

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA



**RESISTENCIA DE UROPATÓGENOS GRAMNEGATIVOS Y
GRAMPOSITIVOS A LOS ANTIMICROBIANOS QUE SE PRESCRIBEN EN
EL HOSPITAL REGIONAL “MANUEL NUÑEZ BUTRON” 2016**

TESIS

PRESENTADA POR:

Br. ROXANA APAZA TURPO

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

LICENCIADO EN BIOLOGÍA

PUNO – PERÚ

2016



**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA**

**RESISTENCIA DE UROPATOGENOS GRAMNEGATIVOS Y GRAMPOSITIVOS
A LOS ANTIMICROBIANOS QUE SE PRESCRIBEN EN EL HOSPITAL
REGIONAL "MANUEL NUÑEZ BUTRON" 2016
TESIS**

PRESENTADA POR:

Br. ROXANA APAZA TURPO

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

LICENCIADO EN BIOLOGÍA

APROBADO POR EL JURADO REVISOR CONFORMADO POR:

PRESIDENTE

:

M.Sc. Buenaventura O. Carpio Vázquez

PRIMER MIEMBRO

:

Mg. Martha Elizabeth Aparicio Saavedra

SEGUNDO MIEMBRO

:

M.Cs. Juan José Pauro Roque

DIRECTOR DE TESIS

:

M.Sc. Dante Joni Choquehuanca Panclas

ASESOR DE TESIS

:

Dr. Francisco Armando Lajo Soto

Área: Microbiología y Laboratorio Clínico

Tema: Patología Clínica

DEDICATORIA

A Jesucristo Dios por estar siempre conmigo, por darme la fuerza necesaria para seguir adelante, por cambiar mi lamento en gozo y alegría

A mi hermosa y bendecida familia, mis padres Gregorio y Julia por darme la vida y su incondicional apoyo en lo espiritual y moral, a mis hermanos Javier, Saúl, Roció y Rosina que en alguna manera me brindaron su apoyo.

A todos mis amigos y amigas en cristo Jesús que siempre estuvieron ahí en especial para mi amiga celeste gracias.

Roxana

AGRADECIMIENTOS

- ✓ A la primera casa de estudios, la universidad nacional del altiplano y a la facultad de ciencias biológicas, por acogerme y brindarme la oportunidad de formarme profesionalmente.
- ✓ A los docentes de la Escuela Profesional de Biología, que con su conocimiento y enseñanza contribuyeron en mi formación académica.
- ✓ Agradezco de manera muy especial a mi director de tesis Dante Joni Choquehuanca Panclas quien dirigió esta tesis e hizo posible su culminación, por su motivación y su apoyo intelectual.
- ✓ A la Dra. Roxana del Carmen Medina Rojas, quien dirigió esta tesis e hizo posible su aprobación, mis respetos, por su motivación, su apoyo intelectual y sabiduría.
- ✓ Al presidente del jurado calificador de esta tesis Buenaventura O. Carpio Velásquez y a los dos miembros de jurado Martha Elizabeth Aparicio Saavedra y Juan José Pauro roque por la disponibilidad y valiosas ideas y sugerencias durante las revisiones y correcciones del proyecto de investigación y dictamen del borrador de tesis.
- ✓ Al Dr. Francisco armando Lajo Soto director del Departamento de Patología Clínica y al jefe de laboratorio del Hospital Regional Manuel Núñez Butrón - Puno y a las colegas que laboran en dicho Hospital.
- ✓ A todos las personas que contribuyeron en alguna manera me brindaron ideas, consejos para que se culmine mi proyecto de investigación.

INDICE

RESUMEN.....	8
I. INTRODUCCION.....	10
II. REVISION DE LITERATURA.....	12
2.1. ANTECEDENTES.....	12
2.2. MARCO TEORICO.....	16
2.2.1. Infecciones del tracto urinario (ITU).....	16
2.2.2. Epidemiologia de las infecciones del tracto urinario.....	17
2.2.3. Resistencia antimicrobiana.....	37
2.3. Marco conceptual.....	39
III. MATERIALES Y METODOS.....	40
3.1. Ámbito de estudio.....	40
3.2. Tipo de investigación.....	40
3.3. Población y muestra.....	40
3.4. Metodología de la investigación.....	41
IV. RESULTADOS Y DISCUSION.....	47
4.1. Identificar los uropatogenos gramnegativos y grampositivos causantes de infecciones del tracto urinario en pacientes que asisten al consultorio de urología del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno.....	47
4.2. Evaluar la resistencia de los uropatogenos gramnegativos y grampositivos frente a los antimicrobianos para los gramnegativos: ácido nalidixico, nitrofurantoina, amikacina, ceftazidima y aztreonam y grampositivos: penicilina G, oxacilina, vancomicina, eritromicina y sulfametoxazol/trimetoprim, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno.....	49
4.3. Comparar la resistencia entre uropatogenos gramnegativos y grampositivos a los antimicrobianos que se prescriben en los pacientes del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno.....	63
V. CONCLUSIONES.....	65
VI. RECOMENDACIONES.....	66
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	67
ANEXOS.....	72

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1. Uropatogenos identificadas de pacientes con infecciones del tracto urinario en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno 2016.....	47
Cuadro 2. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana por <i>Escherichia coli</i> , en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno 2016.....	49
Cuadro 3. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana por <i>Enterobacter</i> sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.....	52
Cuadro 4. . Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana por <i>Proteus</i> sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.....	54
Cuadro 5. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana por <i>Klebsiella</i> sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.....	55
Cuadro 6. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana por <i>Citrobacter</i> sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.....	57
Cuadro 7. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana por <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.....	58
Cuadro 8. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana por <i>Enterococcus</i> sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.....	60
Cuadro 9. Resistencia de uropatogenos gramnegativos y grampositivos frente a los antimicrobianos prescritos en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno.....	63

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos de acción de los antimicrobianos.....	36
Figura 2. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos.....	38
Figura 3. Porcentajes de uropatógenos gramnegativos y grampositivos identificadas de pacientes con infecciones del tracto urinario en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno 2016.....	48
Figura 4. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana de <i>Escherichia coli</i> , en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.....	50
Figura 5. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana por <i>Enterobacter</i> sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.....	52
Figura 6. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana por <i>Proteus</i> sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.....	54
Figura 7. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana por <i>Klebsiella</i> sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.....	56
Figura 8. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana por <i>Citrobacter</i> sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.....	57
Figura 9. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana por <i>Staphylococcus</i> <i>saprophyticus</i> , en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.....	59
Figura 10. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana en infección del tracto urinario por <i>Enterococcus</i> sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.....	61
Figura 11. Promedio de resistencia de uropatógenos gramnegativos y grampositivos en pacientes que asisten al consultorio de urología del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno 2016.....	62
Figura 12. Comparación de la resistencia entre los uropatógenos gramnegativos y grampositivos.....	63

RESUMEN

El estudio se realizó en el laboratorio del Departamento de Patología Clínica del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” de la ciudad de Puno. Durante los meses de marzo a abril del 2016. Los objetivos fueron: 1). Identificar uropatogenos gramnegativos y grampositivos causantes de infecciones del tracto urinario. 2). Evaluar la resistencia de los uropatogenos gramnegativos y grampositivos, frente a los antimicrobianos para gramnegativos: ácido nalidixico, nitrofurantoina, amikacina, ceftazidima y aztreonam y para grampositivos: penicilina G, oxacilina, vancomicina, eritromicina y sulfametoxazol/trimetoprim en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”. 3). Comparar la resistencia de los uropatogenos gramnegativos y grampositivos a los antimicrobianos que se prescriben en los pacientes del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”. La metodología utilizada para la identificación de uropatogenos fue la técnica de asa calibrada mediante urocultivos y pruebas de confirmación bioquímica, además se aplicó la prevalencia de uropatogenos; mientras para la evaluación y comparación de la resistencia de los uropatogenos bacterianos, fue mediante prueba de difusión de Kirby – Bauer *in vitro*, el diseño estadístico aplicado fue análisis de varianza (ANDEVA). La muestra estuvo conformada por 40 urocultivos positivos procedentes del consultorio de urología, el estudio fue de tipo descriptivo. Los resultados demuestran el aislamiento de los siguientes uropatogenos gramnegativos: *Escherichia coli* 72.5%, *Enterobacter* sp 5.0%, *Klebsiella* sp 7.5%, *Proteus* sp 5.0%, y *Citrobacter* sp 2.5, uropatogenos grampositivos: *Staphylococcus saprophyticus* 2.5%, *Enterococcus* sp 5.0%. La resistencia de los uropatogenos gramnegativos y grampositivos frente a los antimicrobianos se registró en bacterias *Enterococcus* sp resistente penicilina, eritromicina y vancomicina en un 100%, cada una de ellos, seguido de *Staphylococcus saprophyticus* resistente a penicilina y eritromicina en un 100% y *Escherichia coli* resistente al ácido nalidixico en un 65.5%, y ceftazidima 55.2% y sensible a nitrofurantoina en un 100%, siendo mayor a las demás bacterias; no habiéndose presentado diferencia estadística significativa, ($F_c=1.469$; $gl=6$; $P=0.223$); en tanto que los uropatogenos grampositivos fueron los más resistentes.

Palabras clave: Antibiograma, antimicrobianos, gramnegativos, grampositivos, resistencia, sensibilidad, uropatogenos, urocultivo.

ABSTRACT

The study was conducted in the laboratory of the Department of Clinical Pathology Regional Hospital "Manuel Nunez Butron" of the city of Puno. During the months of March to April 2016. The objectives were: 1). Gram-negative and gram-positive uropathogenic identify cause urinary tract infections. 2). Evaluate the resistance of gram-negative urinary pathogens and gram-positive, compared antimicrobial gram-negative: nalidixic acid, nitrofurantoin, amikacin, ceftazidime and aztreonam and gram-positive penicillin G, oxacillin, vancomycin, erythromycin, and sulfamethoxazole / trimethoprim in the Regional Hospital "Manuel Nuñez Butrón ". 3). Compare the resistance of gram-positive and gram-negative uropathogenic antimicrobial prescribed in patients Regional Hospital "Manuel Nuñez Butrón." The methodology used for identification of uropathogenic was calibrated loop technique by urine and biochemical confirmation tests also uropathogens prevalence was applied; while for evaluation and compración resistance uropathogenic bacterial, was by diffusion test Kirby - Bauer *in vitro* statistical design was applied analysis of variance (ANOVA). The sample consisted of 40 positive urine cultures from the office of Urology, the study was descriptive. The results demonstrate the isolation of the following gram-negative uropathogenic *Escherichia coli* 72.5%, 5.0% *Enterobacter* sp, *Klebsiella* sp 7.5%, 5.0% *Proteus* sp, and *Citrobacter* sp 2.5, uropathogens grampositivos: 2.5% *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus* sp 5.0%. The resistance of gram-negative urinary pathogens and Gram-positive versus antimicrobial recorded in bacteria *Enterococcus* sp resistant penicillin, erythromycin and vancomycin 100%, each of them, followed by *Staphylococcus saprophyticus* resistant to penicillin and erythromycin saprophyticus 100% and *Escherichia coli* nalidixic acid resistant 65.5%, and 55.2% ceftazidime sensitive and 100% nitrofurantoin, being higher at other bacteria; but I do not show statistically significant statistical difference ($F_c = 1.469$, $df = 6$, $P = 0.223$); while gram-positive urinary pathogens were the most resistant.

