aminocefalosporánico, biológicamente activo; a diferencia de las penicilinas, son dos cadenas laterales que se unen a este núcleo fundamental y modifican la actividad antibacteriana o las características farmacocinéticas. Los monobactámicos poseen en su estructura principalmente un anillo β -lactámico monocíclico, y los carbapenemes, al igual que los anteriores, poseen un anillo β -lactámico y una estructura similar a las penicilinas, presentan un doble enlace en el anillo azolidínico y no poseen azufre en el anillo heterocíclico¹⁹.

Figura 1. Estructura química de penicilinas y cefalosporinas



Fuente: Elaboración propia.

2.1.2. Clasificación de los antibióticos betalactámicos

En este grupo se encuentran penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemes. Comparten características químicas con los inhibidores de β -lactamasas, los cuales carecen de actividad antibacteriana propia, pero, al inhibir competitivamente las β -lactamasas de diferentes especies bacterianas, potencian la actividad de penicilinas y cefalosporinas¹⁹.

2.1.2.1. Penicilinas

a. Generalidades

La unión de diferentes sustituyentes al ácido 6-aminopenicilánico determina las propiedades farmacológicas y antibacterianas de las moléculas producidas²⁴.

b. Clasificación y espectro antibacteriano

Se clasifican en tres grupos:

- **Penicilinas.** Tienen la mayor actividad contra microorganismos Gram positivos, cocos Gram negativos y anaerobios no productores de β -lactamasas, y poca actividad contra bacilos Gram negativos. Son susceptibles a hidrólisis por β -lactamasas.
- **Penicilinas resistentes a la β -lactamasa estafilocócica (meticilina, nafcilina e isoxazolil penicilinas).** Son resistentes a las β -lactamasas estafilocócicas. Son activas contra estafilococos y estreptococos, pero inactivas contra enterococos, bacterias anaerobias y bacilos Gram negativos.
- **Penicilinas de amplio espectro (aminopenicilinas, carboxipenicilinas y ureidopenicilinas).** Retienen el espectro antibacteriano de la penicilina y poseen una actividad mejorada contra Gram negativos. Sin embargo, al igual que la penicilina, son destruidos por β -lactamasas²⁴.

2.1.2.2. Cefalosporinas

a. Generalidades

Las cefalosporinas son similares a las penicilinas, pero más estables a diversas β -lactamasas bacterianas. Por tanto, tienen un espectro más amplio de actividad. Sin embargo, las cepas de *E. coli* y la especies de *Klebsiella* expresan extensión de su espectro contra β -lactámicos y pueden ocasionar hidrólisis de la mayoría de cefalosporinas²⁴.

b. Clasificación y espectro antibacteriano

Pueden clasificarse en cuatro grupos principales o generaciones, dependiendo de manera principal de su espectro antimicrobiano²⁴:

- **Cefalosporinas de primera generación.** Este grupo incluye cefadroxil, cefazolina, cefalexina, cefalotina, cefapirina y cefradina; estos antibióticos son muy activos contra cocos Gram positivos, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*. Cocos anaerobios son a menudo susceptibles. Poseen poca actividad contra *P. aeruginosa*, *Proteus* indol positivos, *Enterobacter*, *S. marcescens*, *Citrobacter*.
- **Cefalosporinas de segunda generación.** Este grupo incluye cefaclor, cefamandol, cefonicida, cefuroxima, ceftazidim y ceforanida. Las cefamicinas relacionadas estructuralmente son cefoxitina, cefmetazol y cefotetán, las cuales tienen actividad contra anaerobios. Son activas contra microorganismos que son afectados por los antibióticos de primera generación, pero tienen una mayor cobertura sobre Gram negativos. *Klebsiella* (incluyendo la resistente a cefalotina) es habitualmente susceptible. El cefamandol, la cefuroxima, la cefonicida, la ceforanida y el cefaclor son activos contra *H. influenzae*, pero no contra *Serratia* o *B. fragilis*. La cefoxitina, el cefmetazol y el cefotetán sí son activos contra *B. fragilis* y algunas cepas de *Serratia*, pero son menos activos contra *H. influenzae*. Ninguno es activo contra el enterococos o *P. aeruginosa*. Pueden mostrar actividad *in vitro* contra especies de

Enterobacter, pero no deben ser utilizadas para estas infecciones, debido a las mutantes resistentes que expresan constitutivamente una β -lactamasa cromosomal (AmpC constitutiva), que hidroliza estos compuestos.

- **Cefalosporinas de tercera generación.** Estos fármacos incluyen cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefixima, cefpodoxima y ceftiburén. Tienen amplia cobertura de espectro sobre Gram negativos, y la capacidad de algunos de cruzar la barrera hematoencefálica. Activos contra *Citrobacter*, *Serratia marcescens* y *Providencia*, así como contra cepas productoras de β -lactamasa de *Haemophilus* y *Neisseria*. La ceftazidima y la cefoperazona son activas contra *P. aeruginosa*. También son hidrolizadas por β -lactamasa AmpC constitutiva, por lo que no son confiables contra especies de *Enterobacter*.
- **Cefalosporinas de cuarta generación.** Este grupo incluye cefepima y cefpiroma. Son más resistentes a hidrólisis por β -lactamasa cromosomal (producida por *Enterobacter*). Tiene buena actividad contra *P. aeruginosa*, enterobacterias, *S. aureus* y *S. pneumoniae* (resistentes a la penicilina). Son muy activas contra *Haemophilus* y *Neisseria*.

2.1.2.3. Monobactámicos

Son resistentes de manera relativa a las β -lactamasas y activos contra bacilos Gram negativos (incluyendo *Pseudomona* y *Serratia*), pero no tienen actividad contra Gram positivas o anaerobios. El más comercial es el aztreonam. Los pacientes alérgicos a la penicilina toleran el aztreonam, pues no han demostrado reacciones adversas de hipersensibilidad²⁴.

2.1.2.4. Carbapenemes

Ertapenem, imipenem y meropenem. En general, tienen amplio espectro y tienen buena actividad contra muchos bacilos Gram negativos, incluyendo *Pseudomona aeruginosa*, microorganismos Gram positivos y anaerobios. Son resistentes a la mayor parte de las betalactamasas, pero no a las metalo- β -lactamasas. Las cepas de estafilococo resistentes

a meticilina, las de *Enterococcus faecium*, *Clostridium difficile*, *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia* son resistentes. A diferencia de ertapenem y meropenem, el imipenem es inactivado por la deshidropeptidasas en los túbulos renales, por lo que generalmente se administra junto con cilastatina, un inhibidor de esta enzima²⁴.

2.1.2.5. Inhibidores de β -lactamasas

Se consideran dentro de este grupo al ácido clavulánico, el sulbactam y el tazobactam. Poseen una estructura similar a las moléculas β -lactámicas, pero por sí mismos poseen poca actividad antibacteriana. Son potentes inhibidores de muchas β -lactamasas y protegen a las penicilinas de la hidrólisis enzimática. Son más activos contra β -lactamasas clase A (codificadas por plásmidos de elementos transposables [TEM] β -lactamasas en particular), como las producidas por estafilococo, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* y *K. pneumoniae*. No son buenos inhibidores de β -lactamasa clase C, típicamente inducibles y codificadas cromosómicamente, producidas por *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* y *Pseudomona*, pero sí inhiben las β -lactamasas cromosomales de *Bacteroides* y *Branhamella*²⁴.

2.1.3. Importancia del grupo en la terapéutica antimicrobiana

Actualmente, penicilinas y cefalosporinas forman el grupo de antibióticos más amplio en número y de mayor importancia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Son los antibióticos más usados en clínica, lo cual se debe a los siguientes factores¹⁹:

- a. Potente acción bacteriana, de carácter bactericida.
- b. El amplio espectro alcanzado por muchos derivados.
- c. La existencia de preparados que resisten la inactivación enzimática causada por las bacterias, y de inhibidores enzimáticos con o sin actividad antibacteriana propia.

- d. La presencia de características farmacocinéticas favorables: absorción oral, buena difusión tisular.
- e. La producción de escasos efectos adversos.

2.1.4. Mecanismo de acción

La actividad de los β -lactámicos se debe principalmente a la inhibición del crecimiento bacteriano, por interferir en la síntesis de la pared celular, específicamente en la reacción de transpeptidación en la fase 4 de la biosíntesis de la mureína (polímero glucopeptídico que brinda la capacidad a las bacterias de resistir la lisis osmótica). La estructura de estos antibióticos, en su anillo β -lactámico, es similar a la del dipéptido D-ala-D-ala (D-Alanil-D-Alanina), que es el sustrato natural reconocido por las transpeptidasas (denominadas también PFP o proteínas fijadoras de penicilinas) en la reacción de entrecruzamiento de la mureína. Los β -lactámicos se unen al sitio activo de las PFP, formando un enlace covalente con una serina de su centro activo, lo que produce la inactivación irreversible de la enzima. La acción de las autolisinas y la morfogénesis de la rotura de la pared celular determinan finalmente la muerte celular^{19,24}.

Los β -lactámicos, para ser activos, deben acceder a la membrana donde se encuentran las enzimas a las que han de inhibir. Por lo tanto, en la acción de los β -lactámicos se debe considerar lo siguiente:

- a. Acceso de los β -lactámicos a los sitios de acción.
- b. Interacción del β -lactámico con sitios específicos de fijación: interacción fármaco-receptor.
- c. Consecuencias de esta interacción sobre la bacteria.

En organismos Gram positivos, la pared celular, de estructura mucho más simple que en los Gram negativos, es permeable a moléculas polares. En bacterias Gram negativas existe una membrana externa que constituye una fuerte barrera para la entrada de solutos polares, como los β -lactámicos. En la membrana externa de estas bacterias, y en las de las micobacterias, se encuentran unas proteínas, denominadas porinas, que son proteínas integrales

de la membrana, y que contienen un poro de carácter hidrófilo que permite el paso de compuestos polares por difusión. La difusión es un proceso pasivo y, por lo tanto, la concentración de antibiótico en el espacio extracelular y en el espacio periplásmico tenderá a igualarse. Sin embargo, en el espacio periplásmico existen enzimas capaces de inactivar los β -lactámicos, las betalactamasas¹⁹.

Figura 2. Clasificación de antibióticos β -lactámicos

<p>A. PENICILINAS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Naturales</i> Penicilina G (bencil) (sódica, potásica) Penicilina G procaína Penicilina G benzatina 2. <i>Acido-resistentes</i> Penicilina V Feneticilina Propicilina 3. <i>Resistentes a β-lactamasas (antiestafilocócicas)</i> Meticilina Nafcilina Isoxazolilpenicilinas Cloxacilina Dicloxacilina Flucloxacilina Oxacilina 4. <i>Aminopenicilinas (amplio espectro)</i> Ampicilina Bacampicilina Metampicilina Pivampicilina Talampicilina Amoxicilina Hetacilina Epicilina Ciclacilina 5. <i>De amplio espectro (antipseudomonas)</i> Carbenicilina Carfecilina Carindacilina Ticarcilina Ureidopenicilinas Azlocilina Mezlocilina Apalcilina Piperacilina 6. <i>Amidinopenicilinas</i> Mecilinam Pivmecilinam 7. <i>Resistentes a β-lactamasas (gramnegativas)</i> Temocilina 	<p>B. CEFALOSPORINAS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Primera generación</i> Cefalotina Cefaloridina Cefazolina Cefapirina Cefalexina Cefacetrilo Cefaloglicina Cefadroxilo Cefradina 2. <i>Segunda generación</i> Cefuroxima Cefamandol Cefoxitina^o Cefmetazol^o Cefatricina Cefaclor Cefotiam Cefonicid Ceforanida Cefprozilo 3. <i>Tercera generación</i> Cefotaxima Ceftizoxima Ceftazidima Moxalactam^o Cefsulodina Cefoperazona Ceftriaxona Cefotetán^o Cefmenoxima Cefixima Cefpodoxima Ceftibuteno 4. <i>Cuarta generación</i> Cefepima Cefpiroma <p>C. MONOBACTÁMICOS Aztreonam Carumonam</p> <p>D. CARBAPENEMES Imipenem Meropenem</p> <p>E. INHIBIDORES DE β-LACTAMASAS Ácido clavulánico Sulbactam Tazobactam</p>
--	---

Fuente: Flórez J, Armijo J, Mediavilla Á. *Farmacología humana*. 3.^a ed. Barcelona: Masson S.A; 1997¹⁹.

2.2. Aminoglucósidos

2.2.1. Generalidades

Este grupo está integrado por estreptomycin, neomicina, kanamicina, tobramicina, paromomicina, gentamicina, sisomicina, amikacina, dibekacina y netilmicina (derivado semisintético de la sisomicina)¹⁹.

2.2.2. Mecanismo de acción

En condiciones de aerobiosis, los aminoglucósidos ejercen una acción bactericida, inhibiendo la síntesis de proteínas. Para ejercer su acción, los aminoglucósidos tienen que penetrar en el interior de las bacterias; esto ocurre por un proceso activo, puesto que estos antibióticos son compuestos catiónicos, hidrófilos, que pasan con dificultad las membranas por simple difusión pasiva.

Los aminoglucósidos interactúan de forma específica con la subunidad 30 S del ribosoma. La unión de los aminoglucósidos induce cambios de conformación en el ribosoma y produce la inhibición de la síntesis de proteínas en los primeros pasos. Una vez formado el complejo de iniciación, la unión del aminoglucósido al ribosoma provoca su paralización sobre el ARNm, evitando que se incorporen nuevos ribosomas; de este modo, los polisomas que se formarían en condiciones normales son sustituidos por “monosomas-estreptomycin”. Además, la estreptomycin causa la lectura errónea del código genético y, por lo tanto, altera la incorporación correcta de aminoácidos¹⁹.

2.2.3. Espectro de actividad

Son antibióticos muy activos sobre bacilos Gram negativos aerobios; uno de ellos es la *P. aeruginosa*. Aunque en la actualidad existen otros antibióticos de actividad similar (penicilinas antipseudomonas y ceftazidima), los aminoglucósidos continúan siendo imprescindibles en el tratamiento

de infecciones graves por esta bacteria, siendo necesaria con frecuencia la asociación con alguno de los β -lactámicos.

Las bacterias Gram positivas, con excepción del *Staphylococcus aureus*, meticilín-sensible, son poco sensibles a los aminoglucósidos. En el caso del enterococo, cuya pared se comporta como una barrera imposible de ser atravesada por los aminoglucósidos, la asociación con antibióticos inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana (β -lactámicos y vancomicina, fundamentalmente) produce un efecto sinérgico al aumentar la concentración intracelular del aminoglucósido de forma muy notable.

La estreptomicina es el aminoglucósido más activo sobre *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que se ha restringido su uso clínico en infecciones por bacilos Gram negativos sensibles a los restantes aminoglucósidos. La amikacina es la más activa sobre *Mycobacterium avium-intracellulare* y otras micobacterias atípicas. La *Entamoeba histolytica* es sensible a la paromomicina, que también puede utilizarse en el tratamiento de infecciones por *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Diphylidium caninum*, *Diphyllobothrium latum* e *Hymenolepis nana*¹⁹.

2.3. Glucopéptidos

2.3.1. Generalidades

Este grupo está conformado únicamente por dos antibióticos: la vancomicina y la teicoplanina¹⁹.

2.3.2. Mecanismo de acción

Inhibe la síntesis de la pared bacteriana, en su segunda fase, en un paso previo al de la acción de los β -lactámicos, uniéndose con gran afinidad al terminal C de D-alanil-D-alanina del pentapéptido, bloqueando la adición de otros precursores, por transglicosilación (transglucolasas), a la cadena nascente de peptidoglucano y, subsecuentemente, el entrecruzamiento por transpeptidación (transpeptidasas y D, D-carboxipeptidasas). Además,

la vancomicina altera la permeabilidad de la membrana e inhibe la síntesis de ARN. No existe resistencia cruzada con β -lactámicos^{19,25}.

2.3.3. Espectro de actividad

Se limita a bacterias Gram positivas. Es sensible el *S. aureus* (incluso resistente a meticilina) y el *S. epidermidis*. Algunos estafilococos coagulasa-negativos, como el *S. haemolyticus*, son relativamente resistentes a la vancomicina. Son también sensibles los estreptococos, *Clostridium* (incluido *C. difficile*), *Bacillus anthracis*, *Actinomyces* y *C. diphtheriae*; excepto el enterococo, que habitualmente requiere concentraciones altas de vancomicina, por lo que con frecuencia se asocia a un aminoglucósido, por su acción sinérgica¹⁹.

2.4. Quinolonas

2.4.1. Generalidades

Se consideran dos subgrupos o generaciones de quinolonas. En la primera generación se incluyen las quinolonas de espectro reducido: ácido nalidixico, cinoxacino, ácido pipemídico, ácido oxolínico y acrosoxacino. Las de segunda generación incluyen las quinolonas fluoradas de amplio espectro: ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino (monofluorquinolonas), difloxacino, lomefloxacino (dofluorquinolonas), temafloxacino, tosufloxacino (trifluorquinolonas)^{19,26,27}.

2.4.2. Mecanismo de acción

Para que las quinolonas puedan ejercer su acción, primero el antibiótico debe ingresar al citoplasma celular, donde su blanco primario son la ADN girasa (topoisomerasa II), en organismos Gram negativos, y la topoisomerasa IV, en organismos Gram positivos. La ADN girasa es un heterotetrámero A₂B₂, con la subunidad A (Gyr A) como responsable del enrollamiento, ruptura y reunión de ADN; y la subunidad B (Gyr B) es la encargada de la hidrólisis de

ATP y de la interacción con Gyr A y ATP. Ambas enzimas son esenciales para la replicación y la transcripción del ADN. La inhibición de estas funciones conduce a una muerte celular^{27,28}.

2.4.3. Espectro de actividad

Las fluoroquinolonas son claramente más activas frente a bacterias Gram negativas que las primeras quinolonas, como el ácido nalidíxico o el ácido pipemídico. Además, presentan actividad frente a *P. aeruginosa* y frente a bacterias Gram positivas, aunque en diferentes grados. Frente a Gram negativas, el más potente en general es el ciprofloxacino.

Levofloxacino y, sobre todo, moxifloxacino, tienen claramente aumentada su actividad frente a Gram positivos. Moxifloxacino es, además, activo frente a anaerobios, algo frente a lo que otras quinolonas tenían limitada actividad. Frente a neumococo, el más activo es moxifloxacino. Existen fluoroquinolonas activas frente a algunas micobacterias, entre las que se incluye *Mycobacterium tuberculosis*. Las quinolonas no son activas frente a *Treponema pallidum*²⁶.

2.5. Polimixinas

2.5.1. Generalidades

Las polimixinas forman un grupo de polipéptidos básicos, con un peso molecular de unos 1,1 kD, elaborados por diversas cepas de *Bacillus polymyxa*; aunque se han aislado varios, solo se utilizan la polimixina B y la polimixina E o colistina, porque su índice terapéutico es algo más favorable¹⁹.