Key words: Antimicrobial susceptibility testing, gram-negative, gram-positive, strength, sensitivity, urinary pathogens, urine culture.

I. INTRODUCCIÓN

Se estima que globalmente ocurren al menos 150 millones de casos de infecciones del tracto urinario por año, en Estados Unidos 7 millones de consultas son solicitadas cada año por infecciones del tracto urinario, (Echevarría *et al.*, 2006). En el Perú se desconocen cifras exactas de su incidencia pero es muy probable que sean similares a las de Estados Unidos, existen numerosos microorganismos que puedan infectar las vías urinarias, siendo el más común *Escherichia coli* como causa del 80% de las infecciones y en menor frecuencia *Proteus sp*, *Klebsiella sp* y *Enterobacter sp* (Sherris, 2010).

La resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud mundial que se encuentra en constante evolución, de manera frecuente se reportan nuevos mecanismos de resistencia, tanto en bacterias gramnegativas y grampositivas (López, 2014). Este fenómeno observado en los laboratorios de microbiología representa un problema clínico y dificulta el buen manejo de los pacientes que sufren distintas patologías infecciosas, la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2015) considera que, “el uso indiscriminado de los antimicrobianos es una de las principales causas del incremento de la resistencia bacteriana” (Murillo, 2006). Las bacterias que dan los mayores problemas de resistencia antimicrobiana son: Enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*), bacilos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus sp* (Koneman *et al.*, 2008; Sherris 2010).

Considerando esta problemática, nos planteamos llevar a cabo este estudio en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, debido a estudios realizados por León (2014), donde muestra que la resistencia a los antimicrobianos supera el 50 % por lo tanto podría encontrarse resistencias que antes no existían o sensibilidad a antimicrobianos que se consideraban resistentes (Chambi, 2009). Este trabajo de investigación será importante para que permita ayudar a mejorar la terapia antimicrobiana, eliminando así el uso desmesurado de los antibióticos, permitiendo que el estudio sea de gran valor ya que en la actualidad no se conoce datos de resistencia en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” de Puno, por consiguiente beneficiará a los pacientes que acuden a este nosocomio y también servirá como base para realizar otras investigaciones semejantes.

En la actualidad, particularmente en el Perú, en los laboratorios del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, la selección de discos de sensibilidad para las pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos, no se hace bajo un criterio adecuado científico sustentado, sin hacerse una consideración del tipo de microorganismo aislado ni la especie, los mismos médicos hacen uso de una terapia empírica, sin conocer el patrón de sensibilidad del uropatogeno, haciendo uso excesivo de antimicrobianos, contribuyendo así al problema de aparición de resistencias debido a los tratamientos no orientados adecuadamente. Según el Instituto Nacional de Salud (INS, 2002), otra de las causas es la automedicación, el uso inadecuado en países como el nuestro donde los antibióticos se venden sin prescripción médica debido a que no hay vigilancia y aun teniendo la receta, el paciente muchas veces no cumple el tratamiento indicado, todos estos factores han permitido la selección de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, permitiendo así que algunas bacterias sobrevivan y se vuelvan resistentes.

Los objetivos de la investigación fueron:

Objetivo general

Determinar la resistencia de los uropatógenos gramnegativos y grampositivos a los antimicrobianos que se prescriben en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno 2016.

Objetivos específicos

- ✓ Identificar los uropatogenos gramnegativos y grampositivos causantes de infecciones del tracto urinario en pacientes que asisten al consultorio de urología del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno.
- ✓ Evaluar la resistencia de los uropatogenos gramnegativos y grampositivos frente a los antimicrobianos para los gramnegativos: ácido nalidixico, nitrofurantoina, amikacina, ceftazidima y aztreonam y grampositivos: penicilina G, oxacilina, vancomicina, eritromicina y sulfametoxazol/trimetoprim, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno.
- ✓ Comparar la resistencia entre uropatogenos gramnegativos y grampositivos a los antimicrobianos que se prescriben en los pacientes del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. Antecedentes

Avellaneda & Pecho (2001), llevaron a cabo un estudio sobre la resistencia a los antibacterianos en el Centro Médico Naval - Lima, de enero a diciembre del 2000, el objetivo fue determinar el patrón de resistencia a los antimicrobianos, donde analizaron 2215 antibiogramas, determinaron que el mayor porcentaje provenía de muestras de orina 60% y vías respiratorias 30%, el microorganismo aislado en muestras de orina fue *Escherichia coli* 67% y en las vías respiratorias *Staphylococcus aureus* 75%; en *Escherichia coli* mostró una resistencia mayor al 50% a las penicilinas.

Álvaro (2002), en su estudio titulado perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad en pacientes ambulatorios del Hospital Nacional “Daniel Acidez Carrión”, recopiló 63 urocultivos positivos, de las cuales el 84% provenían del sexo femenino, donde *Escherichia coli* fue el germen más aislado 68%, seguido de *Proteus* sp 10%, *Klebsiella* sp y *Pseudomona* sp 6% cada una, *Staphylococcus* sp y *Enterobacter* sp 5% cada una; donde *Escherichia coli* presentó resistencia a ampicilina/sulbactam en un 25%, seguido a ácido nalidixico en un 59.7%.

Morataya (2004), efectuó un estudio titulado determinación de resistencia antimicrobiana en infecciones urinarias en la comunidad en el Hospital “Roosevelt” de Guatemala, la muestra estuvo conformada de 37 orinas positivas, en la cual se detectó que el microorganismo aislado en mayor porcentaje fue *Escherichia coli* con un 62.1%, seguido de *Klebsiella* sp con un 13.5%, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus* sp y *Staphylococcus aureus* con el 8.1% cada uno de ellos respectivamente; en donde demostró que *Escherichia coli* presento resistencia para sulfametoxazol/trimetoprim en un 26.1%, para ampicilina en un 30.4% y amoxicilina/clavulanico en un 17.4%.

Astete *et al.* (2004), llevaron a cabo un estudio sobre la sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en el Hospital Nacional “Arzobispo Loayza” Lima, obtuvieron 327 urocultivos positivos a *Escherichia coli*, donde este microorganismo presentó sensibilidad para imipenem y meropenem al 100% y resistente para aztreonam en un 18.1%, cefepime en un 14.8%, ceftriaxona en un 25.2%, ceftazidima en un 25.3%, cefuroxima en un 38.4%, cefalotina en un 64.7%, amikacina en un 7.8%, gentamicina en un 61.4%, ciprofloxacino en un 69.8% ampicilina en un 93.1% y nitrofurantoína en un 70.8%.

Fariña *et al.* (2005), ejecutaron un estudio titulado *Staphylococcus saprophyticus* como patógeno urinario, realizado de junio 2001 a junio 2003, en el Laboratorio “San Roque” Paraguay, teniendo como objetivo determinar la frecuencia con que se aíslan *Staphylococcus saprophyticus* y evaluar la sensibilidad de las cepas aisladas, la muestra estuvo conformada por 610 urocultivos positivos, de los cuales se aislaron *Escherichia coli* con un 73.8%, seguido *Staphylococcus saprophyticus* con un 8.2%, *Klebsiella pneumoniae* con un 7.9%, *Proteus mirabilis* 4.6%, *Enterococcus* sp con un 2.3%; los resultados demostraron que todas las cepas fueron sensibles a gentamicina.

Murillo (2006), en su investigación sobre el uso de antibióticos en infecciones de vías urinarias en una unidad de primer nivel de atención en salud Bogotá, Colombia, menciona que de 470 urocultivos, los uropatógenos aislados fueron: *Escherichia coli* 88.9 %, *Proteus* sp 5.1%, *Klebsiella* sp 3.7%, *Enterobacter* sp 1.3%, *Citrobacter* sp 1%. La resistencia de *Escherichia coli* a norfloxacino fue de 21.9% y a ciprofloxacino fue de 17.1%, ampicilina 62.2%, amoxicilina 61.1%, ampicilina sulbactam 12.5% y amoxicilina/ácido clavulánico 8.7%.

Govea (2007), en su estudio titulado identificación y comparación de microorganismos, susceptibilidad y resistencia a veintidós antibióticos en pacientes con infección urinaria en México, con el objetivo de identificar los gérmenes causantes de infecciones urinarias y determinar su perfil de resistencia y susceptibilidad, la muestra estuvo conformada por 38 urocultivos positivos, donde *Escherichia coli* se encontró con más frecuencia 71.05%, seguida de *Proteus* sp 13.15%, *Enterobacter cloacae* 7.89%, *Staphylococcus* sp 5.26%, y *Citrobacter* sp 2.63%; donde *Escherichia coli* mostró resistencia a sulfametoxazol 88.9% y trimetoprim 77.8%.

Varela (2007), llevó a cabo un estudio en el Hospital Universitario “San Ignacio”, Colombia, donde analizó en base a estudios internacionales los porcentajes de resistencia que han presentado los uropatógenos donde *Escherichia coli* 82% es la más frecuente seguido por *Klebsiella* sp 8%, *Proteus mirabilis* 3%, *Enterococcus fecalis* 5%, *Pseudomona aeruginosa* 1% y *Enterobacter* sp 2%; donde *Escherichia coli* presentó resistencia a amoxicilina 50%, ácido nalidíxico 57.7%, ceftazidima 49.2%, ampicilina 52.3% y sensible a ceftriaxona, imipenem, amikacina y gentamicina 100% cada una respectivamente.

Caicedo *et al.* (2008), realizaron un estudio para determinar la etiología y la resistencia a los fármacos empleados en infecciones de las vías urinarias en el Hospital Universitario “San José” en la ciudad de Colombia. El tipo de microorganismo más aislados fueron los gramnegativos 88.3%, en segundo los hongos 6.7% y en tercer lugar los grampositivos. Donde *Escherichia coli* fue la etiología más común 65.3%, seguida por *Klebsiella pneumoniae* 8.7%, *Cándida* sp 6.9%, *Pseudomona aeruginosa* 5%, *Staphylococos* coagulasa negativo 2.4% y *Proteus mirabilis* 2%.

González *et al.* (2008), efectuaron el estudio de infecciones del tracto urinario en el Hospital General “Cayetano Heredia” – Lima, entre enero – junio, donde analizaron 1249 urocultivos positivos, habiéndose aislado en pacientes no hospitalizados; y el germen frecuente fue *Escherichia coli* 76% seguido de *Klebsiella* sp 5% y *Citrobacter* sp (3%). En tanto que *Escherichia coli* fue sensible a amikacina 93.4%, nitrofurantoina 88.6%, ceftriaxona 78% y ciprofloxacino 44.5%.

Lujan *et al.* (2008), en el estudio titulado frecuencia y susceptibilidad antimicrobiana de patógenos aislados en infección del tracto urinario, realizado en una clínica local en la ciudad de Lima Perú, en la cual emplearon el método de Kirby - Bauer; las muestras evaluadas fueron 105 urocultivos positivos, los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli* 69.5%, *Streptococcus* sp 9.5%, *Proteus mirabilis* 6.7%, *Staphylococcus aureus* 4.8% y *Estafilococos* coagulasa negativos 4.8%. Presentó resistencia a ácido nalidixico 67.2%.

Martínez *et al.* (2008), en el estudio titulado *Staphylococcus saprophyticus* y su sensibilidad antimicrobiana; el estudio fue de tipo retrospectivo de los urocultivos comunitarios procesados en el Laboratorio de Microbiología en España, la muestra estuvo conformada por 35136 urocultivos, donde se encontró en mayor frecuencia en mujeres en un 83.9% entre las edades comprendidas entre 15 a 44 años; los resultados fueron sensibles a vancomicina, rifampicina, gentamicina y amoxicilina/ácido clavulánico, y presento un elevado porcentaje de resistencia a penicilina en un 55.6%, seguido de oxacilina en un 45%, seguido de eritromicina en un 37,7%.

Chambi (2009), al estudiar la resistencia de uropatógenos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido en pacientes que asisten al Hospital EsSalud de Juliaca - Perú, determinó 199 orinas de las cuales aisló a *Escherichia coli* en un 93.9%, seguido de *Klebsiella* sp 4.5% y *Proteus* sp 1.5%, de los cuales el 30.2% de cepas

fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido, la resistencia de *Escherichia coli* productor de esta enzima frente a ampicilina fue del 91.3%, piperacilina fue 100% y cefalotina fue 100%,

Tahmina & Shikha (2011), en su estudio titulado infecciones del tracto urinario causadas por *Staphylococcus saprophyticus* y su patrón de sensibilidad a los antimicrobianos en mujeres adultas en el departamento de pacientes externos de Sir Salimullah, en Banglades; entre los aislamientos *Escherichia coli* fue la más predominante 82.6%, seguido de *Staphylococcus saprophyticus* 7.01%. Todas las cepas de *Staphylococcus saprophyticus* fueron sensibles a imipenem en un 100%, sin embargo, la mayoría de la *Staphylococcus saprophyticus* son resistentes a la Penicilina en un 75.8% y ácido nalidíxico en un 65.5%.

Machado (2012), en su estudio titulado evaluación de sensibilidad antibiótica en urocultivos de pacientes en primer nivel de atención en salud de Pereira, Colombia, el estudio fue de tipo descriptivo observacional de corte transversal, donde realizó 5226 urocultivos, los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Escherichia coli* 67.2%, *Klebsiella* sp 19.2 %, *Enterococcus* sp 7.8% y otros 5.8%. *Escherichia coli* mostró sensibilidad alta para amoxicilina/clavulanico en un 100%.

Cuba (2013), en su estudio realizado en el Hospital III EsSalud Juliaca entre mayo a julio del 2012, se analizó 109 urocultivos positivos, los microorganismos más frecuentes fueron *Escherichia coli* en un 77.3%, para *Staphylococcus epidermidis* fue un 4.3%, para *Enterobacter cloacae* fue un 3.5%, para *Enterobacter aerogenes* fue 3.5%, para *Klebsiella pneumoniae* fue 1.4%, para *Staphylococcus xylosus* fue 1.4% y otros 5%; además *Escherichia coli* fue resistente a ampicilina en un 78.9%, cotrimoxazol 75.2%, tetraciclina 67.8% y ácido nalidixico 64.7%.

López (2014), llevó a cabo un estudio titulado patrón de resistencia bacteriana de los agentes etiológicos causantes de infecciones de vías urinarias altas en pacientes del servicio de medicina interna de la ciudad de Nicaragua, la muestra estuvo conformada por 305 orinas, donde prevaleció el sexo femenino entre las edades de 25 a 37 años, donde el germen aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* en un 73.4%, *Proteus mirabilis* 11.4%, *Klebsiella* sp 10.4%, seguido de *Pseudomona aeruginosa* 2.2%, *Streptococcus* sp 1.6%; donde *Escherichia coli* mostró resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol en un 34.8% y ciprofloxacina 33.9 %.

2.2. MARCO TEÓRICO

2.2.1. Infecciones del tracto urinario (ITU)

La infección del tracto urinario, es la invasión, colonización y multiplicación de gérmenes en el tracto urinario, es considerada generalmente como la existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas. Se clasifican según el nivel de compromiso clínico y anatómico en: asintomática (bacteriuria asintomática) y sintomática (cistitis y pielonefritis), siendo denominadas como altas y bajas (Sherris, 2010)

Bacteriuria asintomática

Es la "colonización de la orina por un mismo germen en un número significativo de colonias y en ausencia total de síntomas urinarios y generales. Esta infección es más frecuente en la mujer y su prevalencia aumenta con la edad alcanzando alrededor del 18% en las mayores de 75 años, algunos presentan bacteriuria asintomática con mayor frecuencia las mujeres gestantes 2 a 9.5%, pacientes portadores de sonda uretral (50% en los sondajes de corta duración), mujeres 17%, pacientes institucionalizados en centros socio sanitarios 15 a 50% (Carmona & Alonso, 2008).

Los hombres mayores de 50 años tienen mayor frecuencia de bacteriuria asintomática por las enfermedades prostáticas, el sondaje vesical origina un 5% de infecciones. Las bacterias aisladas en pacientes con bacteriuria asintomática son principalmente *Enterobacterias* procedentes del aparato digestivo, al igual que en la infección urinaria sintomática. (Carmona & Alonso, 2008)

Cistitis aguda

Es la inflamación aguda o crónica de la vejiga urinaria, etimológicamente como todos los términos médicos acabados en "itis", hace referencia a la inflamación de un órgano, en este caso la vejiga también llamada infección de las vías urinarias bajas. Es la inflamación de la vejiga debido a la infección la cual causa sensación de ardor al orinar. Esta patología se caracteriza por aparición abrupta de síntomas generalmente menores a 3 días, la presencia de disuria, polaquiuria y micción urgente acompañada algunas veces de dolor supra púbico, orina mal oliente sin fiebre y en ocasiones hematuria, la causa más frecuente de cistitis es la infección por bacterias gramnegativos, destacando entre todas *Escherichia coli* (Sherris, 2010)

La mayoría de las veces, el cuerpo puede deshacerse de estas bacterias cuando usted orina. Las bacterias pueden adherirse a la pared de la uretra o la vejiga o multiplicarse tan rápido que algunas de ellas permanecen en la vejiga. Las mujeres tienden a contraer infecciones con más frecuencia que los hombres. Esto es debido a que su uretra es más corta y está más cercana al ano. Las mujeres son más propensas a contraer una infección después de las relaciones sexuales o al usar un diafragma para el control de la natalidad. La menopausia aumenta el riesgo de una infección urinaria (Noya & Parada, 2012)

Pielonefritis

La Pielonefritis o infección urinaria alta es una inflamación del riñón que involucra el parénquima renal (las nefronas), la pelvis renal y los cálices renales. Normalmente, los microorganismos ascienden desde la vejiga hasta el parénquima, se asocia con fiebre, bacteriuria, piuria y dolor lumbar el cual puede ser bilateral, los pacientes recurrentes de pielonefritis tienen malestar general, dolor de cabeza, pérdida de apetito y dolor de espalda. Existe mayor prevalencia en mujeres que en hombres, también varían según la franja de edad: las mujeres jóvenes por su mayor actividad sexual, y los ancianos y niños, por sus cambios anatómicos y hormonales. (Carmona & Alonso, 2008)

2.2.2. Epidemiología de las infecciones del tracto urinario

Se estima que globalmente ocurren al menos 150 millones de casos de infecciones del tracto urinario por año, en Estados Unidos 7 millones de consultas son solicitadas cada año por infecciones del tracto urinario, en el Perú se desconocen cifras exactas de su incidencia pero es muy probable que sean similares a las de Estados Unidos. Las mujeres jóvenes son comúnmente afectadas, de los 18 a los 40 años, el factor de riesgo más importante es el haber tenido relaciones sexuales recientes, otros factores de riesgo son el uso de espermicidas o de diafragma, en el niño y en el adulto joven tanto la bacteriuria como la infección sintomática son muy raras (Ochoa *et al.*, 2005)

La incidencia estimada de las infecciones urinarias en los hombres jóvenes con respecto a las mujeres de la misma edad es significativamente inferior, las infecciones urinarias son más frecuentes en la población infantil (sobre todo en menores de dos años) y en los mayores de 65 años. La incidencia entre la población infantil se debe a malformaciones o problemas funcionales que favorecen las infecciones. En cuanto a la incidencia en el grupo de edad más avanzada el factor más importante es la obstrucción urinaria

producida por el crecimiento prostático (tanto de origen benigno como maligno) (Echevarría, 2006).

Factores predisponentes de infección del tracto urinario

Los factores de riesgo asociados a la infección del tracto urinario en mujeres varían en función de la edad y de su estado hormonal, si es o no menopáusica. En mujeres premenopáusicas el mayor factor de riesgo es el coito, mientras que en mujeres menopáusicas es la falta de estrógenos que predispone a las infecciones urinarias recurrentes y en ancianas ingresadas en instituciones sanitarias son el sondaje vesical y el estado funcional de su aparato urinario (Casellas, 2008).