2.5.2. Mecanismo de acción

Las polimixinas son bactericidas, incluso en fase de reposo. Se comportan como detergentes catiónicos o surfactantes, debido a su capacidad de interactuar con los fosfolípidos de la membrana bacteriana. Al romper la integridad de la membrana, se facilita la pérdida de los componentes intracelulares (proteínas y ácidos nucleicos), provocando la lisis; los efectos

sobre otras funciones celulares, como la respiración y los niveles de ATP, son secundarios a las alteraciones de la membrana¹⁹.

2.5.3. Espectro de actividad

Las polimixinas actúan exclusivamente sobre bacterias Gram negativas, de las que hay que destacar la *Pseudomonas aeruginosa*. Son también sensibles *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Pasteurella* y *Vibrio*. Suelen ser resistentes *Proteus*, *Providencia* y *Serratia*. Las polimixinas carecen de actividad frente a *Neisseria*, bacterias Gram positivas, anaerobios y hongos¹⁹.

2.6. Nitrofurantoína

2.6.1. Generalidades

Pertenece a la familia de compuestos nitrofuranos sintéticos. Otros compuestos de la familia son la furazolidina (tratamiento de infecciones intestinales) y la nitrofurazona (aplicación tópica)¹⁹.

2.6.2. Mecanismo de acción

La nitrofurantoína es reducida por flavoproteínas bacterianas a los intermedios reactivos que inactivan o alteran proteínas ribosómicas bacterianas y otras macromoléculas. Como resultado de inactivaciones tales, los procesos vitales bioquímicos de síntesis de proteínas, metabolismo aeróbico, síntesis de ADN, síntesis de ARN y síntesis de la pared celular se inhiben. La naturaleza de base amplia de este modo de acción podría explicar la falta de resistencia bacteriana adquirida a la nitrofurantoína, como las mutaciones necesarias múltiples y simultáneas de las macromoléculas diana, que probablemente serían letales para las bacterias²⁹.

2.6.3. Espectro de actividad

Es activa frente a aerobios Gram positivos (*Enterococcus faecalis*, *S. aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*), aerobios Gram negativos (*E. coli*) y otras bacterias coliformes. Menos sensibles: *Klebsiella* sp. y *Enterobacter*, y moderadamente resistentes: *Proteus* y *Serratia*. *Proteus*. Al hidrolizar la úrea, alcaliniza la orina e inactiva la nitrofurantoína. Las pseudomonas son resistentes. Entre otras bacterias sensibles se incluyen *Shigella*, *Salmonella*, *Corynebacterium* sp., *Neisseria* sp., *S. pyogenes* y *S. pneumoniae*¹⁹.

2.7. Tetraciclinas

2.7.1. Generalidades

La estructura química de estos antibióticos es tetracíclica, de ahí su denominación, siendo su núcleo central el octahidronaftaceno. De acuerdo con el orden de descubrimiento, las propiedades farmacocinéticas y el espectro de actividad antimicrobiana, las tetraciclinas pueden dividirse en tres grupos o generaciones^{19,30}:

- a. Primera generación.** tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, limeciclina metaciclina y rolitetraciclina. Son los menos lipofílicos y que menor absorción presentan. Todos, excepto la rolitetraciclina, pueden administrarse por vía oral.
- b. Segunda generación.** Doxiciclina y minociclina. Presentan mejor absorción y son entre tres y cinco veces más lipofílicos que los componentes del grupo anterior. Se pueden administrar por vía oral y por vía intravenosa.
- c. Tercera generación.** Tigeciclina (gliciclina), derivado de la minociclina y las aminometilciclinas.

2.7.2. Mecanismo de acción

Las tetraciclinas inhiben la síntesis de las proteínas bacterianas, por fijarse a la subunidad ribosómica 30 S. Bloquean la fijación del aminoacil ARNt al sitio aceptor del complejo ARNm-ribosoma y, en consecuencia, la adición de nuevos aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento. Además de este mecanismo, las tetraciclinas pueden quelar el magnesio necesario para que se produzca la unión ribosómica, e inhibir algunos sistemas enzimáticos bacterianos, entre otros, los implicados en la fosforilación oxidativa¹⁹.

2.7.3. Espectro de actividad

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro, eficaces contra microorganismos Gram positivos y Gram negativos, aerobios y anaerobios. Son también activos contra gérmenes resistentes a los antibióticos β -lactámicos, como *Rickettsia*, *Coxiella burnetti*, *Mycoplasma pneumoniae*, especies de *Chlamidia psittaci* y *trachomatis*, *Calymmabacterium granulomatis* y *Legionella pneumophila*. También son muy sensibles las cepas de *Brucella*, *Haemophilus ducreyi*, *Vivrio cholerae*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis* y *Pasteurella multocida*. Son activos contra diversos microorganismos anaerobios, como *Bacteroides fragilis*, *Propionibacterium* y *Peptococcus*.

A nivel intestinal, alteran la flora normal, lo que da lugar a la proliferación por oportunistas como *Candida*, enterococos, y pueden producir colitis pseudomembranosa por la toxina de *C. difficile*³¹.

2.8. Fenicoles

2.8.1. Generalidades

Bajo esta denominación se incluyen dos fármacos, el cloranfenicol y el tianfenicol, derivados del ácido dicloroacético¹⁹.

2.8.2. Mecanismo de acción

Ambos fármacos se fijan a la subunidad 50 S del ribosoma, tras penetrar por difusión facilitada en el citoplasma bacteriano. La unión al ribosoma se realiza de tal forma que impide la fijación del aminoacil ARNt, por lo que se detiene la síntesis proteica. El cloranfenicol podría inhibir también la síntesis proteica en células eucariotas, lo que justificaría en gran medida algunos aspectos de su toxicidad. La consecuencia para la bacteria sensible es la inhibición de su multiplicación, por lo que el efecto es bacteriostático¹⁹.

2.8.3. Espectro de actividad

Los dos fármacos de esta familia pueden considerarse antibióticos de amplio espectro, aunque su uso masivo en otros tiempos haya representado una merma considerable de su actividad. Ambos fármacos tienen un espectro similar, en el que destaca la gran sensibilidad de *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas mallei* y la totalidad de bacterias anaerobias, frente a las que estos antibióticos pueden ser los de mayor actividad. Son también habitualmente sensibles a diferentes especies de *Streptococcus* y *Staphylococcus*, *Vibrio*, *Shigella*, *Actinomyces*, *Mycoplasma*, *Listeria*, *Chlamydia* y rickettsias.

Los bacilos Gram negativos, como *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas aeruginosa*, presentan mayor resistencia a este antibiótico¹⁹.

2.9. Macrólidos

2.9.1. Generalidades

Bajo esta denominación se agrupa una serie de antibióticos que se caracterizan por la existencia de un anillo lactónico macrocíclico, al que se unen diversos desoxiazúcares.

De acuerdo a su estructura química, se pueden asociar en tres grupos¹⁹:

- a. Los que poseen un anillo lactónico de 14 átomos: eritromicina, oleandomicina, roxitromicina, claritromicina, diritromicina y fluritromicina.
- b. Los que presentan un anillo lactónico de 15 átomos: azitromicina.
- c. Los que poseen un anillo de 16 átomos: espiramicina, josamicina, diacetilmidecamicina y rokitamicina.

2.9.2. Mecanismo de acción

Inhiben la síntesis de proteínas de las bacterias, por unirse al sitio P en la subunidad 50 S del ribosoma bacteriano. Los macrólidos del grupo de la eritromicina bloquean el proceso de traslocación del peptidil-ARNt en el ribosoma, mientras que los del grupo de la espiramicina inhiben la formación del enlace peptídico previo al proceso de traslocación. Estas diferencias en el mecanismo de acción se explican por la existencia de diferentes sitios de fijación: la proteína L22, a la que se une la eritromicina; y la proteína L27, que es el lugar de fijación para los macrólidos del grupo de la espiramicina. Ambas proteínas forman parte de la compleja estructura de la subunidad 50 S del ribosoma, constituida por dos moléculas de ARN y 33 proteínas diferentes.

El efecto de los macrólidos puede ser bacteriostático o bactericida, dependiendo de la especie bacteriana sobre la que actúen, del tamaño del inóculo, de la fase de crecimiento en que se encuentren las bacterias y de la concentración que alcance el antibiótico en el lugar de la infección¹⁹.

2.9.3. Espectro de actividad

Los macrólidos poseen, en general, una potente actividad antibacteriana sobre la mayor parte de cocos Gram positivos, muchas bacterias anaerobias (fundamentalmente las que constituyen la flora de la boca) y algunos bacilos Gram negativos. Estos son intrínsecamente resistentes a los macrólidos. La gran sensibilidad de los estreptococos (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. agalactiae*) a este grupo de antibióticos justifica su utilización

como fármacos de primera elección en infecciones por estas bacterias en pacientes alérgicos a la penicilina.

Los macrólidos, también presentan una buena actividad contra bacterias como *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Campylobacter*¹⁹.

2.10. Sulfamidas

2.10.1. Generalidades

Son quimioterápicos sintéticos derivados de la para-aminobencenosulfonamida (sulfanilamida), caracterizados por un núcleo benceno con un grupo amino (NH₂) y otro amido (SO₂NH₂). Para mantener la actividad antibacteriana es esencial que el grupo amino en posición 4 quede libre¹⁹.

2.10.2. Mecanismo de acción

Las sulfamidas actúan sobre bacterias en crecimiento, inhibiendo la síntesis de ácido fólico, por lo que producen un efecto bacteriostático. Por su estructura análoga a la del ácido para-aminobenzoico (PABA), las sulfamidas inhiben competitivamente la incorporación de PABA a la pteridina para formar el ácido dihidropterico. Presentan gran afinidad por la enzima dihidropteroato-sintetasa. El resultado final de esta alteración de la síntesis de ácido fólico es una disminución de nucleótidos, con inhibición del crecimiento bacteriano¹⁹.

2.10.3. Actividad antibacteriana

Las sulfamidas son activas frente a un amplio espectro de bacterias, tanto Gram positivas (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium perfringens*) como Gram negativas (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*), así como frente a *Chlamydia*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Mycobacterium leprae*, *Histoplasma capsulatum*

y *Paracoccidioides brasiliensis*. Los microorganismos más sensibles son *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* y *Nocardia*¹⁹.

2.11. Trimetroprima

2.11.1. Generalidades

Es una 2,4-diaminopirimidina, antimetabolito de la síntesis de ácido fólico asociada a una sulfamida. Produce efectos sinérgicos en combinación fija con el sulfametoxazol (cotrimoxazol) y, en algunos países, con sulfadiazina (cotrimazina) y sulfamoxol (cotrifanol)¹⁹.

2.11.2. Mecanismo de acción

Inhíbe la dihidrofolato-reductasa de bacterias y protozoos (con sensibilidad 50 000 veces superior a células humanas). De este modo, interfiere en la transformación de dihidrofolato en tetrahidrofolato y, secundariamente, en la síntesis del ácido desoxitimidílico, dando como resultado una inhibición de la síntesis de ADN y de proteínas bacterianas¹⁹.

2.11.3. Actividad antibacteriana

Es un fármaco bacteriostático. *In vitro* es activo frente a la mayoría de bacterias: cocos Gram positivos (*Staphylococcus*, *S. pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *S. pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*) y bacilos Gram negativos, exceptuando *P. aeruginosa* y *Bacteroides* spp. La mayoría de los anaerobios (*Treponema pallidum*, *M. tuberculosis* y *Mycoplasma* spp.) son resistentes¹⁹.

2.12. Cotrimoxazol

2.12.1. Generalidades

Es la combinación fija de sulfametoxazol con trimetoprima, en proporción 5:1¹⁹.

2.12.2. Mecanismo de acción

Los dos componentes bloquean la síntesis de ácido fólico en dos etapas diferentes. Este bloqueo secuencial de una cascada de síntesis representa una acción potenciadora de la de cada componente. En la práctica mantienen el espectro propio de cada uno de los componentes, con la diferencia de que frente a algunos microorganismos pueden comportarse como bactericidas¹⁹.

2.12.3. Actividad antibacteriana

La combinación es activa frente a *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas pseudomallei*, *H. influenzae*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica* y *N. gonorrhoeae*. Son moderadamente sensibles: *Proteus indolpositivos*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Providencia*, *Brucella*, *Gardnerella* y *Bacillus*. También son sensibles: *Nocardia*, *Chlamydia trachomatis* y *Pneumocystis carinii*. La resistencia a cotrimoxazol es menos frecuente y se desarrolla más lentamente que a cualquiera de sus componentes¹⁹.

B. Resistencia a los antibióticos

1. Generalidades

La resistencia bacteriana se define como una condición microbiológica caracterizada por la capacidad natural o adquirida, por parte de una cepa bacteriana, de permanecer refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de un antibiótico. De este modo, los tratamientos habituales se vuelven ineficaces y las infecciones persisten y pueden transmitirse a otras personas^{6,32}.

2. Mecanismos de resistencia a los antibióticos

La resistencia a los antibióticos puede ser intrínseca o adquirida.

2.1. Resistencia intrínseca o inherente

La resistencia a los antimicrobianos es el resultado normal genético, estructural o fisiológico de un microorganismo. Se considera que este tipo de resistencia es una característica natural y heredada en forma invariable, que se asocia con la inmensa mayoría de las cepas que constituyen un grupo, un género o una especie de bacteria particular. Por consiguiente, esta es una resistencia predecible, de manera que, una vez que se conoce la identidad del microorganismo, también se conocen ciertos aspectos de su perfil de resistencia a los antimicrobianos. Por ejemplo, las bacterias aerobias presentan una resistencia inherente al metronidazol, debido a que son incapaces de reducir al fármaco a su forma activa en anaerobiosis³.

2.2. Resistencia adquirida

La resistencia a los antibióticos, como resultado de la alteración de la fisiología y la estructura de las células, a causa de cambios en la composición genética habitual de un microorganismo, se conoce como “resistencia adquirida”. A diferencia de la resistencia intrínseca, la adquirida

puede ser un rasgo asociado con algunas cepas de un grupo o especie de microorganismo, pero no con otras. Por consiguiente, la presencia de este tipo de resistencia en cualquier aislamiento clínico es imprevisible, y esta falta de previsibilidad es la razón fundamental por la que se necesitan métodos de laboratorio para detectar la resistencia.

Como todos los mecanismos de resistencia adquiridos están codificados en forma genética, los métodos de adquisición son básicamente los mismos, que permiten el cambio o el intercambio de genes. Por lo tanto, la resistencia puede adquirirse por lo siguiente³:

- a. Mutaciones genéticas exitosas.
- b. Adquisición de genes de otros microorganismos por medio de mecanismos de transferencia génica.
- c. Una combinación de acontecimientos de mutación y de transferencia génica.

Los eventos genéticos descritos anteriormente dan lugar a diversos tipos de alteraciones bioquímicas en el metabolismo bacteriano. Se pueden agrupar en las siguientes:

2.2.1. Disminución de la permeabilidad de la membrana celular

Los cambios bioquímicos que disminuyen la captación, ya sea porque reducen el ingreso o porque aumentan la salida o eflujo del antimicrobiano (ocasionando la disminución de la concentración intracelular del antibiótico) son, principalmente, los siguientes³:

a. Alteración de porinas

Las bacterias Gram negativas pueden volverse resistentes a los antibióticos betalactámicos mediante el desarrollo de barreras de permeabilidad. Esto es usualmente provocado por porinas alteradas en la membrana externa, que ya no permiten la entrada y el tránsito de las moléculas del antibiótico dentro de la célula. Sin embargo, el nivel

de resistencia alcanzado por esta vía no es muy alto, y solo suele tener significado clínico cuando se asocia con otros mecanismos de resistencia. Se puede presentar resistencia a betalactámicos, cloranfenicol, quinolonas y tetraciclinas. Se puede generar resistencia cruzada a estos antibióticos por este mecanismo^{6,19,26,33}.

Por ejemplo, los betalactámicos no pueden alcanzar las PBP. Especies mutantes de *Salmonella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas* son resistentes, debido a la carencia de la porina OmpC. La resistencia a imipenem de *Pseudomonas aeruginosa* se debe, en la mayor parte de los casos, a la pérdida de la porina específica OprD^{19,33}.

b. Bombas de eflujo

Una amplia variedad de bombas de eflujo proveen resistencia antimicrobiana, tanto en bacterias Gram positivas como en Gram negativas. El eflujo activo de antibióticos es mediado por proteínas transmembrana insertadas en la membrana citoplásmica y, en el caso de los organismos Gram negativos, involucra también componentes en la membrana externa y periplasma. Estas proteínas forman canales que exportan activamente a un agente antimicrobiano fuera de la célula tan rápido como entra. Por este mecanismo, se puede presentar resistencia a betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos y sulfonamidas^{19,26,27,33}.

2.2.2. Modificación de la estructura de las proteínas blanco

Se ha encontrado este tipo de resistencia frente a varios antibióticos. Este tipo de resistencia se observa para betalactámicos, glucopéptidos (vancomicina), macrólidos, quinolonas, aminoglucósidos y lincosamidas^{19,25,33,34,35}.

Por ejemplo, las PBP, tanto en bacterias Gram positivas como en Gram negativas, pueden ser alteradas mediante mutación, de manera que los betalactámicos no puedan unirse a ellas. La metilación del ARN ribosómico confiere resistencia cruzada a la clindamicina y a los macrólidos. Mutaciones

en los genes cromosómicos de ADN girasa y de topoisomerasa IV confieren resistencia a las quinolonas. Los cambios en la proteína receptora de la subunidad 30 S producen resistencia a los aminoglucósidos^{6,33}.

2.2.3. Alteración de las rutas metabólicas

Algunos microorganismos desarrollan una ruta metabólica alterada que elude la reacción inhibida por el antimicrobiano. Este tipo de resistencia puede manifestarse para nitrofurantoína, sulfamidas y trimetroprima.

Por ejemplo, mutaciones que inactivan la timidilato sintetasa, bloquean la conversión de deoxiuridilato a timidilato. Estos mutantes requieren timina o timidina exógena para la síntesis de ADN y, por ende, son resistentes a los antagonistas de la ruta del folato, como las sulfonamidas y trimetoprima. Existen cepas de *E. coli* que se hacen resistentes al perder la reductasa, que metaboliza la nitrofurantoína^{19,33}.

2.2.4. Inactivación enzimática

Este tipo de mecanismo depende, en muchos casos, de la mutación de plásmidos tipo TEM, SHV. El ejemplo más común es la producción de enzimas betalactamasas, y, recientemente, la producción de betalactamasas de espectro extendido en enterobacterias, que inactivan al aztreonam y a las cefalosporinas de tercera y de cuarta generación⁶.