Las relaciones sexuales frecuentes, infecciones del tracto urinario previa, uso de espermicidas, ausencia de micción después de las relaciones sexuales, exposición reciente a antibióticos, la edad y el sexo: durante el primer año de vida los hombres y mujeres tienen un riesgo similar de desarrollar la infección, la incidencia incrementa 40 veces en las mujeres entre los 16 y 34 años. En varones menores de 50 años la Infección del tracto urinario es rara, aun que puede ocurrir asociada al coito anal, infección por HIV o sobretodo en homosexuales (Carmona & Alonso, 2008)

Etiología de las infecciones del tracto urinario

Como la vía ascendente es la vía común de infección del aparato urinario, el germen causal que se encuentra con más frecuencia es *Escherichia coli*, provoca el 80 % de las infecciones urinarias en general, tanto en ambiente ambulatorio (80 a 90%) como hospitalario (50%). El resto de las infecciones son producidas por las siguientes Enterobacterias: *Proteus mirabilis* 4%, *Klebsiella* sp 4%, *Streptococcus saprophyticus* 2% (especialmente en mujeres con actividad sexual). En las infecciones hospitalarias se pesquisan *Enterobacter* 3%, *Pseudomona aeruginosa* 1%, *Serratia marcescens*, *Providencia* 1%, *Morganella* sp 1% y gérmenes grampositivos; *Enterococcus* sp 3%, *Streptococcus* y *Staphylococcus* sp 1% y menos frecuente hongos como *Cándida* sp (Sherris, 2010).

Mecanismos de defensa del huésped.

Nuestro organismo, en condiciones de normalidad, presenta una serie de funciones y elementos que le permiten evitar la infección urinaria. En determinadas ocasiones éstos son deficitarios y es cuando se desarrolla las infecciones urinarias, según Rondón *et al.*,

2011; estos elementos son: Integridad anatómica y funcional de las vías urinarias: Existen circunstancias anatómicas normales que favorecen la infección urinaria, como es la longitud uretral (más larga en los hombres que en las mujeres). Diuresis con vaciado completo: Mecanismo de defensa, por su efecto de lavado y arrastre. Se consigue con una ingesta diaria elevada de líquidos. Cualidades de la orina (pH, osmolaridad, urea): La orina posee actividad antibacteriana debida a su alta concentración de ácidos grasos y urea y a su pH bajo; con la edad disminuye la acidez de la orina y se favorece su colonización. Mecanismos locales de defensa del uroepitelio:

Microorganismos bacterianos gramnegativos causantes de infecciones del tracto urinario (ITU)

a) *Escherichia coli*

Es una bacteria gramnegativo, anaerobia facultativa comensal más abundante de la flora intestinal del hombre y animales; así mismo es uno de los organismos patógenos más relevantes en el hombre, tanto en la producción de infecciones gastrointestinales como de otros sistemas (urinario, sanguíneo, nervioso). Son móviles (la mayoría) o inmóviles, la mayor parte de ellas fermentan la lactosa y son capaces de producir indol a partir de triptófano. La bacteria *Escherichia coli* es la causa más frecuente de infección urinaria y en menor medida de otras infecciones como meningitis en el neonato o infecciones respiratorias (Blanco *et al.*, 2002)

Factores de virulencia de *Escherichia coli* implicados en la infección urinaria

Escherichia coli uropatógena (UPEC) tiene alta capacidad de motilidad ascendente, el cual facilita la colonización de la vejiga, uréteres y riñones (Rojas *et al.*, 2006). *Escherichia coli* mediante sus adhesinas fimbriales se ligan típicamente a los receptores de las células periuretales y uroepiteliales constituyendo el principal factor de colonización inicial de la mucosa vesical, estas fimbrias o pilis son estructuras proteínicas en forma de bastones de 2 a 7 nm (Mandel *et al.*, 2004).

Las fimbrias P que se unen a los receptores de glucolípidos en la superficie de las células huésped, luego se encapsulan, producen toxinas citolíticas, hemolisina y de tener múltiples sistemas de adquisición de hierro. Luego la bacteria sale de su nicho intracelular y se adhieren a otras células del huésped logrando así un ciclo infeccioso,

durante este proceso las células infectadas de la vejiga son arrojadas a la orina mientras que los neutrófilos son atraídos al sitio de la infección (Rosen *et al.*, 2007).

***Escherichia coli* resistente a los antimicrobianos.**

Esta bacteria tiene la capacidad de intercambiar material genético por medio de elementos genéticos móviles, tales como plásmidos y bacteriófagos, como respuesta de adaptación a entornos nuevos y adversos. Los mecanismos de resistencia antibiótica de *Escherichia coli* son múltiples, estos mecanismos se adquieren mediante mutaciones puntuales a nivel cromosómico o transferencia horizontal de material genético entre especies relacionadas o diferentes, facilitada por algunos elementos móviles tales como los integrones. Esta transferencia horizontal permite que los mecanismos se trasladen entre diferentes enteropatógenos y que se diseminen rápidamente a nivel mundial (Tafur *et al.*, 2008).

Para cada familia de antibióticos existe más de un mecanismo de resistencia antibiótica descrito, como en el caso de las quinolonas que presentan mutaciones cromosómicas, proteínas que impiden la unión del antibiótico y las recientemente descritas bombas de eflujo específicas; en general la resistencia de *Escherichia coli* se debe a que este microorganismo presenta mecanismos distintos de resistencia a los antimicrobianos al igual que las demás enterobacterias: Según (Katzung *et al.*, 2014) estos son:

1). Inactivación del antibiótico por enzimas: Esto consiste en que la bacteria produce enzimas que inactivan al antibiótico; las más importantes son las betalactamasas y muchas bacterias son capaces de producirlas, son de origen plasmídico o por transpones, constitutivas y periplásmicas. También existen enzimas modificantes de aminoglucósidos, el cloranfenicol, las tetraciclinas y los macrólidos pueden ser inactivados por estas enzimas (Crespo, 2002).

2). Modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana: Las bacterias producen mutaciones en las porinas de la pared que impiden la entrada de ciertos antibióticos betalactámicos o alteran los sistemas de transporte aminoglucósidos, en otras ocasiones pueden provocar la salida del antibiótico por un mecanismo de expulsión activa, impidiendo que se acumule en cantidad suficiente para que actúe eficazmente.

3). Alteración por parte de la bacteria de su punto diana, impidiendo o dificultando la acción del antibiótico. Aquí podemos contemplar las alteraciones a nivel del ADN girasa (resistencia de quinolonas), del ARNr 23S (macrólidos) y de las enzimas PBPs (proteínas de unión de penicilina) necesarias para la formación de la pared celular (resistencia a betalactámicos). Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos de diversas especies bacterianas, todo lo cual complica sobremanera el estudio de las resistencias de las bacterias a los distintos antimicrobianos (Murray *et al.*, 2006).

b) *Proteus* sp.

Es un bacilo gramnegativo flagelado, posee motilidad y actividad ureasa. Es una bacteria que se encuentra normalmente en el tracto gastrointestinal, en el agua y en el suelo, además está rodeada de flagelos en todo su cuerpo (peritrica) por lo que es extremadamente móvil y por lo tanto capaz de diseminarse rápidamente por todo el árbol urinario. La formación de piedras es causada por la expresión de grandes cantidades de ureasa, que escinde la urea en dióxido de carbono y amonio. (Murray *et al.*, 2006).

Posee fimbrias de adherencia, en las infecciones urinarias tiene, la tendencia a adherirse mejor a las células renales. También otros factores de virulencia son la hemolisina, además el antígeno flagelar H contribuye a la capacidad invasora de las vías urinarias, la hemolisina A ha sido postulada como el factor citotóxico que facilita la invasión renal de *Proteus mirabilis* (Jawetz *et al.*, 2002).

Mecanismo de resistencia de *Proteus* sp

Los mecanismos principales de resistencia a las quinolonas son por mutaciones que resultan en la alteración de las proteínas diana, la ADN girasa (codificada por *gyrA* y *gyrB*) y la topoisomerasa IV (codificada por *parC* y *parE*) y la disminución de la acumulación intracelular de los fármacos debido a flujo de salida de medicamento o cambios en proteínas de membrana externa. Estas mutaciones se producen generalmente en zonas altamente conservadas de los genes designados la quinolona de resistencia de determinación de regiones (Ovalle, 2010).

La producción de AmpC betalactamasas plasmídico es un mecanismo de resistencia frente a cefalosporinas de espectro extendido emergente en esta bacteria por lo que se consideró de gran interés estudiar su prevalencia. Estas betalactamasas son inducibles, normalmente están reprimidas, cuando se encuentran con el antibiótico betalactámico, se desreprimen y se inducen, es decir, al colocar el antibiótico betalactámico sobre una bacteria que aparece como sensible, a las 48 horas es resistente. (Cercenado, 2011).

Las betalactamasas plasmidicas son transferibles, si se encuentran codificadas en plásmidos conjugativos posibilitan la diseminación de este mecanismo de resistencia no solo entre distintas cepas de la misma especie, sino también entre diferentes especies bacterianas. En la actualidad el tratamiento de elección de las infecciones graves por bacterias gramnegativas productoras de BLEE, son los Carbapenemicos que son altamente estables a la hidrólisis por betalactamasas y que parecen ser los únicos capaces de mantener la actividad bactericida. La resistencia a los betalactámico puede ocurrir por impermeabilidad, alteración de las proteínas de unión a la penicilina y producción de betalactamasas, siendo este último mecanismo es de mayor importancia clínica, como ya se mencionó en los párrafos anteriores (Crespo, 2002).

c) *Klebsiella* sp.

Son bacilos rectos gramnegativos, se disponen individualmente, en parejas o en cadenas cortas, son inmóviles y la mayor parte capsuladas. En los cultivos en medios sólidos, las cepas que producen cápsula permiten observar colonias mucosas de una consistencia viscosa. Estructuralmente al ser gramnegativas, presentan el citoplasma envuelto por una membrana citoplasmática o interna, el peptidoglucano, el espacio periplásmico y una membrana externa (Murray *et al.*, 2006).