Las bacterias Gram negativas pueden producir enzimas capaces de modificar aminoglucósidos; pueden ser adenilantes, fosforilantes o acetilantes. Las bacterias Gram negativas pueden producir una acetil transferasa que modifica al cloranfenicol para inactivarlo³³.

a. Betalactamasas

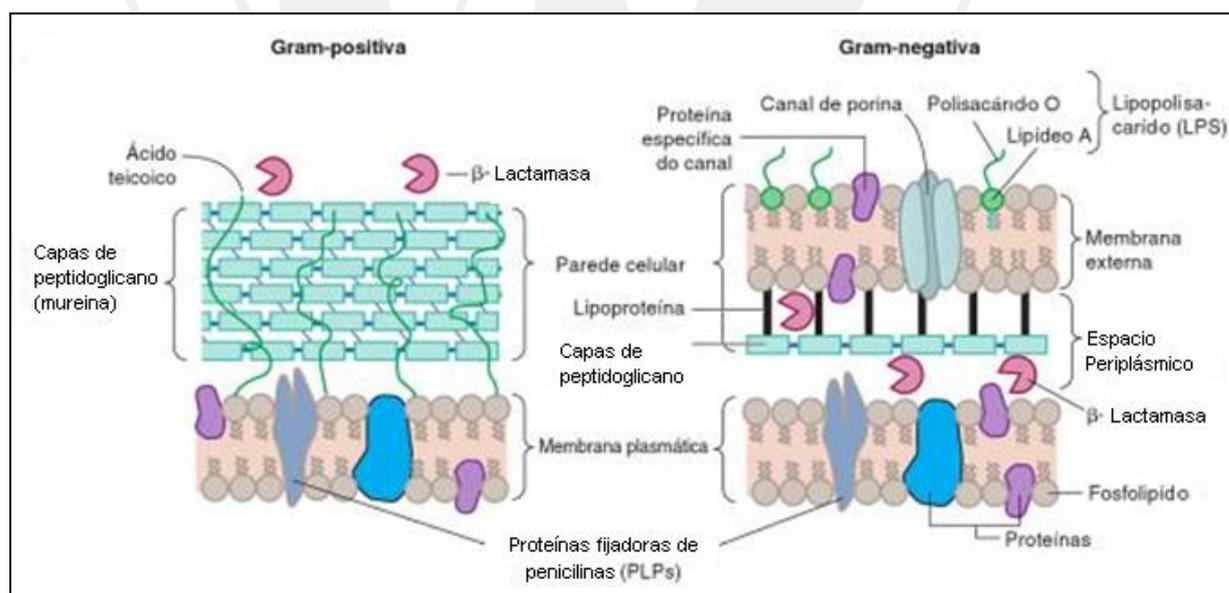
i. Generalidades

Las betalactamasas son enzimas producidas por bacterias que inactivan los betalactámicos, al hidrolizar el anillo betalactámico de los mismos. La mayoría de betalactamasas inactivan ya sea penicilinas o cefalosporinas, pero algunas son capaces de inactivar ambos tipos de antibióticos.

La mayoría de bacterias Gram positivas secretan sus betalactamasas de forma que los agentes antimicrobianos betalactámicos son inactivados extracelularmente en el medio que las rodea.

En contraste, las betalactamasas de las bacterias Gram negativas permanecen dentro de la célula e inactivan los betalactámicos en el espacio periplásmico; esto es, en el espacio entre la membrana externa y la membrana citoplásmica³³.

Figura 3. Comparación y composición de la estructura de las paredes celulares de bacterias Gram positivas y Gram negativas



Fuente: Goodman G, Hardman J, Limbird Lee E. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 10.^a ed. México. Mc Graw-Hill; 2003.

ii. Mecanismo de acción

Las betalactamasas se unen el antibiótico betalactámico (sustrato) formando un complejo no covalente (enzima-sustrato). Si el complejo no se disocia, se forma un enlace entre la enzima y el sustrato, produciéndose una estructura acil-enzima por unión del antibiótico con el grupo hidroxilo de la serina del centro activo. Finalmente, el producto de la hidrólisis se desprende de la enzima, quedando esta nuevamente libre para su acción. Cuando el núcleo betalactámico de las penicilinas es hidrolizado por una betalactamasa, se produce estequiométricamente el correspondiente peniciloato, compuesto inactivo, relativamente estable y fácilmente detectable.

El primer producto generado tras el ataque de la betalactamasa sobre una cefalosporina es, hipotéticamente, un cefalosporato análogo al peniciloato. Sin embargo, los cefalosporatos son muy inestables y se degradan rápidamente a moléculas más sencillas, por lo que son muy difíciles de detectar como tales⁶.

iii. Tipos de betalactamasas

• **Betalactamasa inducible**

La producción de betalactamasas inducibles se inicia o induce cuando las bacterias que poseen un gen de betalactamasa se exponen a un agente betalactámico. La acción de los agentes antimicrobianos en la pared celular activa un mecanismo genético en cascada, que inicia la producción de betalactamasas.

La producción de betalactamasas cesa ante la ausencia de los agentes antimicrobianos en la pared celular o alrededor de ella.

• **Betalactamasa constitutiva**

Son aquellas que la bacteria produce de forma continua. Un ejemplo de producción de betalactamasa constitutiva es la enzima

cromosómica SHV-1 de *K. pneumoniae*, que interviene en la resistencia a ampicilina y a ticarcilina³³.

iv. Clasificación de las betalactamasas

Se han propuesto varios modelos de clasificación para las betalactamasas, de acuerdo con su espectro de hidrólisis, susceptibilidad a inhibidores, ubicación en genes (plásmido o cromosoma) y secuencia de genes o de proteínas³³.

Existen dos sistemas principales de clasificación:

La clasificación de Ambler, que se basa en la estructura molecular de la betalactamasa y en su secuencia de aminoácidos. Esta clasificación, que, de forma inicial, fue introducida por Ambler en 1980, reconoce cuatro tipos moleculares, designados desde A hasta D. Los tipos A, C y D incluyen grupos de enzimas, relacionados por su evolución, que poseen serina en su zona activa. Las betalactamasas de tipo B tienen una o dos moléculas de zinc en su zona activa y son inhibidas por EDTA.

La clasificación de Bush se basa en los sustratos que la betalactamasa hidroliza y en la inhibición de su actividad por compuestos como ácido clavulánico, EDTA, y aztreonam u oxacilina. Este modelo funcional de clasificación de las betalactamasas, propuesto por Bush, Jacoby y Medeiros en 1995, define los cuatro siguientes grupos, de acuerdo a los sustratos hidrolizados y perfiles de inhibición³³:

- **Grupo 1:** cefalosporinasas, que no son adecuadamente inhibidas por el ácido clavulánico.
- **Grupo 2:** penicilinasas, cefalosporinasas y carbapenemasas que generalmente son inhibidas por inhibidores de betalactamasas, como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Los subgrupos también se

definen de acuerdo a las tasas de hidrólisis de carbenicilina o cloxacilina (oxacilina) producidas por las penicilinasas del Grupo 2.

- **Grupo 3:** metalobetalactamasas que hidrolizan penicilinas, cefalosporinas y carbapenems, que son inhibidas por EDTA y no por inhibidores estructuralmente relacionados a los beta-lactámicos.
- **Grupo 4:** penicilinasas que no son inhibidas adecuadamente por el ácido clavulánico.

v. Descripción de los principales grupos de betalactamasas

- **Betalactamasas de amplio espectro (Clase 2b):**

Muchas betalactamasas conocidas están agrupadas en el Grupo 2b, según la clasificación de Bush, incluyendo las enzimas básicas mediadas codificadas por plásmidos TEM-1, TEM-2 y SHV-1. Estas enzimas son inhibidas por el ácido clavulánico.

A medida que se incrementa el nivel de expresión de las betalactamasas de amplio espectro, aparece la resistencia a otros betalactámicos, como cefalotina y cefazolina³³.

- **Betalactamasas de espectro extendido (BLEE):**

Pertenecen a la Clase 2be, según la clasificación funcional de Bush. Las mutaciones de los genes que codifican betalactamasas TEM-1, TEM-2 y SHV-1 se han vuelto comunes en aislamientos de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otros bacilos Gram negativos, incluyendo *Burkholderia cepacia*, *Capnocytophaga ochracea*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Pseudomona aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Serratia marcescens* y *Shigella dysenteriae*.

Estas mutaciones resultan en la producción de betalactamasas, conocidas como betalactamasas de espectro extendido o BLEE.

Las BLEE hidrolizan todas las penicilinas, aztreonam y todas las cefalosporinas (pero no las cefamicinas; por ejemplo, cefoxitina y cefotetan).

Los genes de BLEE se encuentran comúnmente en plásmidos transmisibles que, por lo general, codifican otros determinantes de resistencia (aminoglucósidos o trimethoprim/sulfamethoxazol). Las BLEE son inhibidas por inhibidores de la betalactamasas (ácido clavulánico). Son enzimas que hidrolizan y generan resistencia a betalactámicos nuevos, especialmente oxyiminocefalosporinas y aztreonam. La mayoría de BLEE son derivadas de las ampliamente difundidas betalactamasas TEM-1 y SHV-1. En la actualidad se han identificado al menos 160 BLEE que, en su mayoría, se han asignado a los grupos TEM o SHV en números secuenciales³³.

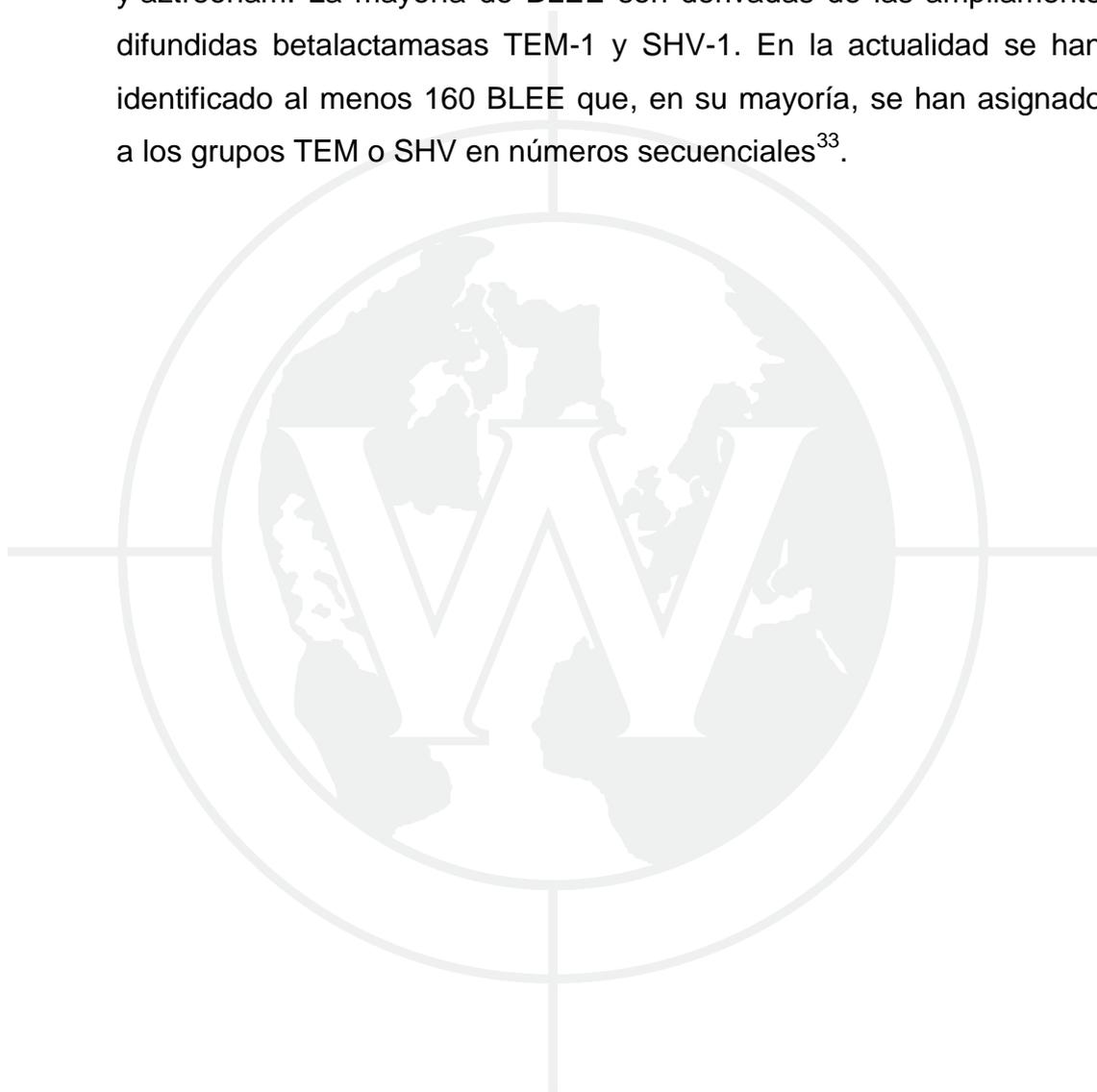


Figura 4. Esquema de clasificación funcional de betalactamasas y su correlación con la estructura molecular

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

Fuente: Cavalieri S, Harbeck R, McCarter Y, Ortez J, Rankin I, Sautter R, et al. *Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana*³³.

C. Enterobacterias

1. Características generales

Se llama de esta manera a un grupo muy diverso de bacterias que tienen como hábitat natural el intestino del hombre y de varias especies animales. Esta familia está formada por bacilos Gram negativos de 1,0 a 6,0 μm . No son esporulados. Algunos tienen movilidad por flagelos peritricos. Son aerobios y anaerobios facultativos. Muchos de ellos forman cápsula, otros crecen flagelos. La mayoría producen fimbrias y *pilis*. Ninguno produce esporas. Fermentan la glucosa con formación de ácido y, algunos, también de gas. Todos son oxidasa negativos. Algunos reducen los nitratos a nitritos y son catalasa positivos. Entre 20 y 25 especies son clínicamente significativas³⁶.

2. Clasificación de las enterobacterias

Los miembros clínicamente importantes pueden clasificarse en dos grupos, de acuerdo a su patogenicidad:

2.1. Patógenos oportunistas

Los patógenos oportunistas más frecuentes son las especies de *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Serratia*. Estos microorganismos forman parte de la flora comensal del tubo digestivo, o se encuentran como saprofitos en el medio externo, y, por lo general, no causan enfermedades en una persona sana. No obstante, podrían causarlas en un ambiente diferente³⁷.

Aunque se les considera patógenos oportunistas, estos microorganismos producen factores de virulencia importantes, como endotoxinas, que pueden mediar infecciones mortales. Aunque *E. coli* es un habitante normal del intestino, su clasificación como patógeno se encuentra entre la de patógeno manifiesto y microorganismo oportunista³.

2.2. Patógenos manifiestos

Salmonella typhi, las especies de *Shigella* y *Y. pestis*, se encuentran en este grupo, y son los causales de la fiebre tifoidea, la disentería y la peste negra, respectivamente. Por consiguiente, su detección en materiales clínicos siempre debe considerarse importante. Estos microorganismos, así como otras especies de *Salmonella*, producen varios factores de virulencia potentes y son capaces de provocar infecciones que pueden ser mortales³.

3. Patogenia y espectro de enfermedades

Antes del advenimiento de los antibióticos, la quimioterapia y las medidas inmunosupresoras, las enfermedades infecciosas producidas por enterobacterias estaban bastante bien definidas. Se sabía que los síndromes diarreicos y disentéricos, acompañados por fiebre y septicemia en los casos claros de fiebre tifoidea, eran provocados por especies de *Salmonella* y *Shigella*. También los casos clásicos de neumonía, caracterizados por la producción de esputo rojo ladrillo o en “jalea de grosellas”, eran causados por el bacilo de Friedlander (*Klebsiella pneumoniae*). *Escherichia coli*, diversas cepas de *Proteus* y distintos miembros del grupo *Klebsiella-Enterobacter* se aislaban de las heridas traumáticas contaminadas con tierra o material vegetal o de las incisiones de heridas abdominales, luego de intervenciones quirúrgicas gastrointestinales.

Los pacientes inmunodeprimidos o debilitados son muy sensibles a las infecciones adquiridas en el hospital, ya sea después de la colonización con cepas ambientales o luego de procedimientos invasores, como cateterismos, broncoscopia, colposcopia o biopsias quirúrgicas, en los cuales se traumatizan o seccionan mucosas³⁸.

4. Características generales de *E. Coli*

Es la especie predominante de la flora anaerobia facultativa del colon humano. *E. Coli* es un bacilo Gram negativo, con una sola cadena espiral de ADN, móvil, aerobio y anaerobio facultativo, con flagelos peritricos. La mayoría

forma fimbrias y *pilis*. Muchas cepas producen una pequeña microcápsula, y muy pocas elaboran macrocápsula, y no producen esporas. Tienen información genética en los plásmidos, que son responsables por la producción de toxinas y la resistencia a los antimicrobianos.

Como en todas las enterobacterias, en *E. Coli* encontramos antígenos somáticos “O”, antígenos flagelares “H” y antígenos capsulares “K”, que, combinados, conforman los diferentes serotipos conocidos de *E. Coli*³⁶.

4.1. Epidemiología

Las infecciones producidas por cepas de *E. Coli* patógenas pueden estar limitadas a mucosas, o bien diseminarse. Cuatro síndromes clínicos pueden resultar de la infección por cepas patogénicas: infección de las vías urinarias, sepsis, meningitis y enfermedad diarreica.

Es conocida por producir más infecciones en heridas en los hospitales. Puede infectar las vías respiratorias y las meninges, como consecuencia de una invasión a la circulación sanguínea. Cuando hay una perforación intestinal, es la responsable de la peritonitis consecutiva a dicha lesión. Las infecciones urinarias son producidas por *E. Coli* en más del 70 % de los casos, según algunas estadísticas, y puede ser el agente etiológico de la enteritis y de la enterocolitis. La enterocolitis producida por *E. Coli* se debe a los siguientes mecanismos patogénicos: *E. Coli* enteropatógena (EPEC), *E. Coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. Coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. Coli* enterohemorrágica (EHEC), *E. Coli* enteroagregativa (EA_gEC o EAEC) y *E. Coli* difusamente adherente (DAEC)³⁶.

La incubación oscila entre 12 y 72 horas. La transmisibilidad se desconoce, pero se supone que puede transmitirse mientras dure la formación de colonias en las heces, que puede ser una semana o más⁶.

5. Características generales de *Klebsiella*

Este género incluye las especies *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella planticola* y *Klebsiella terrigena*, siendo las más importantes *K. pneumoniae* y *K. oxytoca*.