Tiene un actividad fermentadora de los azucres con producción de gas. Su capacidad invasora proviene de la expresión de adhesinas o fimbrias son estructuras proteicas filamentosas, su función principal es la adhesión a superficies capaces de reconocer las células uroepiteliales. Producen ureasa y sintetiza exopolisacaridos capsulares que impiden la acción de los anticuerpos, las células fagocitarias y los antibióticos. Fermentan la lactosa, la mayoría produce colonias sumamente mucoides en placas debido a la producción de una cápsula de polisacárido abundante. Son indol negativas y pueden crecer en citrato y utilizar citrato como única fuente de carbono, los miembros de este género que se aíslan con mayor frecuencia son *Klebsiella pneumoniae* y

Klebsiella oxytoca, las cuales pueden producir una neumonía lobular primaria adquirida en la comunidad e infecciones del tracto urinario (Sherris, 2010).

Mecanismo de patogenicidad de *Klebsiella* sp.

Con excepción de la endotoxina, adicionalmente, algunas cepas poseen fimbrias (pilis) para adherirse a las células uroepiteliales para colonizar el tracto urinario, *Klebsiella* forma parte de la flora habitual intestinal y de la cavidad oral. Es capaz de causar infección del tracto urinario y neumonía en personas por lo demás sanas, aunque casi todas las infecciones por este microorganismo se adquieren en el hospital u ocurren en pacientes debilitados por enfermedades subyacentes, es más común en aquellos que tienen predisposición a las infecciones como los ancianos, las personas con enfermedades respiratorias crónicas, diabéticos y alcohólicos. (Koneman *et al.*, 2008).

Mecanismo de resistencia de *Klebsiella* sp.

El género *Klebsiella* es característicamente resistente a múltiples antibióticos, además de la resistencia natural de este microorganismo a la ampicilina y a la carbenicilina, la adquisición creciente de plásmidos R, lo está dotando de una resistencia farmacológica creciente a las cefalosporinas y a los aminoglucósidos. Además, están aumentando las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (Koneman *et al.*, 2008). La resistencia de *Klebsiella* al igual que las enterobacterias, produce enzimas que inactivan al antibiótico; las más importantes son las betalactamasas y muchas bacterias son capaces de producirlas. En las gramnegativas de origen plasmídico o por transposones, constitutivas y periplásmicas. También hay enzimas modificantes de aminoglucósidos que pueden ser inactivados por enzimas (Sherris, 2010).

Modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana: Las bacterias producen mutaciones en las porinas de la pared que impiden la entrada de ciertos antibióticos betalactámicos, esto es debido a la delección del gen que codifica la proteína de membrana externa (OmpK36), en otras ocasiones alteran los sistemas de transporte. En otras ocasiones pueden provocar la salida del antibiótico por un mecanismo de expulsión activa, impidiendo que se acumule en cantidad suficiente para que actúe eficazmente (Jawetz *et al.*, 2002).

Alteración por parte de la bacteria de su punto diana, impidiendo o dificultando la acción del antibiótico. Aquí podemos contemplar las alteraciones a nivel del ADN girasa (resistencia de quinolonas), del ARNr 23S (macrólidos) de las enzimas PBPs

(proteínas fijadoras de penicilina) necesarias para la formación de la pared celular (resistencia a betalactámicos) (Sherris, 2010).

d) *Enterobacter* sp.

Es un microorganismo gramnegativo, posee capsula pequeña, móvil no esporulada produce capsula que origina colonias mucoides y con un patrón fermentativo sobre carbohidratos muy activos, puede vivir libremente y encontrarse también en el tracto gastrointestinal del hombre causando infecciones de las vías urinarias, septicemia, infecciones de las vías respiratorias, y han sido asociados con infecciones de quemaduras, que suelen colonizar a los pacientes hospitalizados, en particular a los tratados con antimicrobianos. Pertenecen a la familia de las enterobacteriaceae, muchas de estas bacterias son patógenas y causa infección oportunista.

Infección del tracto urinario por *Enterobacter*

Se le encuentra en infecciones del aparato urinario, causando cistitis y pielonefritis, por su producción de ureasa hidrolizan con rapidez la urea con liberación de amonio, la orina se vuelve alcalina, promueve la formación de cálculos (Rondón *et al.*, 2011)

Resistencia de *Enterobacter* a los antimicrobianos

Estas especies bacterianas son capaces de adquirir numerosos elementos genéticos móviles que contribuyen fuertemente a la resistencia a los antimicrobianos, sobre la transmisión horizontal de los elementos móviles que contienen genes de resistencia a antibióticos, por ejemplo, la eficacia del intercambio de genes de resistencia a otras especies de enterobacteriaceae como *Klebsiella pneumoniae* a *Enterobacter* sp. *Enterobacter* sp es una bacteria versátil capaz de responder con rapidez al tratamiento antibiótico en el paciente colonizado debido a la producción de betalactamasas cromosómica (Sherris, 2010)

La resistencia a las quinolonas se debe a la alteración a nivel de la girasa del DNA, en cuanto a la resistencia a otros antimicrobianos como los betalactámicos, tetraciclinas y cloranfenicol, se debe a la disminución de la permeabilidad de la membrana celular por reducción en las porinas de dicha membrana, lo que trae por consecuencia una baja penetración intracelular del antibiótico y un aumento de la concentración mínima inhibitoria. En general la resistencia a los aminoglucósidos son por tres mecanismos: Disminución intracelular del antimicrobiano, alteración de la diana y la inactivación del antimicrobiano por parte de las enzimas, *Enterobacter* sp son productores de AmpC

betalactamasas, las cuales son enzimas cefalosporinasas capaces de hidrolizar todos los betalactámicos de amplio espectro y son transferidos por plásmidos (Hanson, 2003).

En cuanto resistencia al ácido nalidixico se debe a que *Enterobacter* sp se debe a la alteración a nivel de la girasa del DNA, en cuanto a la resistencia a otros antimicrobianos como los betalactámicos, tetraciclinas y cloranfenicol, se debe a la disminución de la permeabilidad de la membrana celular por reducción en las porinas de dicha membrana, lo que trae por consecuencia una baja penetración intracelular del antibiótico (Crespo, 2002)

Además la resistencia a los antimicrobianos se debe a tres mecanismos al igual en todas las bacterias: Entre ellos se menciona la alteración de las enzimas diana, alteración de la membrana externa y producción de enzimas inactivantes. Las proteínas de unión a la penicilina (PBP) son necesaria para que la bacteria forme su pared celular y los antibióticos betalactámicos se fijan en estas enzimas impidiéndolo la unión, si la bacteria modifica sus proteínas de unión a penicilina de modo que no se fijan los antimicrobianos se hará resistente (Katzung *et al.*, 2014).

e) *Citrobacter* sp.

Son, aerobios que se encuentran frecuentemente en el agua, en la comida, vegetación y como flora del tracto intestinal de muchos animales además del hombre. Se trata de microorganismos ubicuos que son causa frecuente de infecciones importantes, especialmente en inmunodeprimidos, en los seres humanos producen, por ejemplo infección urinaria, (Koneman *et al.*, 2008).

Los miembros del género *Citrobacter* se denominan así por su capacidad para usar citrato como su única fuente de carbono. Se diferencian por su capacidad para convertir el triptófano en indol, fermentar la lactosa y utilizar malonato. Producen infecciones urinarias, infecciones del tracto respiratorio e infecciones de heridas principalmente en adultos mayores de 65 años, el tracto urinario es el lugar de origen más frecuente de los cultivos de *Citrobacter*, a menudo asociado a un catéter insertado. La infecciones producidas por este género se debe a que al limpiarse de atrás hacia adelante o el acto sexual normal pueden ser causa de infecciones por esta bacteria (Jawetz *et al.*, 2002).

Sólo afectan a los pacientes con un sistema inmunológico débil, lo que significa que necesitan una "oportunidad" para infectar a la persona. Por lo tanto, en pacientes con un sistema inmunitario debilitado, lo que significa que por lo general no causa enfermedad

en huéspedes humanos sanos se sabe que las especies de *Citrobacter* para causar una amplia variedad de infecciones nosocomiales. Posee adhesinas al igual que las demás enterobacterias (Sherris, 2010).

Resistencia de *Citrobacter* a los antimicrobianos

La resistencia de *Citrobacter* a las quinolonas de primera generación (ácido nalidixico) se asocia a la alteración de la subunidad A de la ADN girasa, otro mecanismo de resistencia a las quinolonas es la alteración de la permeabilidad de la membrana externa (porinas) es otro posible mecanismo de resistencia a quinolonas (Tafur *et al.*, 2008). En cuanto a la resistencia a los betalactámicos *Citrobacter* contiene en su cromosoma un gen que codifica para cefalosporinasas, esta enzima hidroliza el anillo betalactámico de las cefalosporinas, además las cepas de *Citrobacter* tienen genes AmpC inducibles que codifican la resistencia a la ampicilina y cefalosporinas de primera generación (García & Rodríguez, 2010)

Los mecanismos de resistencia de las bacterias pueden realizarse mediante la inactivación del antimicrobiano por enzimas, en los grampositivos suelen ser plasmídicas inducibles y extracelulares y en los gramnegativos de origen plasmídicas o por transposones, también hay modificantes donde el cloranfenicol, las tetraciclinas y los macrólidos también pueden ser inactivados por enzimas, las modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antimicrobiano al punto diana, produciendo mutaciones en las porinas de la pared e impedir la entrada de ciertos antimicrobianos o alteran los sistemas de transporte, originando su salida por un mecanismo de expulsión activa impidiendo que se acumule para que actúe eficazmente, asimismo alterando la ADN girasa (resistencia a quinolonas), una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antimicrobianos (Pérez, 1998)

Microorganismos bacterianos grampositivos causantes de infecciones del tracto urinario (ITU)

a). *Enterococcus* sp.

Son cocos grampositivos esféricas u ovoides que aparecen en par o en cadenas cortas en medio líquido; son no capsulados, no forman endosporas; son anaerobios facultativos; poseen requerimientos nutricionales complejos; son catalasa negativa. Se encuentran en la flora normal del tracto gastrointestinal, tracto genitourinario vías respiratorias superiores, cavidad oral, piel, vagina y uretra femenina. Se hallan en las superficies del

entorno ambiental, en el agua, en la vegetación, resultado de la contaminación por excrementos de animales y en aguas albañales no tratados (Acosta, 2005)

Este género posee 2 especies de importancia clínica *Enterococcus faecalis*, y *Enterococcus faecium*. Tienen altos niveles de resistencia antibiótica, algunos *Enterococcus* son intrínsecamente resistentes a los betalactámicos (algunas penicilinas y todas las cefalosporinas) y también a muchos aminoglucósidos, *Enterococcus* causa importantes infecciones clínicas, incluyendo infección urinaria, bacteriemia, endocarditis, diverticulitis y meningitis (García & Rodríguez, 2010).