Los miembros de este grupo son bacilos Gram negativos, aerobios, anaerobios facultativos, no flagelados, y, por lo tanto, inmóviles, pero poseen una gran cápsula que les caracteriza. Solo tienen antígenos “O” y “K”. Se localizan en los aparatos respiratorio y digestivo³⁶.

5.1. Epidemiología

Las infecciones producidas por *Klebsiella* spp. se asocian con infecciones de las vías urinarias, infecciones de quemaduras y diarrea en neonatos. Llegan a producir abscesos pulmonares. *Klebsiella ozaenae* y *Klebsiella rhinoscleromatis* son subespecies de *Klebsiella pneumoniae*. La primera produce rinitis atrófica y ozena, que es una rinitis supurativa. La segunda provoca rinoscleroma, que es un granuloma crónico y destructivo de la nariz y de la faringe.

Los factores de patogenicidad de este género son la cápsula, que es un factor antifagocitario, la endotoxina de pared, que es un lipopolisacárido, como los otros bacilos de esta familia³⁶.

El 95 % de los aislamientos clínicos lo constituye *K. pneumoniae*, mientras que *Klebsiella oxytoca* constituye únicamente el 5 % de los aislamientos. El período de incubación para ambos microorganismos oscila entre 6 y 36 horas, dependiendo de la dosis infectiva⁶.

Cada vez más, las bacterias del género *Klebsiella* han desarrollado resistencia a los antimicrobianos, más recientemente a la clase de antibióticos conocidos como carbapenemes. En los centros asistenciales, las infecciones por *Klebsiella* ocurren comúnmente en los pacientes enfermos que reciben tratamiento para otras condiciones. Los pacientes cuya atención requiere de dispositivos como equipos (máquinas de respiración) o intravenosa (catéteres endovenosos), y los pacientes que están tomando tratamientos largos de ciertos antibióticos, están en mayor riesgo de contraer infecciones por *Klebsiella*. Desafortunadamente, a menudo los carbapenemes son la última línea de defensa contra bacterias Gram negativas, que son resistentes a otros antibióticos³⁹.

D. Detección de la resistencia bacteriana en el laboratorio

Existen diversas técnicas para poder determinar la sensibilidad de las bacterias a los antimicrobianos y, así, lograr seleccionar adecuadamente los antibióticos necesarios para el tratamiento de una enfermedad. Las técnicas utilizadas comúnmente en laboratorio son las siguientes^{6,33,40}:

- Prueba de difusión por disco.
- Prueba de la concentración inhibitoria mínima (CIM).

Estas técnicas fueron desarrolladas por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (o CLSI, por sus siglas en inglés) y a partir de ellas se establecen las normas técnicas utilizadas por los laboratorios.

El CLSI, además, establece estándares específicos para pruebas en *Enterobacteriaceae*. Se utilizan métodos de rutina de difusión por disco y CIM para detectar BLEE en las especies de *E. Coli* y *Klebsiella*. En estas pruebas se utilizan nuevos límites de difusión por disco y CIM para aztreonam, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima y ceftriaxone. Una cepa productora de BLEE puede hidrolizar uno o más de estos agentes. Probar varios de estos agentes incrementará la sensibilidad de detección de las variedades de BLEE que podrían encontrarse. Estas pruebas son consideradas de la siguiente manera:

1. Prueba de detección “Tamizaje”, para determinar presencia de BLEE por difusión por disco

Se realiza la prueba estándar de difusión por disco, de acuerdo con las recomendaciones del CLSI, utilizando las condiciones de prueba y contenido de disco especificadas para *Enterobacteriaceae*^{33,40,41} (ver cuadro 1).

Cuadro 1. Zonas de inhibición para detectar BLEE en *Enterobacteriaceae*

Antibiótico	Contenido de disco	Zona de inhibición para cepas sensibles	Zona de inhibición con posible producción de BLEE
Aztreonam	30 µg	≥ 21 mm	≤ 27 mm
Cefotaxima	30 µg	≥ 26 mm	≤ 27 mm
Cefpodoxima*	10 µg	≥ 21 mm	≤ 17 mm
Ceftazidima	30 µg	≥ 21 mm	≤ 22 mm
Ceftriaxone	30 µg	≥ 23 mm	≤ 25 mm

* La cefpodoxima no está considerada en el manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión, publicado por el INS el año 2002⁴⁰.

Interpretación: si un aislamiento produce un halo de inhibición menor o igual al diámetro del halo especificado en la tabla para uno o más de los agentes, se considera como potencial productor de BLEE.

2. Prueba para determinar presencia de detección “Tamizaje” de BLEE por CIM

Se realiza la prueba estándar de CIM, de acuerdo con las recomendaciones del CLSI, utilizando las condiciones de prueba, concentración de las diluciones de los antibióticos y concentración del inóculo para *Enterobacteriaceae*. Se determina el punto final CIM como la concentración más baja del agente antimicrobiano, que inhibe completamente el crecimiento del organismo detectado por observación directa sin ayuda de ningún aparato óptico^{33,40,41} (ver cuadro 2).

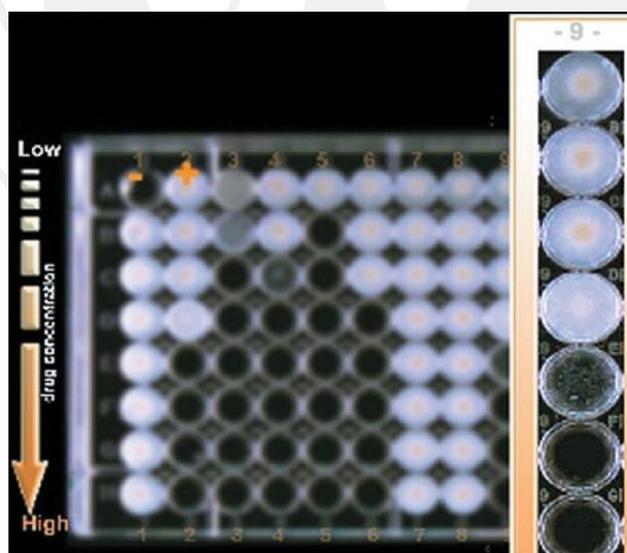
Cuadro 2. Concentración de antibiótico para detectar BLEE en *Enterobacteriaceae*

Antibiótico	Concentración del antibiótico para bacterias sensibles	Concentración del antibiótico para bacterias con posible producción de BLEE
Aztreonam	≤ 4 µm/mL	≥ 2 µm/mL
Cefotaxima	≤ 1 µm/mL	≥ 2 µm/mL
Cefpodoxima*	≤ 2 µm/mL	≥ 8 µm/mL
Ceftazidima	≤ 4 µm/mL	≥ 2 µm/mL
Ceftriaxone	≤ 1 µm/mL	≥ 2 µm/mL

* La cefpodoxima no está considerada en el manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión, publicado por el INS el año 2002⁴⁰.

Interpretación: si la CIM es ≥ 8 µg/mL para cefpodoxima y/o la CIM es ≥ 2 µg/mL para uno o más de los otros cuatro agentes, se considera una potencial productora de BLEE.

Figura 5. Placa de microdilución de CIM



Fuente: Cavalieri S, Harbeck R, McCarter Y, Ortez J, Rankin I, Sautter R, et al. *Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana*³³.

3. Pruebas confirmatorias de BLEE

Las potenciales productoras de BLEE son analizadas tanto con cefotaxima y ceftazidima solas, como en combinación con ácido clavulánico. Si el aislamiento produce una BLEE, el ácido clavulánico inhibirá la actividad de la enzima y restaurará la actividad de la cefotaxima o de la ceftazidima. Se puede usar un método de difusión por disco o de CIM^{33,40,41}.

3.1. Método de difusión por disco^{33,40,41,42}:

Cuadro 3. Discos combinados para confirmar BLEE en *Enterobacteriaceae*

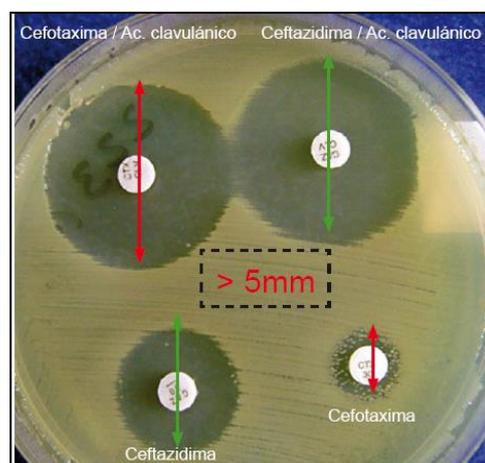
Antibiótico	Contenido de disco	Resultados
Cefotaxima	30 µg	La diferencia en inhibición de antibiótico + ácido clavulánico es ≥ 5 mm la inhibición del antibiótico solo.
Cefotaxima + ácido clavulánico	30 µg/ 10 µg	
Ceftazidima	30 µg	
Ceftazidima + ácido clavulánico	30 µg/ 10 µg	

Interpretación: un incremento de ≥ 5 mm en el diámetro del halo para cefotaxima o ceftazidima cuando se prueban en combinación con ácido clavulánico, comparado con el diámetro del halo cuando se prueba sin ácido clavulánico, confirma la producción de BLEE.

Figura 6. Prueba de disco combinado para la detección de BLEE

Una diferencia mayor de 5 mm confirma la presencia de BLEE.

Fuente: Cavalieri S, Harbeck R, McCarter Y, Ortez J, Rankin I, Sautter R, et al. *Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana*³³.



3.2. Método por concentración inhibitoria mínima (CIM)

Se realiza la prueba estándar de CIM, de acuerdo con las recomendaciones del CLSI, utilizando las condiciones de prueba, concentración de las diluciones (se consideran diluciones dobles, descritas en la tabla) de los antibióticos y concentración del inóculo para *Enterobacteriaceae*^{33,40,41}.

Cuadro 4. Concentraciones de antibióticos para confirmar BLEE en *Enterobacteriaceae*

Antibiótico	Rangos de concentración del antibiótico	Resultados
Cefotaxima	0,25 – 64 µm/mL	La diferencia en inhibición del antibiótico + ácido clavulánico es ≥ 3 diluciones de la inhibición del antibiótico solo.
Cefotaxima + ácido clavulánico	0,25/4 – 64/4 µm/mL	
Ceftazidima	0,25 – 128 µm/mL	
Ceftazidima + ácido clavulánico	0,25/4 – 128/4 µm/mL	

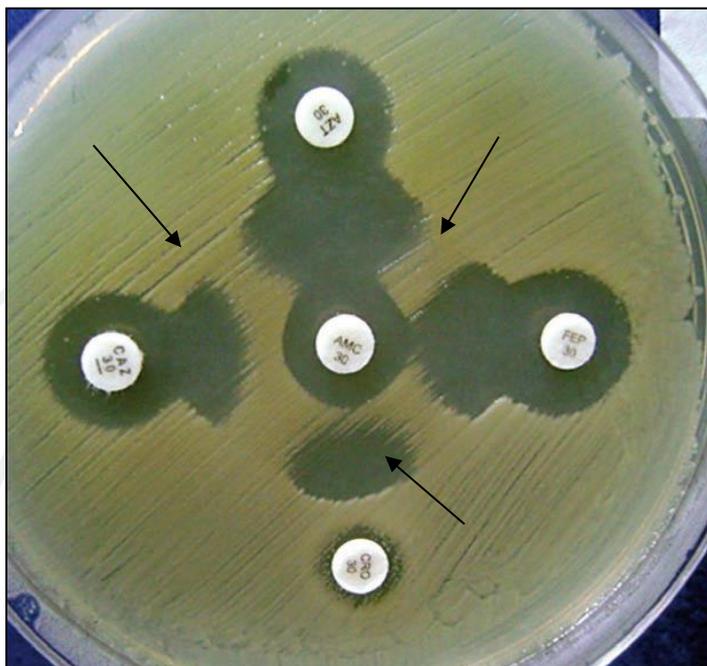
Interpretación: la producción de BLEE es confirmada cuando hay una disminución de ≥ 3 diluciones en la CIM, ya sea de cefotaxima o ceftazidima, cuando se prueban en combinación con ácido clavulánico, comparado con la CIM cuando se prueba sin ácido clavulánico.

3.3. Test confirmatorio de la presencia de betalactamasas de espectro extendido (según el Comité de Antibiograma de la Sociedad Francesa de Microbiología):

Este test requiere del uso de discos habituales de amoxicilina/ácido clavulánico (20/10 µg), ceftazidima (30 mg) y/o cefotaxima (30 mg) y/o aztreonam (30 mg) y/o ceftriaxona, con los que se realiza un test de disco difusión sin ninguna variante^{40,42}.

Los discos de ceftazidima, aztreonam, cefotaxima y ceftriaxona se disponen a 30 mm del disco de amoxicilina/ácido clavulánico (distancia de centro a centro de los discos).

Figura 7. Método del doble disco para la detección de BLEE



Fuente: Cavalieri S, Harbeck R, McCarter Y, Ortez J, Rankin I, Sautter R, et al. *Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana*³³.

Interpretación: si una imagen de sinergia aparece entre el disco amoxicilina/ácido clavulánico y los discos de ceftazidima y/o aztreonam y/o cefotaxima y/o ceftriaxona, se considera el test como positivo. Las características de inhibición de los discos se conocen como “efecto de huevo”, “cola de pez”, “balón de fútbol americano”, “tapón de corcho” (como indican las flechas). Esta distorsión de los halos de inhibición que se producen entre los discos de ceftriaxona (CRO), cefepime (FEP), ceftazidima (CAZ) y aztreonam (AZM) con el disco central de amoxicilina/ácido clavulánico (AMC), confirma la presencia de BLEE.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Población

Todos los resultados positivos para enterobacterias de los resultados de análisis de los antibiogramas realizados a las muestras biológicas en el servicio de Laboratorio Clínico del hospital de emergencias José Casimiro Ulloa en el año 2011.

2. Muestra

Casos confirmados de presencia de enterobacterias productoras de BLEE de los resultados de análisis de los antibiogramas realizados a las muestras biológicas en el servicio de Laboratorio Clínico del hospital de emergencias José Casimiro Ulloa en el año 2011.

3. Criterios de inclusión

Casos confirmados de presencia de enterobacterias productoras de BLEE en muestras biológicas, provenientes de pacientes hospitalizados y ambulatorios atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa en el año 2011.

4. Criterios de exclusión

- Casos en los cuales no se haya confirmado la presencia de enterobacterias productoras de BLEE en pacientes hospitalizados y ambulatorios del hospital de emergencias José Casimiro Ulloa.
- Muestras correspondientes a un mismo paciente, en las que se aislaba el mismo microorganismo, de la misma muestra biológica. En este caso, solo se considerará el último.
- Otros casos reportados que no correspondan al año 2011.

5. Materiales

- Registros de resultados de los antibiogramas realizados en el Laboratorio de Análisis Clínicos del departamento de Patología Clínica del hospital de emergencias José Casimiro Ulloa.
- Formatos o fichas de recolección de datos.

6. Métodos

6.1. Método de recolección de datos

Se realizó la recolección de datos a partir de los registros de resultados de los antibiogramas empleados en el Laboratorio de Análisis Clínicos del servicio de Laboratorio Clínico del hospital de emergencias José Casimiro Ulloa.

6.2. Instrumento y procedimiento de recolección de datos

Se utilizaron tablas para la recopilación de datos, teniendo en consideración los siguientes criterios:

- Número: número de orden correlativo.
- Servicio: del cual proviene la muestra.
- Muestra: tipo de muestra analizada a partir de la cual se realizan los antibiogramas.
- Especie bacteriana: especie identificada y registrada.
- Modalidad de atención: se trabajó con dos grupos, pacientes hospitalizados y pacientes ambulatorios.
- Tipo de betalactamasa: de carácter informativo, ya que solamente se trabajó con casos confirmados de BLEE.

6.3. Procesamiento de datos

- Se procesaron todos los casos confirmados de BLEE en pacientes hospitalizados y ambulatorios, atendidos en el año 2011 en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa.
- Se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión establecidos para cada caso.

6.4. Análisis de resultados

Los datos obtenidos, según los criterios detallados en el punto 6.2., fueron procesados utilizando las tablas presentes en el programa Microsoft Excel 2007. Aplicando la fórmula correspondiente para la determinación de porcentajes, se obtuvieron los valores porcentuales a partir de los que se elaboraron los gráficos adecuados a cada caso, de acuerdo con los objetivos planteados.

V. RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 751 muestras aisladas, con resultado positivo para enterobacterias. Los microorganismos aislados fueron los siguientes:

Tabla 1. Incidencia de enterobacterias aisladas por género en el Laboratorio de Análisis Clínicos del departamento de Patología Clínica del hospital de emergencias José Casimiro Ulloa, durante el año 2011

Microorganismo	Número de aislamientos	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	629	83,8 %
<i>Enterobacter aerogenes</i>	26	3,5 %
<i>Enterobacter agglomerans</i>	6	0,8 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	0,5 %
<i>Enterobacter faecalis</i>	1	0,1 %
Otras especies del género <i>Enterobacter</i>	5	0,7 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	2,0 %
<i>Klebsiella ozaenae</i>	11	1,5 %
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	0,4 %
Otras especies del género <i>Klebsiella</i>	3	0,4 %
<i>Proteus wyxofaciens</i>	11	1,5 %
<i>Proteus mirabilis</i>	7	0,9 %
<i>Proteus vulgaris</i>	5	0,7 %
Otras especies del género <i>Proteus</i>	1	0,1 %
<i>Serratia marcescens</i>	3	0,4 %
<i>Citrobacter aerogenes</i>	1	0,1 %
<i>Salmonella</i> spp.	11	1,5 %
<i>Hafnia</i> spp.	1	0,1 %
<i>Shigella</i> spp.	8	1,1 %
Total	751	100 %

En la tabla 1 se observa que el mayor porcentaje de aislamientos fue para *Escherichia coli*, con 83,8 % (629 aislamientos), seguido por *Enterobacter aerogenes*, con 3,5 % (26 aislamientos), y *Klebsiella pneumoniae*, con 2 % (15 aislamientos).

Tabla 2. Frecuencia de enterobacterias aisladas según tipo de muestra en el Laboratorio de Análisis Clínicos del departamento de Patología Clínica del hospital de emergencias José Casimiro Ulloa, durante el año 2011

Tipo de muestra	Número de aislamientos	Porcentaje
Orina	670	89,2 %
Secreción traqueobronquial	29	3,9 %
Heces	24	3,2 %
Secreción biliar	14	1,9 %
Secreción de herida	6	0,8 %
Secreción abdominal	2	0,3 %
Sangre	1	0,1 %
Punta C. uretral	1	0,1 %
Secreción peritoneal	1	0,1 %
Secreción vaginal	1	0,1 %
Líquido ascítico	1	0,1 %
Otros	1	0,1 %
Total	751	100 %

En la tabla 2 se puede observar que la mayor cantidad en enterobacterias aisladas provienen de las muestras de orina (89,2 %), seguidas por las muestras de secreción traqueobronquial (29 %), heces (24 %) y secreción biliar (14 %).

Tabla 3. Incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2011

Enterobacterias	Producción de BLEE		No producción de BLEE		Total	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
<i>Escherichia coli</i>	53	8,4 %	576	91,6 %	629	100 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	20,0 %	12	80,0 %	15	100 %
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	7,7 %	24	92,3 %	26	100 %
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	16,7 %	5	83,3 %	6	100 %
<i>Enterobacter spp.</i>	1	20,0 %	4	80,0 %	5	100 %
Otros aislamientos	0	0 %	70	100 %	130	100 %
Total	60	8,0 %	691	92,0 %	751	100 %

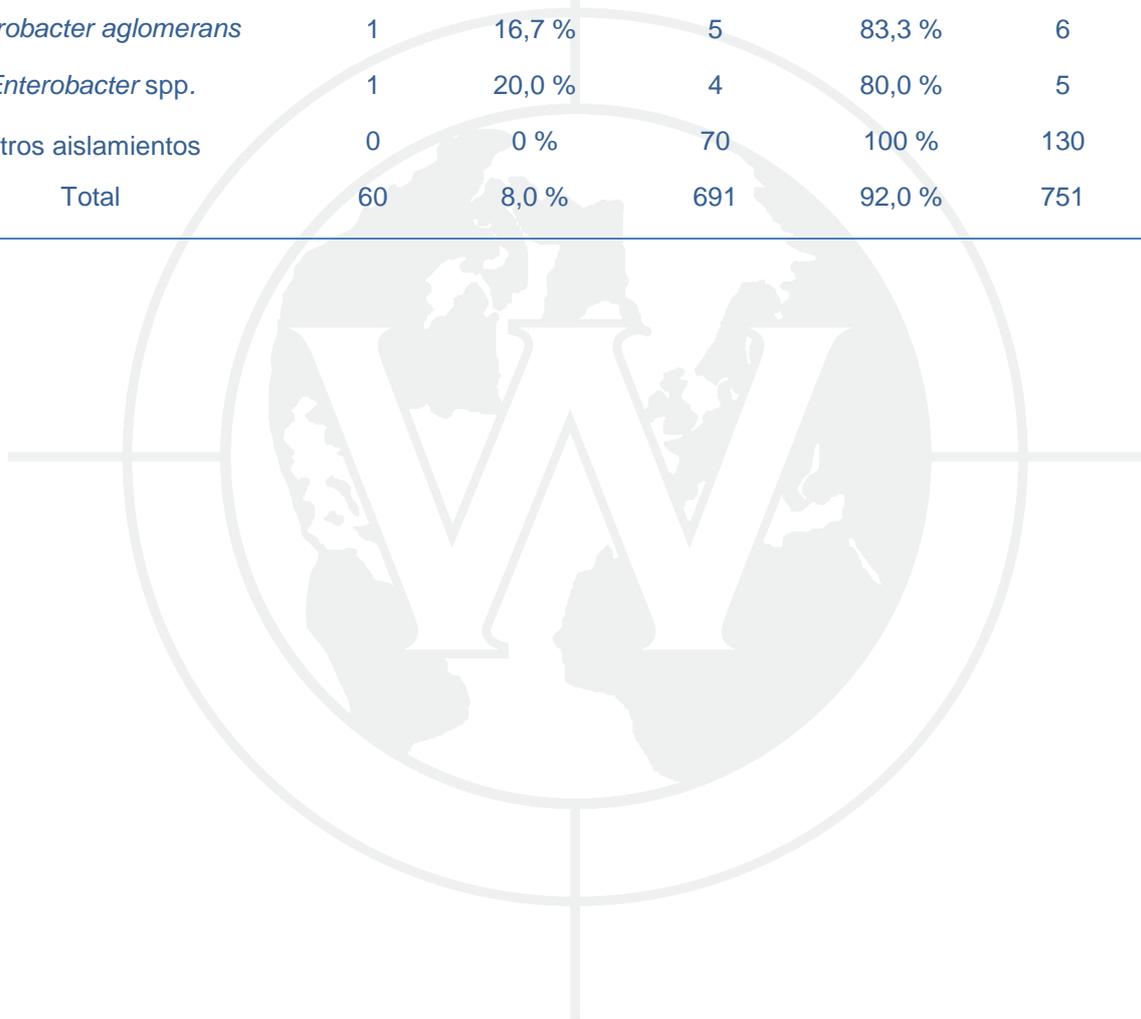
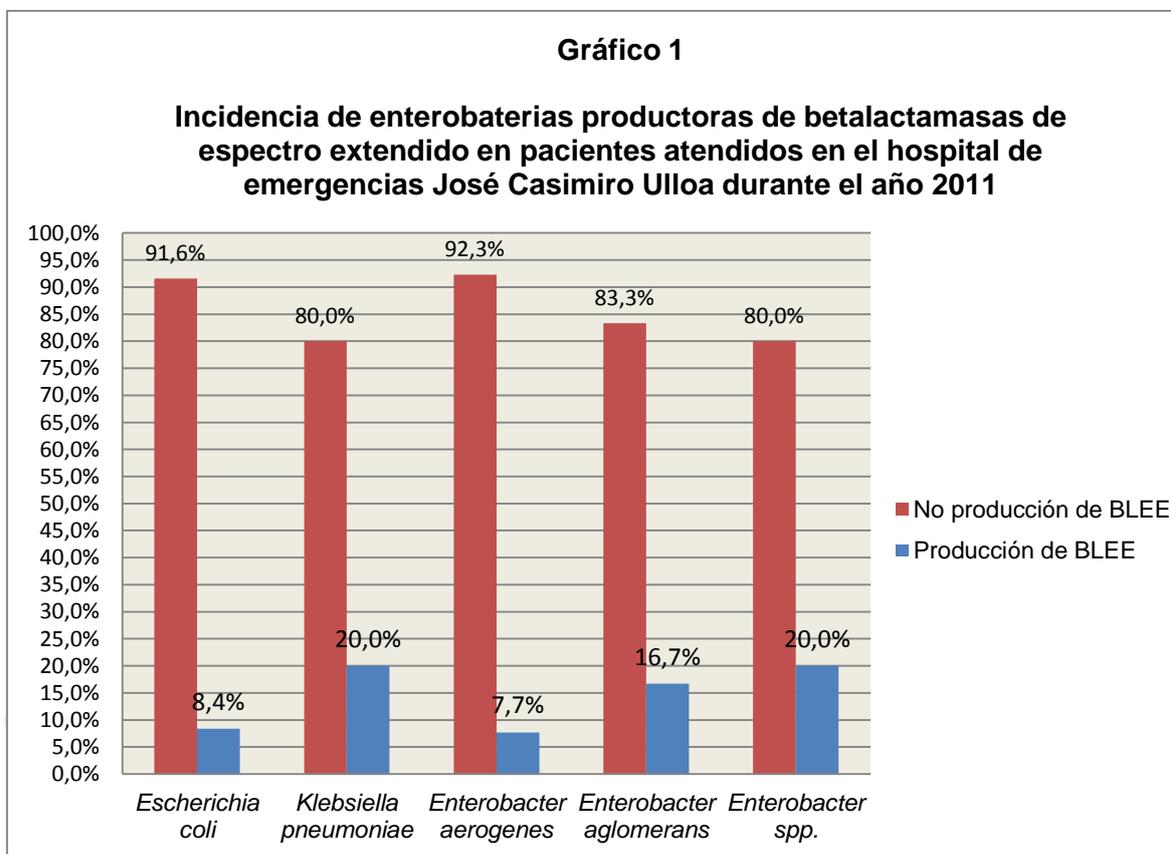


Gráfico 1. Incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2011



Del total de especies aisladas, solo *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *E. agglomerans* y *Enterobacter spp.* son productoras de BLEE. Representan el 8,0 % (60) del total de muestras identificadas (751). *E. coli* es el mayor productor de BLEE, con 53 aislamientos positivos, representando el 8,4 % del total de aislamientos de esta especie.

Tabla 4. Porcentaje de enterobacterias productoras de BLEE en pacientes hospitalizados y ambulatorios, aisladas en el Laboratorio de Análisis Clínicos del departamento de Patología Clínica del hospital de emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2011

Condición	Incidencia de BLEE	Porcentaje de incidencia de BLEE
Ambulatorio	45	75 %
Hospitalizado	15	25 %
Total	60	100 %

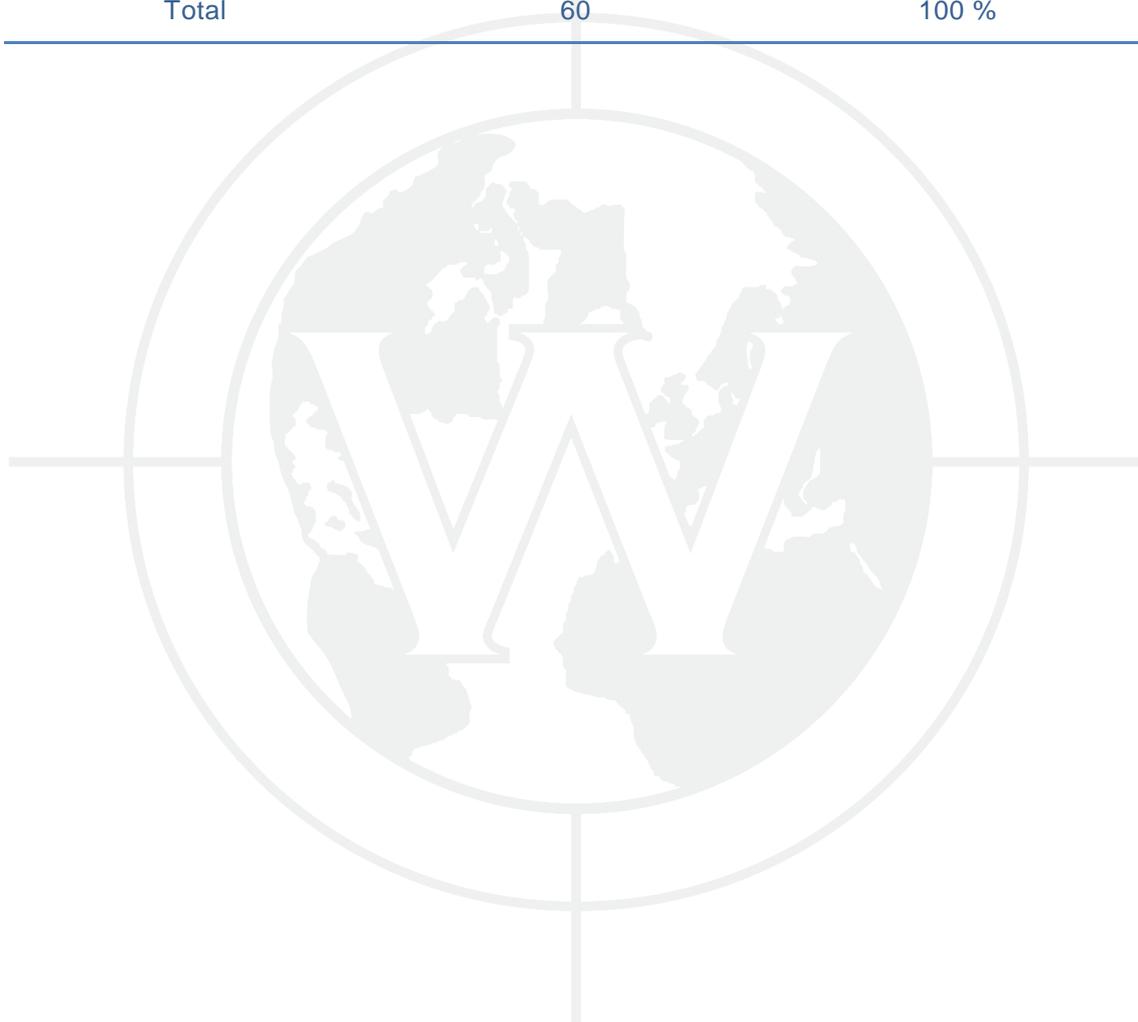
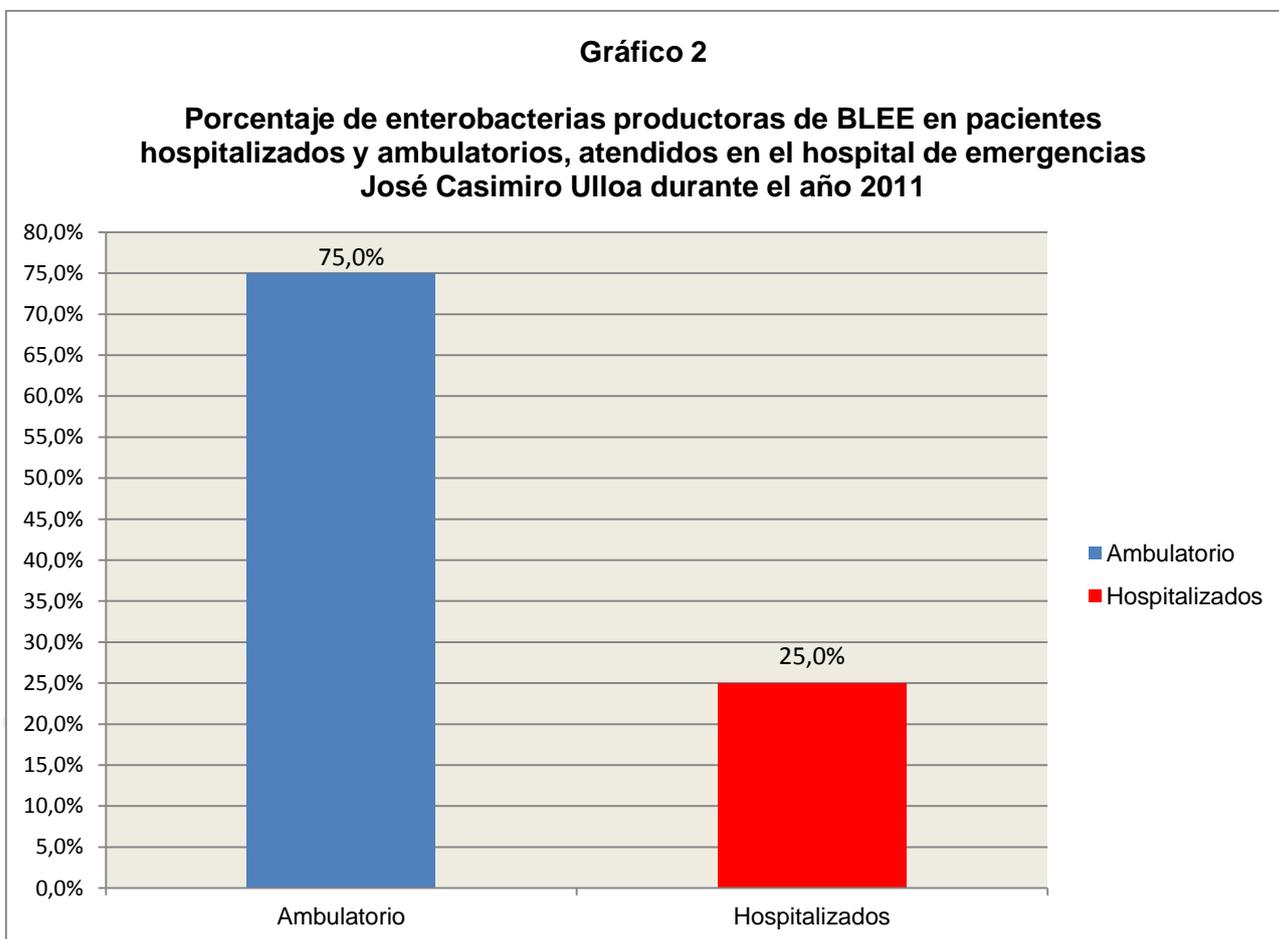


Gráfico 2. Porcentaje de enterobacterias productoras de BLEE en pacientes hospitalizados y ambulatorios atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2011



El mayor porcentaje de muestras provienen de pacientes atendidos bajo la condición de ambulatorios (75 % del total).