Son capaces de producir infecciones en pacientes ambulatorios u hospitalizados, aunque no se ha descrito un factor de virulencia clásico, la resistencia de los enterococos a múltiples agentes antimicrobianos le permite sobrevivir y proliferar en pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano. Esto da cuenta de la habilidad de los enterococos para sobreinfectar pacientes que están recibiendo antimicrobianos de amplio espectro. Los enterococos pueden adherirse a las válvulas cardíacas y a las células epiteliales renales, propiedades que sin duda contribuyen a su habilidad para causar endocarditis e infecciones del tracto urinario (Acosta, 2005).

Patogénesis de *Enterococcus* sp en la infección del tracto urinario

Se ha demostrado que *Enterococcus faecalis* forma biopelículas y posee proteínas superficiales que se adhieren al epitelio urinario, además *Enterococcus* tienen poco potencial patogénico en el huésped normal; sin embargo, en el anciano y en el paciente inmunocomprometido, estos microorganismos constituyen patógenos oportunistas. Las infecciones ocurren cuando las defensas del huésped descienden por una enfermedad y por el uso de dispositivos invasivos. Dentro de los factores de virulencia encontrados en este género se encuentran la presencia de hemolisinas, las sustancias de agregación, bacteriocinas, proteasas y aglutininas. Además, los carbohidratos de la pared celular o los sitios de unión de la fibronectina, que favorecen la adherencia a los tejidos del huésped, pueden incrementar la patogenicidad (Pérez *et al.*, 2010).

Resistencia de *Enterococcus* sp a los antimicrobianos

Los enterococos poseen una variedad de mecanismos adquiridos de resistencia, la mayoría de los cuales están mediados por genes codificados en plásmidos o transposones, es muy importante la resistencia de alto nivel adquirida a los aminoglucósidos. La resistencia a los betalactámicos puede ocurrir mediante dos

mecanismos: producción de betalactamasas y presencia en la pared celular de una proteína de unión a penicilina (PBP) de baja afinidad (PBP5) (Acosta, 2005)

Su relativa resistencia inherente a la mayoría de los betalactámicos (en especial las cefalosporinas) y su alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos pueden considerarse como un tipo de factor de virulencia en el ambiente hospitalario donde están sustancian se emplean de manera general. Los enterococos tienen medios particulares eficientes para adquirir genes de resistencia por plásmidos y transposones provenientes de sí mismos o de otras especies (Sherris, 2010).

El mayor problema es el de la resistencia de los enterococos a vancomicina debido a un grupo de genes que codifican un precursor alternativo de la pared celular, al cual es incapaz de unirse o se une con baja afinidad la vancomicina, *Enterococcus* posee fenotipos de resistencia a los glucopeptidos producidos por diferentes determinantes genéticos de resistencia, denominados VanA, VanB, VanC, VanD, VanE y VanG. El fenotipo VanA de resistencia a glucopeptidos se caracteriza por presentar resistencia inducible de alto nivel tanto a la vancomicina como a la teicoplanina (Cercenado, 2011).

La resistente a la penicilina podría obedecer a una baja afinidad de las proteínas fijadoras de penicilinas tipo 5 por estos antimicrobianos. Esta resistencia intrínseca difiere según los diferentes betalactámicos, ya que las penicilinas generalmente tienen la mayor actividad frente a los enterococos. Pero también a mutaciones en el gen PBP que implican una todavía menor afinidad por las penicilinas. En cuanto a la resistencia a la eritromicina se debe a los determinantes que codifican estas resistencias están localizadas en plásmidos y transposones y se diseminan entre las distintas cepas. La resistencia a eritromicina obedece, principalmente, a la presencia del gen *erm* (B), por lo que se relaciona con la metilación del ARNr 23S debido a la acción de las metilasas Erm (B) (Quiñones *et al.*, 2011).

b). *Staphylococcus saprophyticus*

Son cocos grampositivos, coagulasa negativa, anaerobio facultativo, no formador de cápsula, no formador de spora e inmóvil. Posee la enzima ureasa y es capaz de adherirse a las células epiteliales del tracto urogenital, su hábitat normal es la piel y en las mujeres forma parte de la flora vaginal. Es causa frecuente de infecciones del tracto urinario en mujeres jóvenes de 17 a 27 años y causa uretritis en varones. Durante el coito puede haber un arrastre de bacterias de la vagina al tejido urinario; por lo que

después del coito es muy recomendable orinar. Este microorganismo causa infecciones urinarias en mujeres jóvenes sanas sexualmente activas (Koneman *et al.*, 2008).

Factores de virulencia *Staphylococcus saprophyticus* en infecciones urinarias

Staphylococcus saprophyticus es un importante agente causal de infecciones agudas del tracto urinario en mujeres ambulatorias en edad sexual activa y está considerado como el segundo agente más frecuente de cistitis después de *Escherichia coli* en esta población. En los últimos años se han estudiado varios posibles factores de virulencia de *Staphylococcus saprophyticus* en estudios *in vitro* sobre la adherencia de esta especie a varios tipos de células, mostraron que se adhieren a las células periuretrales, uretrales y uroepiteliales más que otros estafilococos y no se adhiere a otros tipos de células como las de mucosa bucal y las de la piel (Fariña *et al.*, 2005)

Se ha identificado una proteína fibrilar de 95 kDa asociada con la superficie de *Staphylococcus saprophyticus*, esta proteína participa en la interacción inicial y a la adherencia a las células uroepiteliales. También posee un hemaglutinina de 160 kDa sobre la superficie de *Staphylococcus saprophyticus*, esta proteína se une a la superficie de los eritrocitos. En el hombre, el *Staphylococcus saprophyticus* está poco implicado en la patología urinaria, afectando sobre todo a personas de edad madura, con antecedentes de uropatías obstructivas o no, o portadoras de cateterismo de las vías urinarias (Koneman *et al.*, 2008).

El predominio de la especie *saprophyticus* nos confirma el carácter patógeno en vías urinarias, en especial en el grupo de mujeres jóvenes activamente sexuales descartando la contaminación secundaria como causa de su presencia. El *Staphylococcus saprophyticus* se encuentra dentro de los estafilococos coagulasa negativo, se adhiere significativamente mejor a las células uroepiteliales que el *Staphylococcus aureus* y el *Staphylococcus epidermidis* y no se adhiere a otros tipos (Martínez *et al.*, 2008).

***Staphylococcus saprophyticus* resistencia a los antimicrobianos**

Es resistente a la novobiocina, se encuentra ampliamente distribuido siendo causante de hasta el 20% de las infecciones urinarias extrahospitalarias en mujeres jóvenes, causan afecciones del tracto urinario bajo sin alteraciones estructurales. No presenta problemas de resistencia antibiótica (Seija, 2008).

Los betalactámicos parecen tener una buena actividad sobre *Staphylococcus saprophyticus*, en efecto pocas cepas producen una betalactamasa y la resistencia a la meticilina está limitada a algunos casos esporádicos. La resistencia a las sulfamidas y a los furanos es igualmente muy débil. *Staphylococcus saprophyticus* es la única especie de estafilococos coagulasa negativo que resiste al mismo tiempo resistencia a la novobiocina y a la fosfomicina. Se trata de una resistencia natural, existen muy pocos estudios que aborden la actividad de las quinolonas sobre esta especie, sin embargo, un estudio personal sugiere una buena actividad de la pefloxacina, de la ofloxacina, de la ciprofloxacina y de la esparfloxacina, en ausencia de cualquier otro tratamiento (Hirzel, 2004)

Los principales mecanismos encontrados en bacterias grampositivos son los mecanismos de inactivación enzimática la cual les confieren resistencia a los aminoglucósidos, las penicilinas y el cloranfenicol, mediante la producción de betalactamasas que les da resistencia a los macrólidos, clindamicina, tetraciclina y meticilina por medio de alteraciones del sitio blanco del antimicrobiano (Crespo, 2002)

Antimicrobianos

Toda sustancia producida o sintetizada por microorganismos (bacterias u hongos) que suprimen el crecimiento de otros microorganismos o los destruyen. Actualmente el término también se aplica a todas las moléculas sintéticas que poseen esta misma actividad (Sherris, 2010).

Bacteriostático: Son sustancias antibióticas que tienen la propiedad de inhibir la multiplicación de bacterias, hongos o virus respectivamente, proceso que se considera reversible al eliminarse la droga que actúa sobre el microorganismo (Koneman *et al.*, 2008).

Bactericida: Son sustancias antibióticas que tienen la propiedad de destruir, lisar o matar a las bacterias, hongos o virus respectivamente, es irreversible.

Mecanismos de acción de los antimicrobianos

La mayoría de los antimicrobianos actúan sobre sistemas enzimáticos que rigen importantes funciones vitales de las bacterias, los principales mecanismos de acción de los antimicrobianos según Anguiano (2010) son:

- 1) Inhibición de la síntesis de la pared celular: el componente esencial de la pared de las bacterias es el peptidoglucano, cuya síntesis es impedida por el

antimicrobiano por inhibición de los sistemas enzimáticos correspondientes; el antimicrobiano se fija en la pared celular y cuando se produce la división de la bacteria aparecen defectos en dicha pared, el microorganismos se hace osmóticamente sensible, penetra liquido en su interior, estalla y se lisa. Las penicilinas, cefalosporinas, bacitracina, cicloserina y vancomicina actúan así.

- 2) Lesión de la membrana celular: en la membrana existen sistema enzimático vital y además ella rige la entrada y salida de elementos nutritivos de manera que el antimicrobiano provoca el escape de proteínas y nucleótidos, lo que induce daño o muerte celular. La polimixina B, colistina, nistatina y anfotericina B actúan de este modo.
- 3) Inhibición de la síntesis proteica: existen antimicrobianos cloranfenicol tetraciclinas, aminoglucósidos, rifampicina, y lincomisina que bloquean los pasos necesarios para dicha síntesis, actúan sobre los ribosomas y en esta forma la vida de la bacteria queda afectada.
- 4) Inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos: el ácido nalidíxico actúa inhibiendo la síntesis de los ácidos nucleicos especialmente el DNA, esencial para la vida celular.

Sin embargo la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno evolutivo natural que se puede verse acelerado por diversas causas, entre ellas las más importantes es el consumo excesivo e inadecuado de antimicrobianos ya que favorecen la selección y difusión de cepas resistentes que provocan un aumento de fracasos terapéuticos (Martin, 2006).