Tabla 5. Porcentaje de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa (enero-diciembre de 2011)

Enterobacterias	Enterobacterias productoras de BLEE	Porcentaje de enterobacterias productoras de BLEE
<i>Escherichia coli</i>	13	86,7 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	6,7 %
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	6,7 %
Total	15	100 %

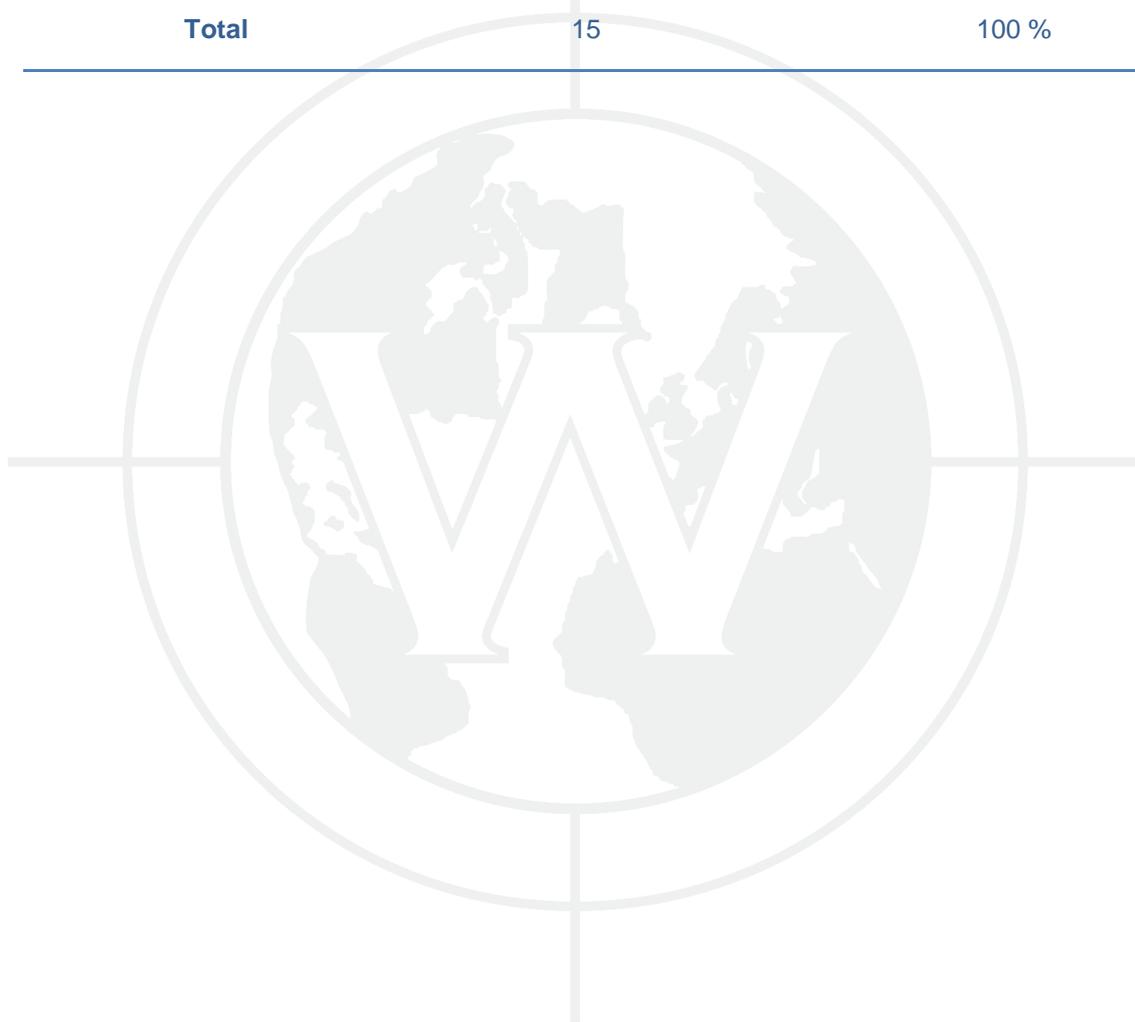
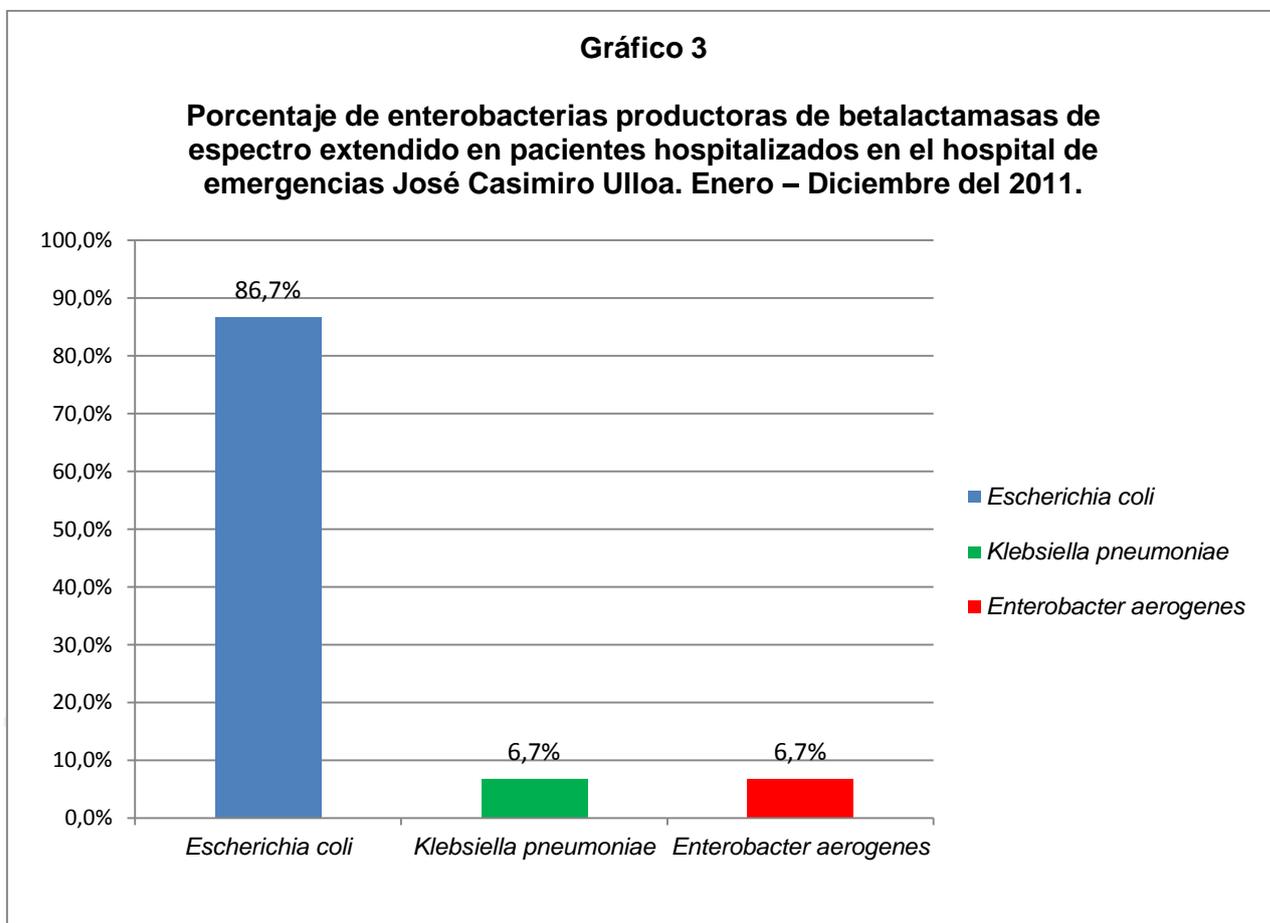


Gráfico 3. Porcentaje de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa (enero-diciembre de 2011)



E. coli es el mayor productor de BLEE, con un porcentaje de 86,7 % (13 aislamientos), con respecto del total.

Tabla 6. Porcentaje de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa (enero-diciembre de 2011)

Enterobacterias	Enterobacterias productoras de BLEE	Porcentaje de enterobacterias productoras de BLEE
<i>Escherichia coli</i>	40	88,9 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	4,4 %
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	2,2 %
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	2,2 %
<i>Enterobacter spp.</i>	1	2,2 %
Total	45	100 %

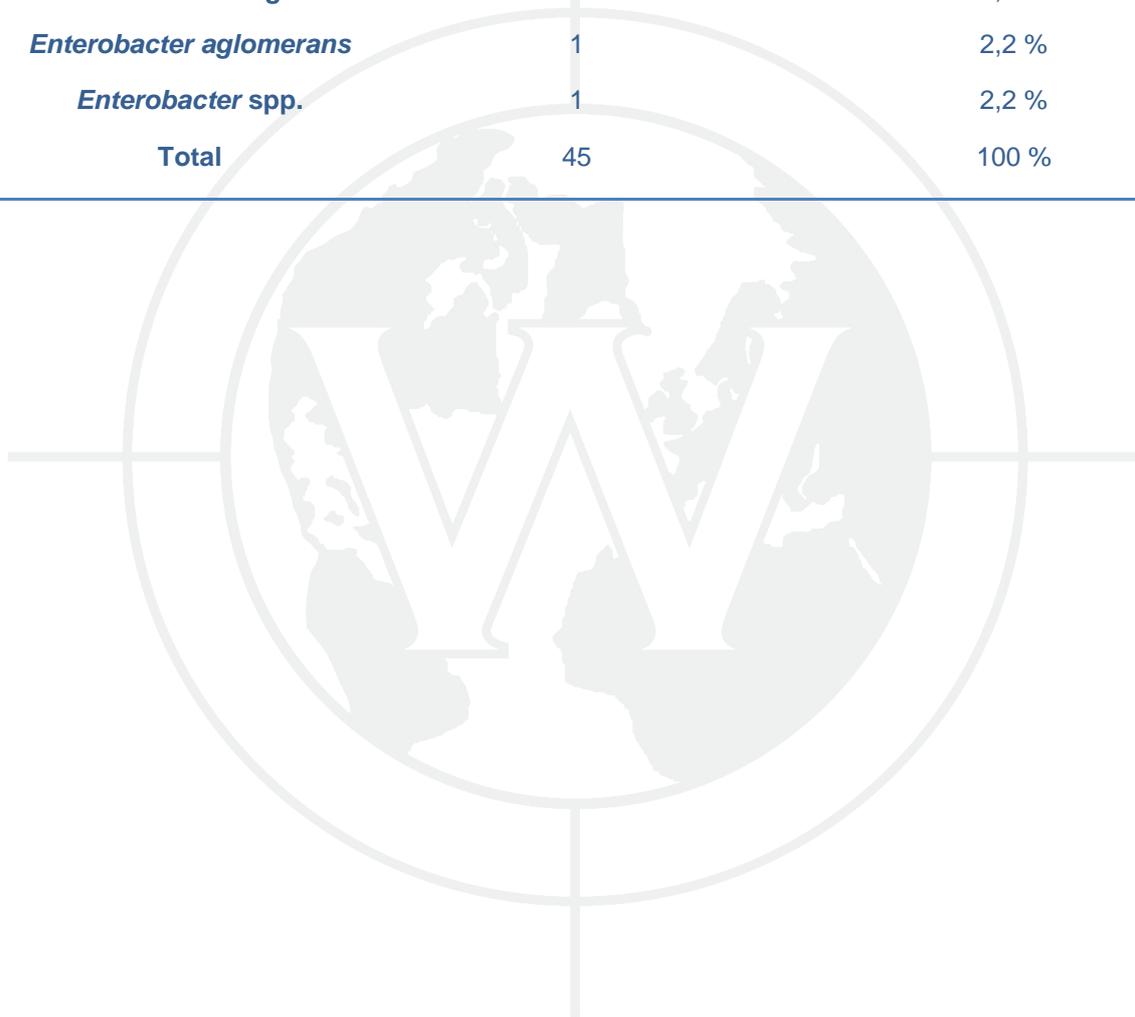
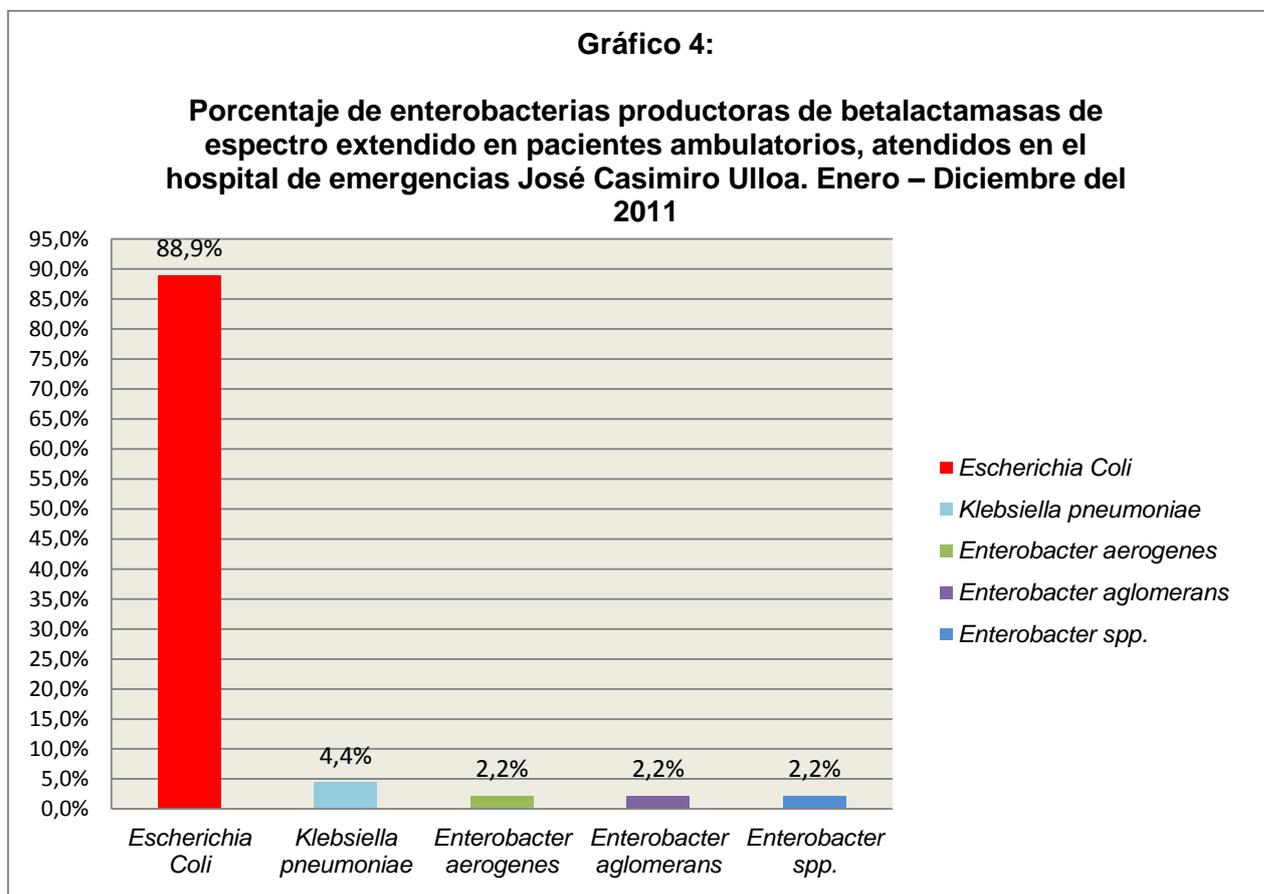


Gráfico 4. Porcentaje de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa (enero-diciembre de 2011)



E. coli es el mayor productor de BLEE, con un porcentaje de 88,9 % (40 aislamientos) con respecto del total. En segundo lugar se encuentra *Klebsiella pneumoniae*, con 4,4 % (2 aislamientos).

Tabla 7. Especies de enterobacterias productoras de BLEE aisladas de muestras provenientes de los distintos servicios del hospital de emergencias José Casimiro Ulloa (enero-diciembre de 2011)

Servicios	Microorganismo aislado			Total	%
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. aerogenes</i>		
Cirugía	5	0	0	5	33,3 %
Medicina	4	0	0	4	26,7 %
UCI	1	1	1	3	20,0 %
Traumatología	2	0	0	2	13,3 %
UCIN	1	0	0	1	6,7 %
Total	13	1	1	15	100 %

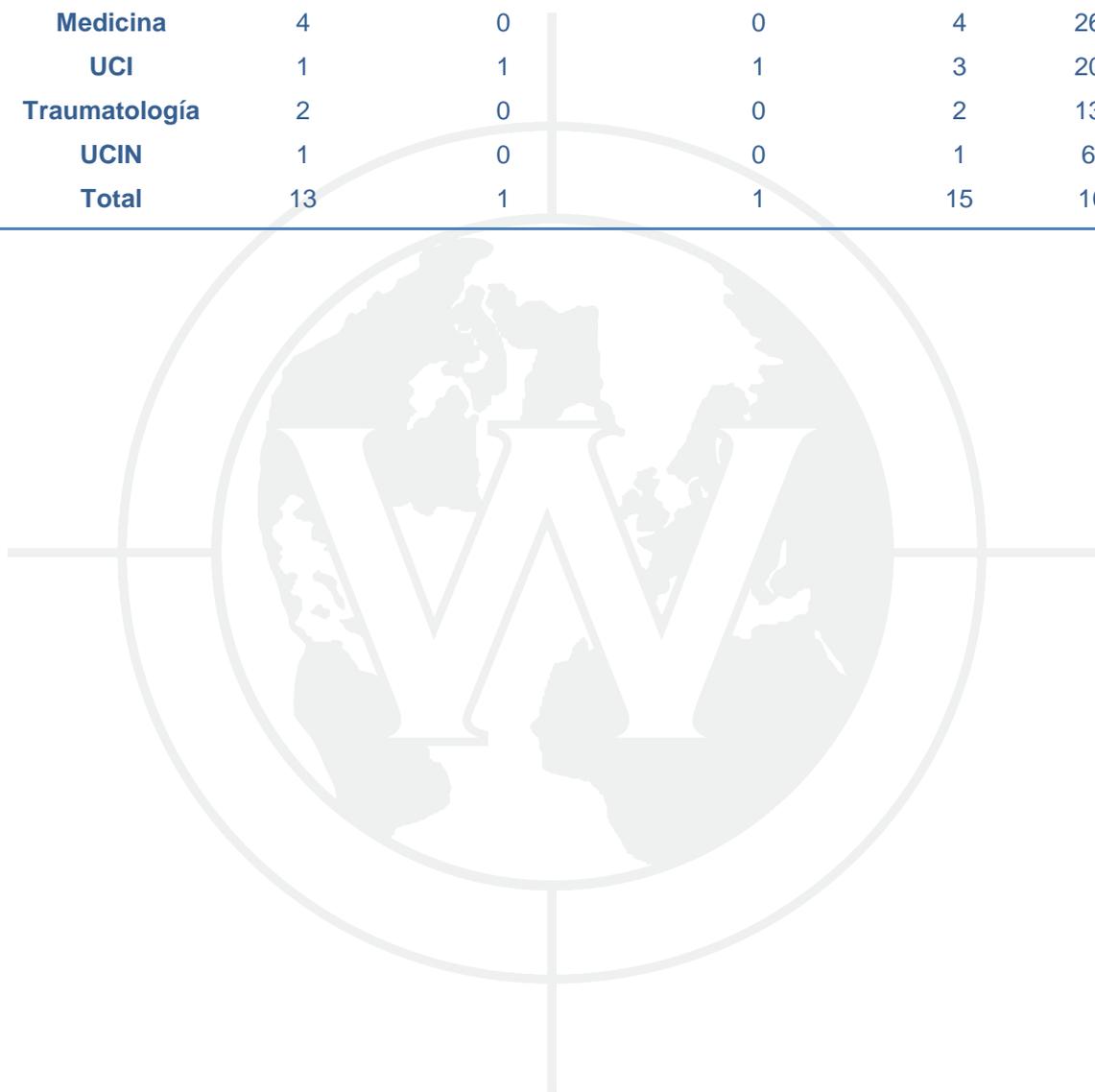


Gráfico 5. Especies de enterobacterias productoras de BLEE aisladas de muestras provenientes de los distintos servicios del hospital de emergencias José Casimiro Ulloa (enero-diciembre de 2011)

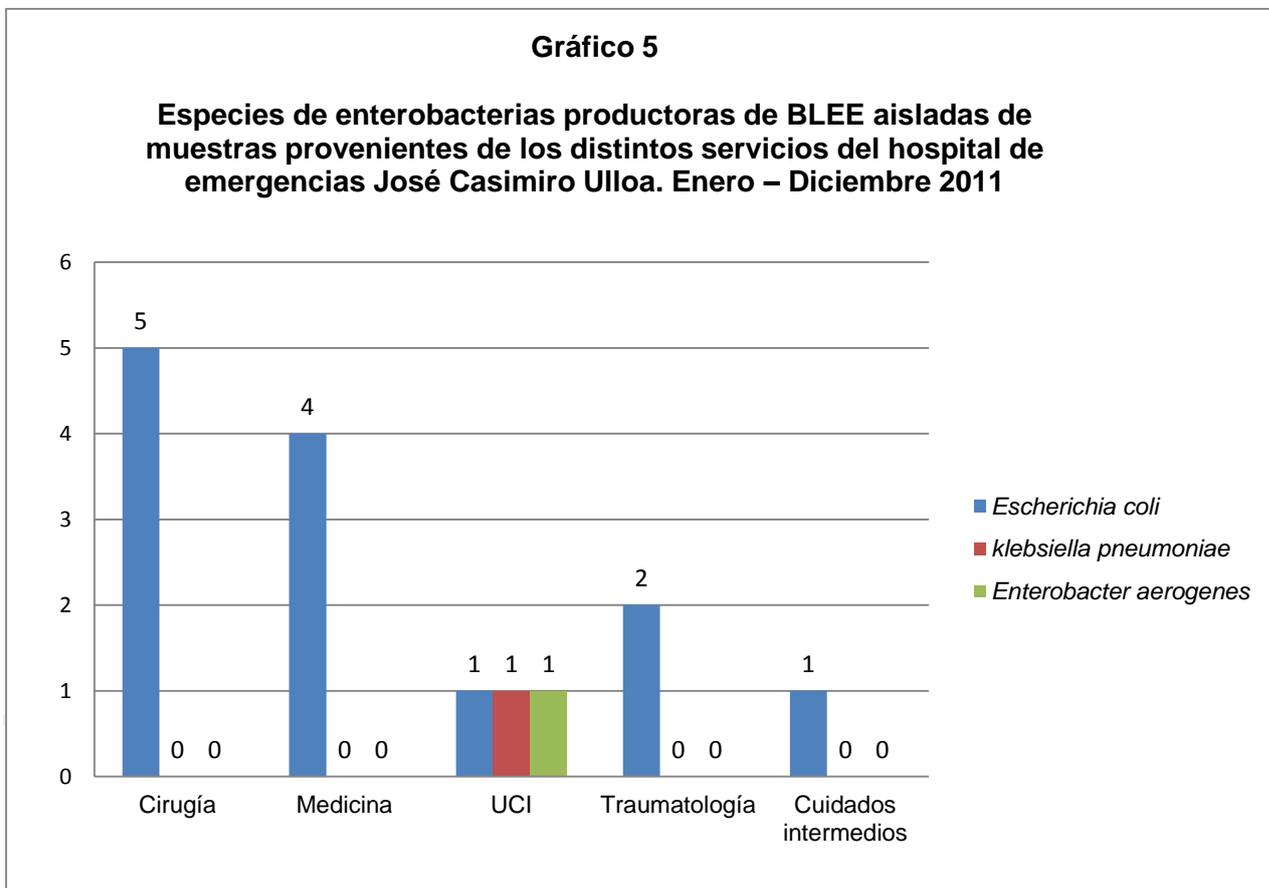


Tabla 8. Incidencia de enterobacterias productoras de BLEE, aisladas según tipo de muestra, de pacientes hospitalizados atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa (enero-diciembre de 2011).