Actividad de los antimicrobianos frente a microorganismos gramnegativos

El ácido nalidíxico

Es un antimicrobiano del grupo de las quinolonas de primera generación activa en contra de gramnegativos. A concentraciones menores actúa como bacteriostático, es decir, inhibe el crecimiento y reproducción bacteriana, sin matar el organismo. A concentraciones más elevadas actúa como bactericida, es decir mata la bacteria en vez de simplemente inhibir su reproducción (Koneman *et al.*, 2008)

Mecanismo de acción: Bloquea la replicación del ADN bacteriano, por medio de la inhibición de la subunidad A de la enzima girasa del ADN induciendo la formación de un complejo enzimático ineficaz. Sus acciones también pueden causar que el

empaquetamiento ultratorcional del ADN se vea relajado, causando inestabilidad en las moléculas genéticas.

Mecanismos de resistencia a las quinolonas

La resistencia puede ocurrir por distintos mecanismos: Alteración en el sitio blanco: mutaciones en la subunidades A y B de la ADN girasa, así como en las subunidades E y C de la topoisomerasa IV. Exclusión del antibiótico del sitio blanco: en ausencia de mecanismos de destrucción, modificación o secuestro del antibiótico, la concentración intracelular del antibiótico puede ser reducida disminuyendo la penetración del antibiótico dentro de la célula o aumentando la salida de este fuera de la célula (Murray *et al.*, 2006).

Nitrofurantoína

Es un nitrofurano antibacteriano que se utiliza específicamente para el tratamiento de las infecciones urinarias producidas por gérmenes gramnegativos y por algunos grampositivos. Tiene una alta actividad contra *Escherichia coli*

Mecanismo de acción: Inhibe la acetil-coenzima A bacteriana, interfiriendo con el metabolismo de los carbohidratos e impidiendo la formación de la pared celular. La actividad antibacteriana de la nitrofurantoína depende de la acidez de la orina. En general, es bacteriostática, pero a altas concentraciones puede ser bactericida frente a determinados microorganismos. Son sensibles a la nitrofurantoína, los *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus fecalis*, *Citrobacter* (Anguiano, 2010).

Mecanismos de Resistencia a los Nitrofuranos

La resistencia es rara y se genera con lentitud. Al igual que otro antibacterianos que atacan el DNA, la resistencia suele inducirse por vía cromosómica y se manifiesta por la ausencia de las enzimas y el aumento de la permeabilidad.

Ceftazidima

Es un antimicrobiano del grupo de las cefalosporinas de tercera generación, es un antimicrobiano de amplio espectro indicado en el tratamiento de un extenso conjunto de infecciones. Tiene actividad contra un amplio número de bacterias gramnegativas, incluyendo cepas productoras de penicilinas de *Neisseria gonorrhoeae* y un gran número de *Enterobacteriáceas* (*Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia* (Anguiano, 2010)

Mecanismo de acción: se unen a las proteínas de unión a la penicilina (PBP) sobre las bacterias que son específicas receptores del fármaco, inhibición de la síntesis de la pared celular, al impedir la transpeptidación de los peptidoglucanos. Activación de las enzimas autolíticas en la pared celular que pueden provocar lesiones mortales para la bacteria (Jawetz *et al.*, 2002).

Mecanismos de resistencia a las cefalosporinas

Escasa permeabilidad de la bacteria por el fármaco. Falta de una PBP para un fármaco específico. Degradación del fármaco por las betalactamasas (Jawetz *et al.*, 2002).

Amikacina

Es un aminoglucosido derivado semisintético de la kanamicina, es relativamente resistente a varias de las enzimas que inactivan a la gentamicina y a la tobramicina y por tanto se puede emplear contra algunos microorganismos resistentes a estos últimos fármacos. Sin embargo la resistencia bacteriana debida a impermeabilidad a la amikacina va en aumento lentamente, la amikacina inhibe muchas bacterias entéricas gramnegativas (Anguiano, 2010)

Mecanismo de acción: Como todos los antibióticos aminoglucósidos, la amikacina se une a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, impidiendo la transcripción del DNA bacteriano y por tanto inhibe la síntesis de proteínas en los microorganismos susceptibles (Sherris, 2010).

Mecanismo de resistencia a los aminoglucósidos

La resistencia bacteriana a los aminoglucósidos no es muy frecuente, y cuando ocurre, es debido a: Deficiencia del receptor ribosómico (cromosoma mutante), destrucción enzimática del fármaco (resistencia mediada por plásmidos), ausencia de permeabilidad a la molécula del fármaco y falta de transporte activo al interior de la célula (Katzung, 2014)

Aztreonam

El aztreonam es un antibiótico betalactámico monocíclico (monobactámico) sintético, pero aislado originalmente de la bacteria *Chromobacterium violaceum*. Es un bactericida resistente a las betalactamasas generadas por bacterias gramnegativas y es un antibiótico de espectro reducido dado que sólo actúa frente a bacterias gramnegativas aerobias (Seija, 2008).

Mecanismo de acción: El aztreonam funciona de manera similar a la penicilina y a las cefalosporinas, pero a pesar de ser similar a penicilina, es el único betalactámico que puede utilizarse en alérgicos a penicilina. Interactúa con las enzimas formadoras de los peptidoglicanos e inhibe la síntesis de la pared bacteriana bacteriana de las bacterias gramnegativas (Katzung, 2014).

Resistencia a monobactámicos

La resistencia está dada por enzimas: por ser monobactámico estable a hidrólisis de betalactamasas, excepto de *Klebsiella* y *Pseudomonas*. Por falta de afinidad a proteínas de unión a la penicilina (PBP) (Katzung, 2014).

Actividad de los antimicrobianos frente a microorganismos grampositivos

Penicilina G

La bencilpenicilina o penicilina G es un antimicrobiano para uso parenteral producido por el *Penicillium chrysogenum* y está comercialmente disponible en forma de sales de potasio, sodio, y como penicilina-benzatina, y penicilina-procaína. Muchos organismos son susceptibles a la penicilina G. Entre los gérmenes aerobios grampositivos se encuentran la mayoría los estreptococos incluyendo los enterococos, muchas cepas de *Staphylococcus aureus* (Sherris, 2010).

Mecanismo de acción: La etapa inicial de la penicilina es la unión del fármaco a los receptores celulares. Estos receptores son las proteínas de unión a la penicilina (PBP), al menos algunas de las cuales son enzimas implicadas en las reacciones de transpeptidación. Pueden existir 3 a 6 (o más) PBP. Una vez unida la molécula de la penicilina a los receptores, se inhibe la síntesis de peptidoglucanos conforme se bloquea la transpeptidación (Jawetz *et al.*, 2002).

Oxacilina

Es un antibiótico betalactámico, bactericida que inhibe la biosíntesis de los mucopéptidos de la pared celular. Su espectro se limita a bacterias grampositivas como: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*. Es más efectiva durante el estado de multiplicación activa de los microorganismos y es penicilinasasa resistente (Martin, 2006)

Mecanismo de acción: Actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana. Evita la formación de enlaces cruzados entre las cadenas poliméricas de peptidoglucano lineal las cuales son unos componentes importantes de la pared celular de las bacterias

grampositivos. Actúa mediante la unión e inhibición competitiva de la enzima transpeptidasa usada por la bacteria para generar los enlaces cruzados (D-alanil-alanina) usados en la síntesis del peptidogluano.

Mecanismos de resistencia a las penicilinas

Producción de betalactamasas, ausencia de receptores para la penicilina (PBP) o PBP alterados. Falta de activación de las enzimas autolíticas en la pared celular, falta de síntesis de peptidoglucanos.

Vancomicina

Es eficaz solo contra bacterias grampositivas. Se utiliza para tratar infecciones del tracto digestivo como la colitis pseudomembranosa debida al *Clostridium difficile*. Aunque la vancomicina se ha utilizado clínicamente desde 1956, se sigue manteniendo como antimicrobiano de reserva para utilizar solo en aquellos casos en que se han producido resistencias a otros antibióticos o cuando los pacientes son alérgicos a los antibióticos betalactámicos (Murray *et al.*, 2006).

Mecanismo de acción: Es bactericida y parece ejercer sus efectos uniéndose los precursores de la pared celular de las bacterias, inhibe la síntesis del RNA bacteriano, siendo quizás este mecanismo dual el responsable de que la resistencia a la vancomicina sea muy poco frecuente resultado final es una alteración de la permeabilidad de la pared celular de la bacteria incompatible con la vida (Sherris, 2010).

Eritromicina

La eritromicina es activa frente a numerosas bacterias, son pocas sus aplicaciones clínicas. La eritromicina se usa frecuentemente en el tratamiento de la enfermedad del legionario y en la neumonía producida por micoplasmas y es una alternativa a los antibióticos betalactámicos en pacientes alérgicos. La eritromicina es el primer representante de los antibióticos del grupo de los macrólidos (Sherris, 2010)

Mecanismo de acción: La eritromicina se une a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano inhibiendo la síntesis de proteínas. Es efectiva frente a un amplio espectro de microorganismos y al igual que otros antibióticos que inhiben la síntesis de proteínas, es bacteriostática tiene actividad frente a gérmenes grampositivos es mayor que frente a los gramnegativos, debido a su mejor penetración en los primeros (Sherris, 2010).