Tipo de muestra	Microorganismo aislado		
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. aerogenes</i>
Orina	10	0	0
Secreción traqueobronquial	1	1	1
Secreción biliar	2	0	0
Total	13	1	1

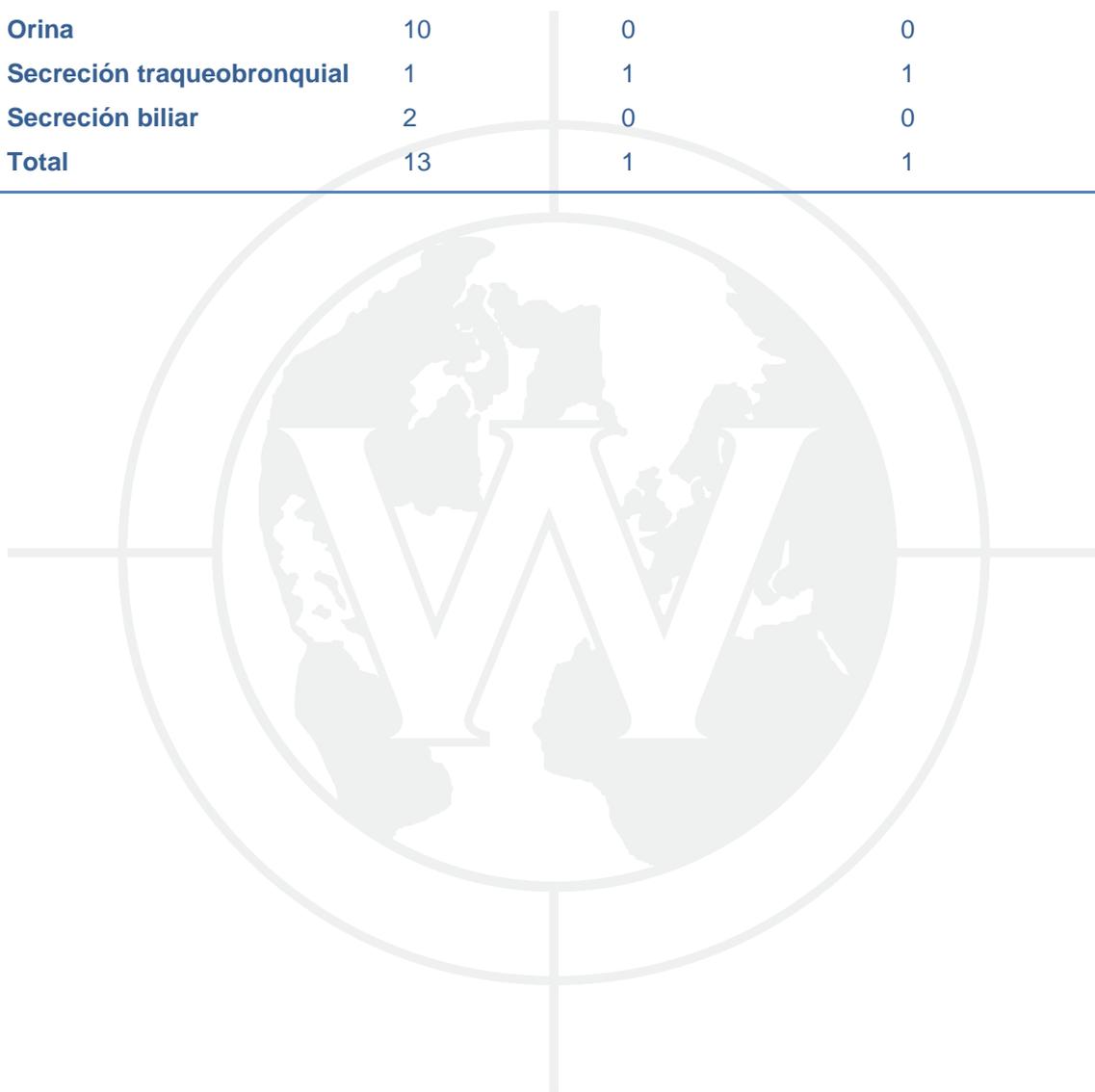
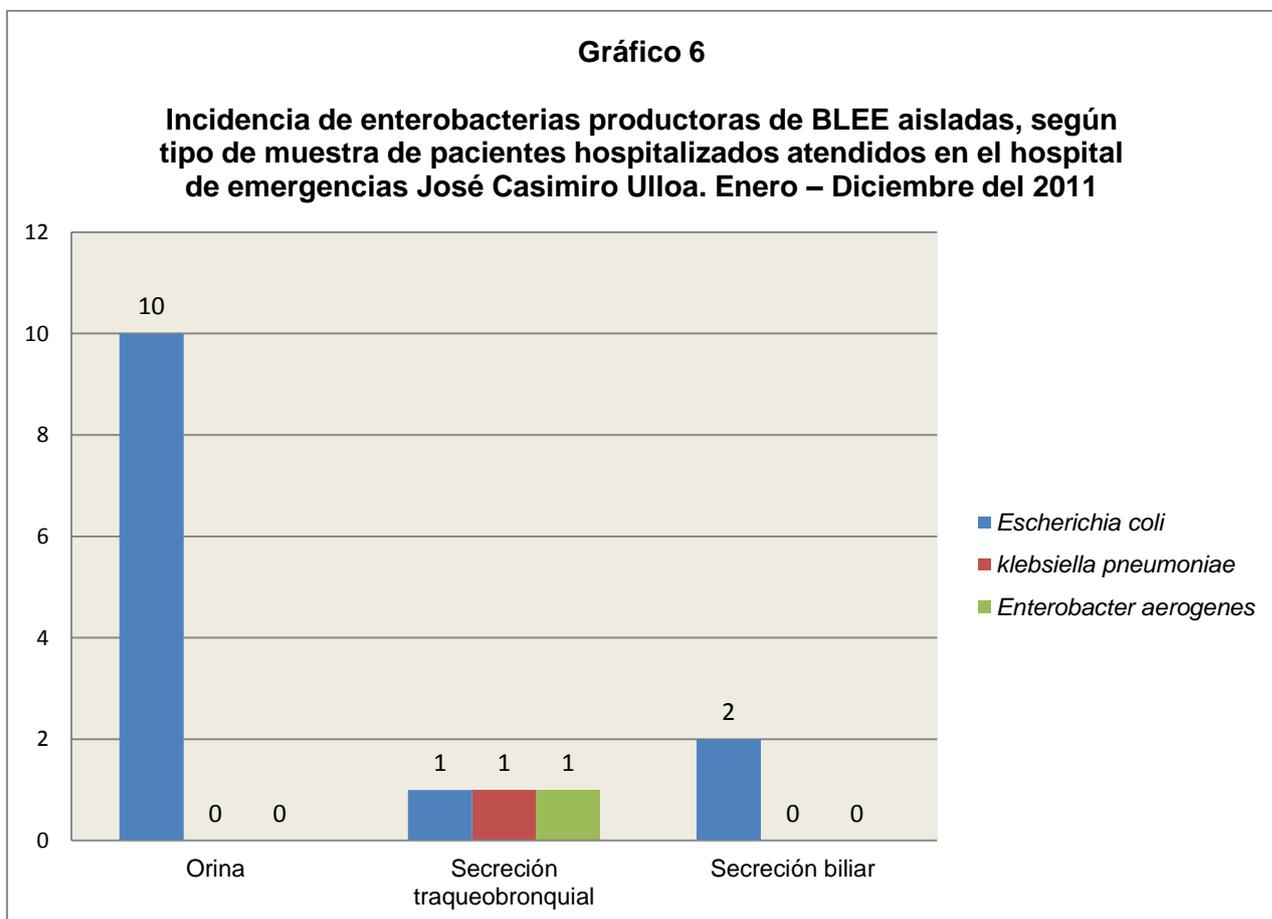


Gráfico 6. Incidencia de enterobacterias productoras de BLEE, aisladas según tipo de muestra, de pacientes hospitalizados atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa (enero-diciembre de 2011)



La mayor incidencia de *E. Coli* proviene de muestras de orina (10 aislamientos). Solo se identifica *K. pneumoniae* y *E. aerogenes* en muestras de secreción traqueobronquial.

VI. DISCUSIÓN

De acuerdo con la información revisada proveniente de los registros utilizados en el servicio de Laboratorio de Análisis Clínicos del departamento de Patología Clínica del hospital de emergencias José Casimiro Ulloa, el microorganismo aislado con mayor frecuencia es *Escherichia Coli*, seguido por *Enterobacter aerogenes* y *Klebsiella pneumoniae*, según los datos presentes en la tabla 1. De acuerdo con otros estudios realizados, infecciones causadas por *E. Coli* y *K. pneumoniae* son muy frecuentes, ya que dichas especies forman parte de la microbiota normal del organismo^{6,4,17} y son consideradas, además, patógenos oportunistas, produciendo principalmente infecciones urinarias³⁶, lo que mantiene relación con lo descrito en la tabla 2.

En la tabla 3 se observa que *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son los microorganismos productores de BLEE más frecuentes (53 y 3, respectivamente). En la tesis realizada por Bueno G⁴, en la que se reporta que *E. coli* y *K. pneumoniae* son los principales productores de BLEE, con una frecuencia de 29 aislamientos (72,5 %) y 10 aislamientos (25 %), respectivamente, se encuentra una relación entre los resultados obtenidos.

Analizando el porcentaje de producción de BLEE por especies, y comparándolo con su total de aislamientos, se identifica a *K. pneumoniae* con el mayor porcentaje de producción de BLEE (20,0 %), seguido por especies del género *Enterobacter*, a pesar de ser identificados estos en menor número de aislamientos.

De acuerdo con un estudio realizado en países de Europa, Norteamérica, países de la región del Pacífico este y Latinoamérica, entre los años 1997 y 1999, por el proyecto Sentry¹⁸, se evidenció la alta prevalencia de cepas productoras de BLEE, especialmente *E. Coli* y *K. pneumoniae*, principalmente en Latinoamérica, países de la región del Pacífico este y Europa. El mayor porcentaje corresponde a Latinoamérica, con el 45 % (897 aislamientos) de las cepas de *K. pneumoniae*-BLEE. Sin embargo, si bien el número de aislamientos de *E. Coli* fue muy superior al de *K. pneumoniae* (2026 aislamientos), el porcentaje de *E. coli*-BLEE fue mucho menor, con alrededor de 8 %. En este estudio, *E. coli*-BLEE representa el 8,4 % del total de aislamientos para esta especie (629).

En esta investigación se observa que el mayor número de aislamientos positivos de BLEE (75 %) se obtienen de muestras conseguidas de pacientes atendidos bajo la condición de ambulatorios (tabla 4), siendo más probable que los casos de BLEE identificados en pacientes hospitalarios (25 %) provengan también de la comunidad; además, no es posible confirmar que se traten de infecciones intrahospitalarias. En un estudio multicéntrico realizado por el Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria en España (GEIH 2006)⁴³, se observó que el 35 % de aislamientos positivos de BLEE provenían de muestras obtenidas de pacientes hospitalizados, y el 61,9 %, de muestras obtenidas de pacientes atendidos de manera ambulatoria. Del total de casos de pacientes ambulatorios, cabe señalar que el 53,7 % de aislamientos positivos de BLEE están relacionados con el programa de asistencia sanitaria; por lo tanto, el 28,7 % provienen estrictamente de la atención ambulatoria. De acuerdo con este estudio, el 86,3 % (1021 aislamientos) pertenecen a *E. Coli*, y el 13,7 % (162 aislamientos) pertenecen a *K. pneumoniae*. El 67,2 % (686 aislamientos) de las cepas de *E. Coli* productoras de BLEE fueron de origen comunitario, y el 28,4 % (46 aislamientos) de cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE fueron de origen comunitario. Este estudio pone importante énfasis en las diferencias epidemiológicas entre *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE, indicando que *E. coli* presenta una distribución más uniforme, que responde más bien a un comportamiento epidémico policlonal, siendo identificada cada vez con más frecuencia en infecciones comunitarias. Por el contrario, *K. pneumoniae* presenta un comportamiento epidemiológico distinto, debido a la presencia habitual de uno o de escasos clones que se diseminan en un mismo hospital, entre hospitales o entre áreas sanitarias (los estudios de clonalidad y caracterización de enzimas se encuentran actualmente en evaluación), por lo cual ha sido considerada un patógeno casi exclusivamente hospitalario. Sin embargo, se observó un incremento en el porcentaje de cepas de *K. pneumoniae* de origen comunitario, de 7 % en el año 2000 a 28,4 % en el año 2006.

El mayor porcentaje de enterobacterias productoras de BLEE, en pacientes hospitalizados, pertenece a *E. coli*, seguido por *K. pneumoniae* y *Enterobacter aerogenes*, según los resultados presentes en la tabla 5. De acuerdo con estos

resultados, y con lo presentado en la tabla 6, se puede observar la alta incidencia de estos microorganismos productores de BLEE en la comunidad.

En la tabla 7 se observa que el mayor porcentaje de incidencia de enterobacterias productoras de BLEE correspondió al servicio de Cirugía (33,3 %), seguido por los servicios de Medicina (26,7 %), Traumatología (13,3 %) y Cuidados Intermedios (6,7 %). Según lo descrito anteriormente, se conoce que *E. coli*-BLEE se identifica con mayor frecuencia en pacientes que provienen de la comunidad o de centros de larga estancia, mientras que *K. pneumoniae*-BLEE es más prevalente en los hospitales (causando brotes epidémicos en las UCI), o como un patógeno endémico en las áreas de críticos o quirúrgicas²². En este estudio, se observa una mayor incidencia de infecciones causadas por *E. coli*-BLEE. Esto indica que estos microorganismos podrían haber tenido un origen comunitario. Además de la baja incidencia de aislamientos de *K. pneumoniae* y *E. aerogenes*, lo que podría indicar que tienen el mismo origen. Según lo descrito en el informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario en Lima (INS 2008)², se reportó una alta incidencia de aislamientos de *K. pneumoniae* productores de BLEE en pacientes ambulatorios (423 casos), de los cuales el 37,9 % fueron resistentes a aztreonam; 35,4 % fueron resistentes a cefotaxima; 37,1 % fueron resistentes a ceftazidima; y 31,1 % fueron resistentes a ceftriaxona; identificándose como potenciales productores de BLEE.

Según los resultados obtenidos en la tabla 8, el mayor número de muestras analizadas fue de orina (10), y en segundo lugar fue de secreción traqueobronquial (3). El microorganismo más frecuentemente aislado fue *E. Coli*, el cual se reportó en todas las muestras analizadas. *E. coli* es conocido como el principal causante de infecciones urinarias, con más del 70 % de todos los casos reportados. Además, causa infecciones a las vías respiratorias y a las meninges, como consecuencia de una invasión a la circulación sanguínea. También puede causar infecciones de la vesícula biliar³⁶. El aislamiento de *K. pneumoniae* es común en muestras de vías respiratorias (secreción traqueobronquial), debido a que este microorganismo es uno de los principales causantes de infecciones a estas vías. Según lo descrito en la tesis presentada por Avellaneda J y Pecho E⁷, *K. pneumoniae* es el segundo microorganismo aislado de vías respiratorias, después de *S. aureus*. En este mismo estudio se

destaca la mayor resistencia de bacterias del género *Enterobacter* en muestras de pacientes hospitalizados, con respecto a ambulatorios.

Como manifiestan algunos estudios^{4,9}, el uso previo de antibióticos (principalmente cefalosporinas de tercera generación, como ceftriaxona y cefuroxima) ha sido considerado como un factor fuertemente asociado a la producción de BLEE, especialmente por *E. coli*. Además, se han reportado a los aminoglucósidos y fluoquinolonas (ciprofloxacino) como factores importantes de resistencia cruzada y promotores de la producción de BLEE.



VII. CONCLUSIONES

1. La incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2011 fue de 8 % (60/751).
2. El porcentaje de enterobacterias productoras de BLEE en pacientes hospitalizados en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2011 fue del 25 %. Se identificó a *E. coli* en el mayor número de aislamientos, con un porcentaje de 86,7 %.
3. El porcentaje de enterobacterias productoras de BLEE en pacientes ambulatorios atendidos en el hospital de emergencias José Casimiro Ulloa durante el año 2011 fue del 75 %. El porcentaje de aislamientos de *E. coli* y de *K. pneumoniae* fue de 88,9 % y de 4,4 %, respectivamente.
4. El mayor número de muestras positivas de BLEE provinieron del servicio de Cirugía (5 aislamientos). *E. coli* fue el microorganismo más frecuentemente aislado. En segundo lugar, se identificó *K. pneumoniae* y *E. aerogenes* en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

VIII. RECOMENDACIONES

1. La realización de un estudio prospectivo permitiría definir mejor a la población, según el tipo de origen de la infección (IIH o adquirida en la comunidad), y estudiar los factores de riesgo asociados a producción BLEE, en ambos grupos.
2. Realizar estudios similares frecuentemente, con el fin de monitorear constantemente los cambios en los patrones de susceptibilidad antimicrobiana que se observan en los microorganismos con el tiempo.
3. Proporcionar al paciente las indicaciones correctas sobre dosis y duración del tratamiento con antibióticos, con el objetivo de evitar el aumento de las resistencias por uso inadecuado de los mismos.
4. Es necesaria la participación del químico farmacéutico en el desarrollo de la atención farmacéutica clínica, con la finalidad de promover el uso racional de medicamentos y, así, garantizar que su utilización sea segura y apropiada para los pacientes.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tortora G, Funke B, Case C. *Introducción a la microbiología*. 9.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007.
2. Instituto Nacional de Salud (INS). Informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario en Lima-2008. Informe del laboratorio de IRA e IIH del Centro Nacional de Salud Pública. Lima:INS; 2008.
3. Forbes B, Sahm D, Weissfeld A. *Diagnóstico microbiológico*. 12.^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2009; pp. 178-81.
4. Bueno G. *Factores asociados a la infección por Escherichia coli y Klebsiella sp. productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión-Callao: setiembre 2008-diciembre 2009*. [Tesis para el optar el título de Médico Cirujano]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2010.
5. Departamento de Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica de la OMS. *Resistencia a los antimicrobianos: una amenaza mundial*. Boletín de medicamentos esenciales 28 y 29. Suiza; 2000.
6. Barrera M. *Determinación del perfil de resistencia antibiótica de Escherichia coli, Klebsiella oxytoca y Klebsiella pneumoniae en el sanatorio privado Nuestra señora del Pilar*. [Tesis para el optar el título de Química Bióloga]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2005.
7. Avellaneda J, Pecho E. *Estudio de la resistencia a los antibacterianos en el Centro Médico Naval de enero a diciembre de 2000*. [Tesis para optar el título de Químico Farmacéutico]. Perú; 2002.
8. Whitehead J, Barder M. *Bacteriophage types in penicillin-resistant staphylococcal infection*. British medical journal; 1949.
9. Morfín R, Rodríguez E. "Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido: su importancia como patógenos nosocomiales". *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. Mayo-junio 1999; 19(3).

10. Sanders C, Sanders E. *Emergence of resistance to cefamandole: posible role of ceftaxime-inducible beta-lactamases. Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1979; vol. 15, pp. 792-797.
11. Vu H, Nikaido H. *Role of β -lactam hydrolysis in the mechanism of resistance of β -lactamase-constitutive *Enterobacter cloacae* strain to expanded-spectrum β -lactams. Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1985; vol. 27, pp. 393-398.
12. Yang Y, Wu P. *Livermore D. Biochemical characterization of a β -lactamase that hydrolyzes penems and carbapenems from two *Serratia marcescens* isolates. Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1990; 34(5): 755-758.
13. Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S. *Transferable resistance to cefotaxime, ceftazidime, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. Infection.* 1983M; 11(6): 315-317.
14. Papanicolaou G, Medeiros A, Jacoby G. *Novel plasmid-mediated β -lactamase (MIR-1) conferring resistance to oxyimino- and α -methoxy β -lactams in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1990; 34(11): 2200-2209.
15. Rice L, Willey S, Papanicolaou G, Medeiros A, Eliopoulos G, Moellering R, et al. *Outbreak of ceftazidime resistance caused by extended-spectrum β -lactamases at a Massachusetts chronic-care facility. Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1990; 34(11): 2193-2199.
16. Raimondi A, Traverso A, Nikaido H. *Imipenem- and meropenem-resistant mutants of *Enterobacter cloacae* and *Proteus rettgeri* lack porins. Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1991; vol. 35, pp. 1174-1180.
17. Urban C, Meyer K, Mariano N, Rahal J, Flamm R, Rasmussen B, et al. *Identification of TEM-26 β -lactamases responsible for a major outbreak of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1994; 38(2): 392-395.
18. Winokur P, Canton R, Casellas J, Legakis N. *Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum β -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and*

- Western pacific region. Clinical infectious disease.* 2001; 32(2): 94-103.
19. Flórez J, Armijo J, Mediavilla Á. *Farmacología humana*. 3.^a ed. Barcelona: Masson. 1997; pp. 1061, 1062, 1065, 1085-1087.
20. Martínez P, Mercado M, Máttar S. “Determinación de β -lactamasas de espectro extendido en gérmenes nosocomiales del hospital San Jerónimo, Montería”. *Colombia Médica*. 2003; 34(4): 196-205.
21. Morales J, Reyes K, Monteghirfo M, Roque M, Irey J. *Presencia de β -lactamasas de espectro extendido den dos hospitales de Lima, Perú*. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2005; 66(1): 24-32.
22. Pujol M, Peña C. *El significado clínico de las betalactamasas de espectro extendido. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2003; 21(2):69-71.
23. Morón F, Levy M. *Farmacología general*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2002; pp. 183-185.
24. Bertram K. *Farmacología básica y clínica*. 9.^a ed. México: El Manual Moderno. 2005; pp. 751-764.
25. Courvalin P. *Vacomycin resistance in gran-positive cocci. Clinical Infectious Diseases*. 2006; 42(1): 25-34.
26. Alós JI. *Quinolonas. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2003; 21(5): 261-268.
27. Cordiés L, Machado A, Hamilton M. *Quinolonas y terapia antimicrobiana*. *Acta médica. Cuba*. 1998; 8(1): 58-65.
28. Leyva S, Leyva E. *Fluoroquinolonas. Mecanismos de acción y resistencia, estructura, síntesis y reacciones fisicoquímicas importantes para propiedades medicinales*. *Boletín de la Sociedad Química de México*. 2008; 2(1): 1-13.
29. DailyMed [base de datos de Internet]. *Bethesda (MD): National Library of Medicine (US)*; 2012. [Fecha de acceso: 5 de setiembre de 2012]. Nitrofurantoin (macrocrystals) capsule. Disponible en <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=944c0e5f-88ff-4a46-95ef-2ea7d55063ce>

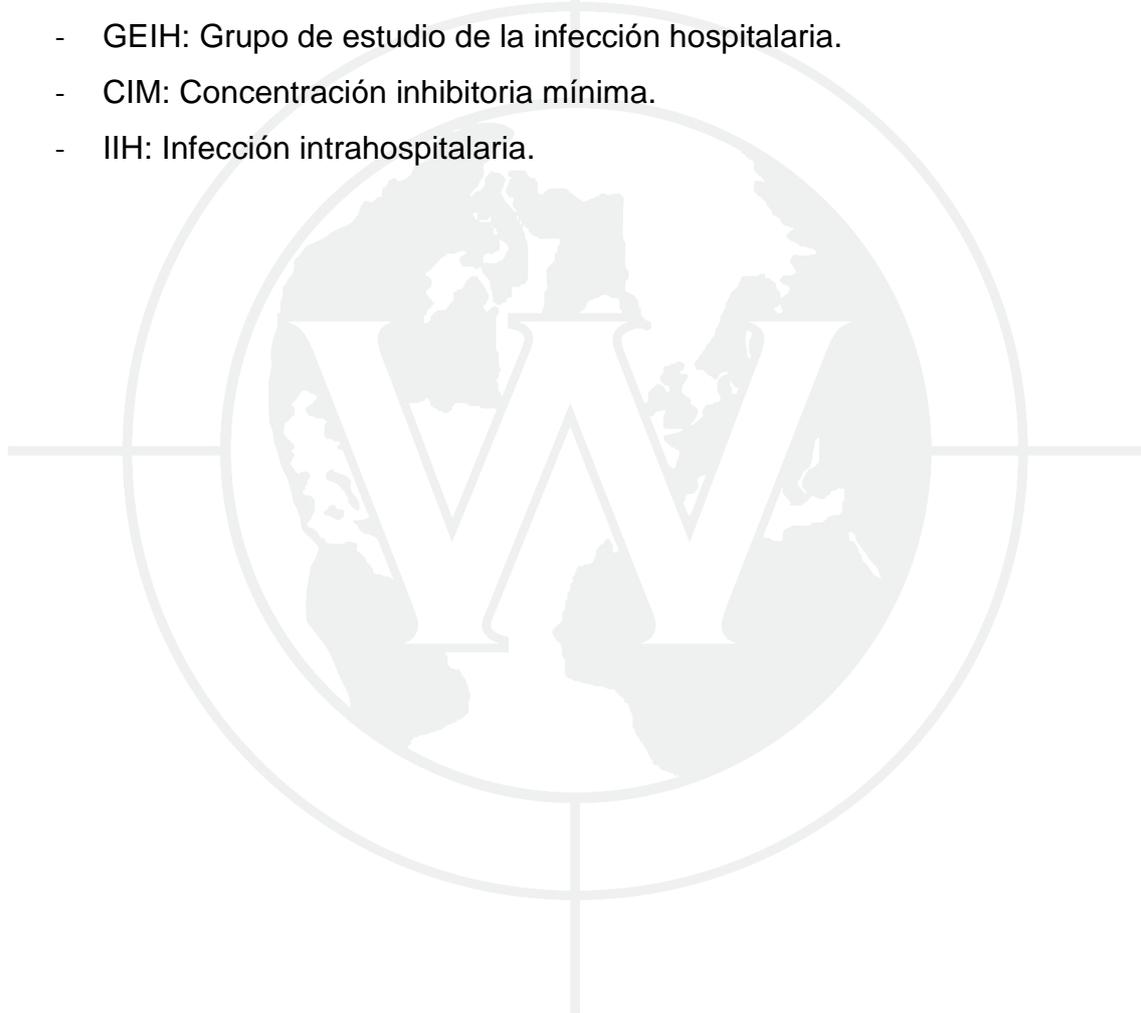
30. Vicente D, Pérez-Trallero E. *Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2010; 28(2):122-130.
31. Mendoza N, Campos A. *Actualidades farmacológicas: tetraciclinas*. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, México: UNAM; 2007.
32. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Resistencia a los antimicrobianos (RAM)*. (En línea). España; 2012. [Fecha de acceso: 14 de agosto de 2012]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/index.html>
33. Cavalieri S, Harbeck R, McCarter Y, Ortez J, Rankin I, Sautter R, et al. *Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana*. [Monografía en Internet]. Washington: American Society for Microbiology; 2005. [Fecha de acceso: 18 de agosto de 2012]. Disponible en [http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/PAGINA%20 PRINCIPAL](http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/PAGINA%20PRINCIPAL). Pdf
34. Garcia J, Picazo J. *Compendio de microbiología médica*. Madrid: Ediciones Harcourt. 1999; p. 58.
35. Mella S, Sepúlveda M, González G, Bello H, Domínguez A, Zemelman R, et al. "Aminoglucósidos-aminociclitolos: características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia". *Revista Chilena de Infectología*. 2004; 21(4):330-338.
36. Romero R. *Microbiología y parasitología humana*. 3.^a ed. México: Médica Panamericana; 2002.
37. Tortora G, Funke B, Case C. *Introducción a la microbiología*. 9.^a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2007.
38. Winn W, Allen S, Janda W, Koneman E, Procop G, Schernckenberger P, Koneman, et al. *Diagnóstico microbiológico*. 6.^a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2006.
39. Center for Disease Control and Prevention (CDC) [sede Web]. Atlanta: National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID): Division of Healthcare Quality Promotion (DHQP); 2010. [Actualizado: 27 de agosto de 2012, acceso: 5 de setiembre de 2012]. *Klebsiella pneumoniae* in Healthcare Settings. Disponible en <http://www.cdc.gov /HA1/organisms/ klebsiella/klebsiella.html>

40. Sacsquispe R, Velásquez J. *Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión*. Lima: Instituto Nacional de Salud, Ministerio de salud. Serie de normas técnicas N.º 30; 2002.
41. Cockerill F, Wikler M, Bush K, Dudley M, Eliopoulos G, Hardy D, et al. *Performance Standards for Antimicrobial susceptibility testing; twenty-first informational supplement*. Clinical and Laboratory Standards Institute. Pennsylvania: CLSI. 2011; 31(1).
42. Lezameta L, Gonzales E, Tamariz J. "Comparación de cuatro métodos fenotípicos para la detección de betalactamasas de espectro extendido". *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2010; 27(3): 345-351.
43. Díaz MA, Hernández JR, Martínez L, Rodríguez J, Pascual Á. Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006)*. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2009; 27(9): 503-510.

X. ANEXOS

1. Glosario de términos

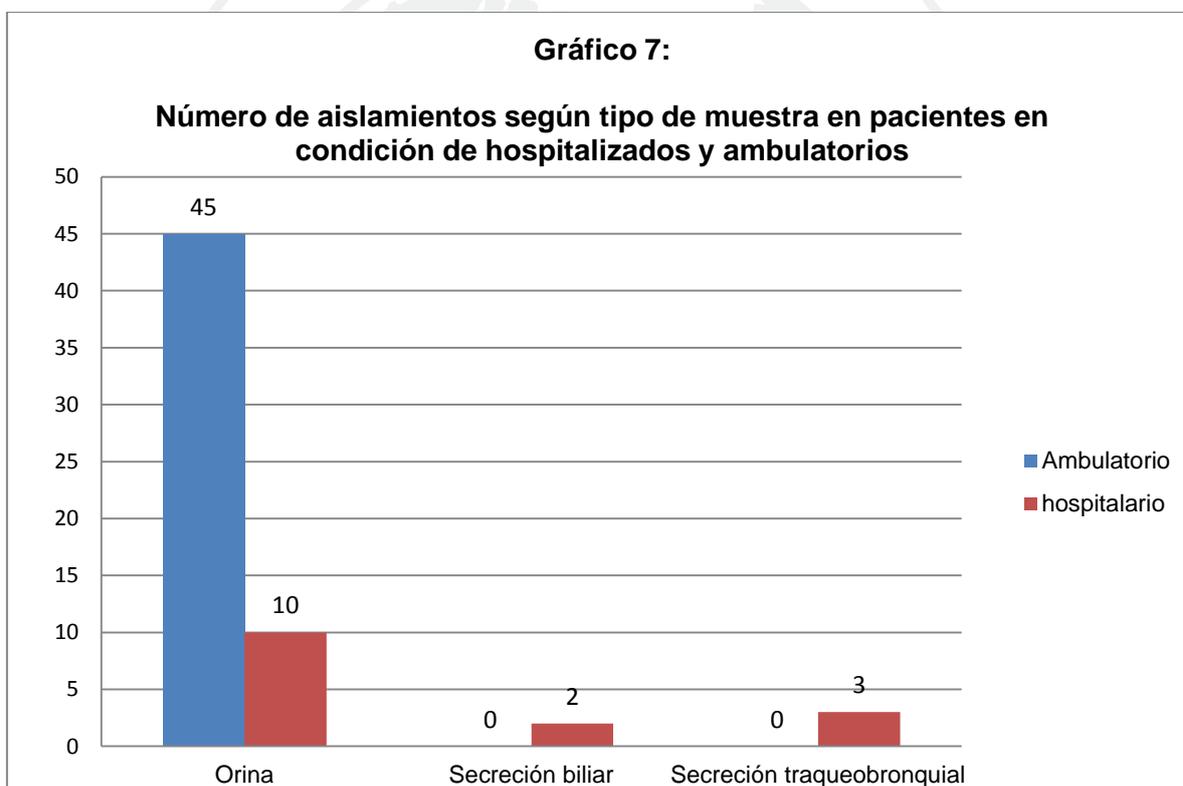
- BLEE: Betalactamasas de espectro extendido.
- INS: Instituto Nacional de Salud.
- HEJCU: Hospital de emergencias José Casimiro Ulloa.
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
- UCIN: Unidad de Cuidados Intermedios.
- GEIH: Grupo de estudio de la infección hospitalaria.
- CIM: Concentración inhibitoria mínima.
- IIH: Infección intrahospitalaria.



3. Tabla 9. Número de aislamientos según tipo de muestra en pacientes en condición de hospitalizados y ambulatorios

Tipo de muestra	Condición de atención		Total
	Ambulatorio	Hospitalario	
Orina	45	10	55
Secreción biliar	0	2	2
Secreción traqueobronquial	0	3	3
Total	45	15	60

Gráfico 7. Número de aislamientos según tipo de muestra en pacientes en condición de hospitalizados y ambulatorios



El mayor número de aislamientos provienen de muestras de orina (55 aislamientos), de los cuales 45 son de pacientes atendidos bajo la condición de ambulatorios, y 10, de pacientes hospitalizados. Cabe señalar que todas las muestras obtenidas de pacientes ambulatorios fueron de orina.

Oficio de aprobación del hospital de emergencias José Casimiro Ulloa para la realización del trabajo de investigación



PERÚ

Ministerio de Salud

Hospital de Emergencia "José Casimiro Ulloa"

OFICINA DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACION

"Año de la Integración Nacional y el Reconocimiento de Nuestra Biodiversidad"

Miraflores, 07 de Diciembre 2012

OFICIO N° 1385 - DG - 137 - OADI - HEJCU - 2012

Doctor

ENRIQUE LEÓN SORIA

Decano

U.P. NORBERT WIENER S.A.

Jr. Larrabure y Unanue 110 - Lima.

Presente.-

Ref.: Oficio N°.032-FFB-UPNW-2012

Mediante el presente reciba mis cordiales saludos; en relación a lo solicitado con el documento en referencia, hago de su conocimiento que contando con el V°B° del Jefe del Departamento de Patología Clínica se acepta su pedido para realizar Trabajo de Investigación por su Bachiller en Farmacia y Bioquímica (Sr. César A. Pisconte Zúniga), en aras de apoyar y promover los trabajos de investigación.

Al respecto, el interesado deberá apersonarse a nuestras instalaciones (Oficina de Docencia e Investigación) con anticipación a fin realizar las coordinaciones del caso.

Sin otro particular, me suscribo de ustedes.

Cordialmente,

MINISTERIO DE SALUD
Hospital de Emergencias
"JOSÉ CASIMIRO ULLOA"



DR. MANUEL A. VILCHEZ ZALDIVAR
DIRECTOR GENERAL
C.M.P. 13552

MAVZ/JH/Z/Isabel M.,
c.c Archivo