Sulfametoxazol/trimetoprim

Es una sulfonamida de amplio espectro causa la disminución de cofactores de folato que funcionan como donadores de un carbono en la síntesis de ácidos nucleicos bacterianos, cada uno de los componentes de este fármaco inhibe competitivamente las siguientes sistemas enzimáticos: dihidropteroato es inhibido por las sulfas y dihidrofolatoreductasa por trimetoprim, las cuales forman a partir de la ácido paraminobenzoico (PABA), el ácido fólico metabolito fundamental En la respiración bacteriana y formación de ácidos nucleicos (Crespo, 2002)

Mecanismo de acción: Es bactericida actuando al inhibir enzimas secuenciales que intervienen en la síntesis del ácido fólico bacteriano. Es estructuralmente parecido al ácido p-aminobutírico (PABA) inhibiendo de forma competitiva la formación del ácido fólico a partir del PABA. Por su parte, el trimetoprim se une a la enzima dihidrofolato reductasa, lo que impide la formación del ácido tetrahidrofolico a partir del dihidrofolato (Katzung *et al.*, 2014)

La resistencia a las sulfonamidas

Puede ocurrir resistencia como resultado de mutaciones que: Causan la sobreproducción de PABA; Ocasionan la producción de una enzima de síntesis

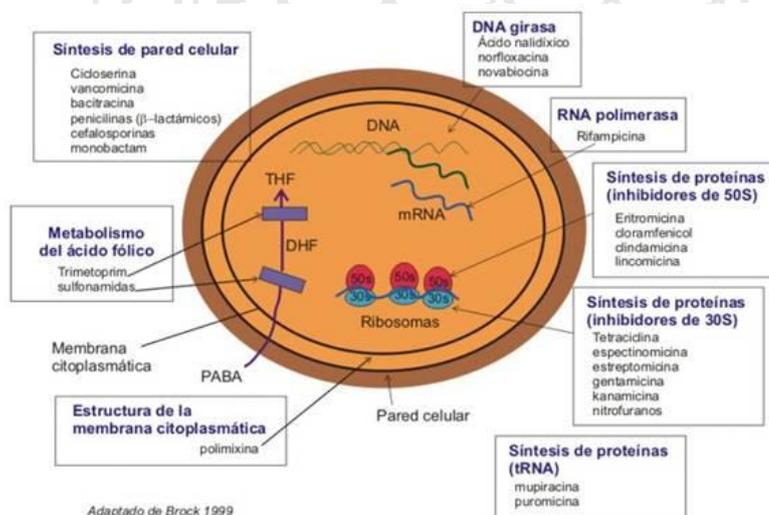


Figura 1. Mecanismos de acción de los antimicrobianos

2.2.3. Resistencia antimicrobiana

Se entiende por resistencia, el mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción de los agentes antimicrobianos, esta resistencia se debe diversos mecanismos que elabora la bacteria para defenderse para no ser inhibida por un agente antimicrobiano; la resistencia a los antimicrobianos se ve facilitada por el uso inadecuado de los medicamentos, como, por ejemplo, cuando se toman dosis insuficientes o no se finalizan los tratamientos prescritos. Los medicamentos de mala calidad, las prescripciones erróneas y las deficiencias de la prevención y el control de las infecciones son otros factores que facilitan la aparición y la propagación de la resistencia. Existen 2 tipos de resistencia: resistencia natural y resistencia adquirida (Madigan & Martinko, 2005)

✓ Resistencia natural o intrínseca

En el caso de la resistencia natural todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos y eso les permite tener ventajas competitivas con respecto a otras cepas y pueden sobrevivir en caso que se emplee ese antibiótico. La resistencia natural es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano. Por ejemplo, todos los gérmenes gramnegativos son resistentes a la vancomicina, y esta situación no es variable. Un ejemplo de esto es la resistencia de la *Pseudomona aeruginosa* (Sherris, 2010).

✓ Resistencia adquirida

La resistencia adquirida es la realmente importante desde un punto de vista clínico: es debida a la modificación de la carga genética de la bacteria y puede aparecer por mutación cromosómica o por mecanismos de transferencia genética. La primera puede ir seguida de la selección de las mutantes resistentes (rifampicina y macrólidos), pero la resistencia transmisible es la más importante, estando mediada por plásmidos, transposones o integrones, que pueden pasar de una bacteria a otra. Las bacterias se hacen resistentes a los antibióticos desarrollando mecanismos de resistencia que impiden al antibiótico ejercer su mecanismo de acción. Los mecanismos de resistencia de las bacterias son fundamentalmente tres: según Anguiano (2010)

Inactivación del antibiótico por enzimas: La bacteria produce enzimas que inactivan al antibiótico; las más importantes son las betalactamasas y muchas bacterias son capaces de producirlas. En los grampositivos suelen ser plasmídicas, inducibles y

extracelulares y en las gramnegativas de origen plasmídico o por transposones, constitutivas y periplásmicas. También hay enzimas modificantes de aminoglucósidos y aunque no es éste su principal mecanismo de resistencia, también el cloranfenicol, las tetraciclinas y los macrólidos pueden ser inactivados por enzimas (Varela, 2007)

Modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana:

Las bacterias producen mutaciones en las porinas de la pared que impiden la entrada de ciertos antibióticos (betalactámicos) o alteran los sistemas de transporte (aminoglucósidos en los anaerobios). En otras ocasiones pueden provocar la salida del antibiótico por un mecanismo de expulsión activa, impidiendo que se acumule en cantidad suficiente para que actúe eficazmente (Sherris, 2010)

Alteración por parte de la bacteria de su punto diana, impidiendo o dificultando la acción del antibiótico. Aquí podemos contemplar las alteraciones a nivel del ADN girasa (resistencia de quinolonas), del ARNr 23S (macrólidos) de las enzimas PBPs (proteínas fijadoras de penicilina) necesarias para la formación de la pared celular (resistencia a betalactámicos) (Talens *et al.*, 2002)

Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos de diversas especies bacterianas, todo lo cual complica sobremano el estudio de las resistencias de las bacterias a los distintos antimicrobianos (Sánchez, 2006)

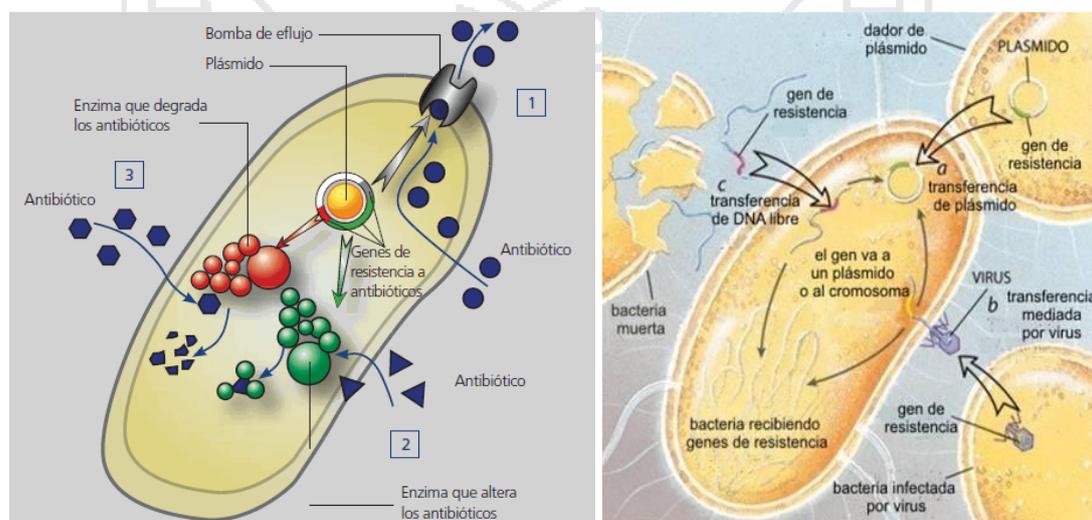


Figura 2. Derecha, mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos e izquierda mecanismos de transferencia de la resistencia (Sánchez, 2006)

2.3. Marco conceptual

Antimicrobianos: Los antimicrobianos son medicamentos utilizados en el tratamiento de las infecciones, sean causadas por bacterias, hongos, parásitos o virus. (Sherris, 2010)

Infección urinaria (IU): Es la existencia de gérmenes en la orina por infección de la uretra, la vejiga, el riñón o la próstata. Los síntomas que acompañan a una infección de orina son los que componen el síndrome miccional, teniendo en cuenta que las infecciones de orina también pueden ser asintomáticas (Ochoa, 2005)

Intermedio (i): Categoría clínica definida para las pruebas de susceptibilidad *in vitro*. Esta categoría incluye las cepas bacterianas que pueden ser inhibidas por concentraciones del antibiótico superiores a las obtenidas con las dosis habituales, siempre y cuando se puedan aumentar las dosis empleadas y/o que el antimicrobiano se concentre fisiológicamente en el tejido o lugar infectado (NCCLS, 2010).

Multirresistencia. Es cuando una cepa bacteriana es resistente a varios antimicrobianos o tipos de antimicrobianos distintos. (Koneman *et al.*, 2008)

Plásmidos: Forma no celular de vida, fragmento celular de ADN bicatenario que contienen unos cuantos genes y se encuentra en el interior de ciertas bacterias. (Murray *et al.*, 2006)

Resistente (R): Categoría clínica definida para las pruebas de susceptibilidad *in vitro*. Las cepas bacterianas incluidas en esta categoría no son inhibidas por las concentraciones séricas del antibiótico normalmente alcanzadas con las dosis habituales del mismo, poseen comúnmente mecanismos específicos de resistencia bacteriana frente a la bacteria no ha sido comprobada. (NCCLS, 2010)

Sensible (S): Categoría clínica definida para las pruebas de susceptibilidad *in vitro*. Implica que una infección debida a la cepa bacteriana estudiada puede ser tratada apropiadamente con la dosis de antimicrobiano recomendada para el tipo de infección y la especie infectante, a menos que existan contraindicaciones. (NCCLS, 2010)

Urocultivo: Cultivo de orina para el aislamiento de bacterias u otros gérmenes en una muestra de orina (Jawetz *et al.*, 2002)

III. MATERIAL Y METODOS

3.1. **Ámbito de estudio**

La investigación se realizó en el Servicio de Patología Clínica (Laboratorio) del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”, de la ciudad de Puno. Ubicado en la avenida el Sol N° 1022 del barrio Victoria, en las coordenadas geográficas 15°50’15’’ latitud sur y 70°01’18’’ longitud oeste del meridiano de Greenwich a una altitud de 3810 msnm (SENAMHI, 2012).

3.2. **Tipo de Investigación**

El tipo de investigación es descriptivo, donde se evaluó la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, y transversal porque el estudio se realizó en un momento y tiempo definido.

3.3. **Población y muestra**

Población

La población estuvo conformada por 62 muestras de orinas de paciente que asistieron al servicio de urología del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, durante los meses de marzo a abril del 2016, con supuesto infección del tracto urinario.

Muestra

La muestra estuvo conformado por 40 urocultivos positivos (Anexo 01), en pacientes con infecciones del tracto urinario, que fueron atendidos en el Servicio de Urología del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, desde marzo a abril del 2016.

Tamaño de la muestra

$$n = \frac{z^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

Dónde:

P = proporción de pacientes con infección del tracto urinario (ITU) que presentan resistencia a los antimicrobianos. Según, Chambi, (2009) = 0.97

z = valor de la distribución normal con el 95% de probabilidad = 1.96

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.97 \times 0.03}{0.05^2}$$

n = 40: Número de pacientes del 2016 con ITU.

Criterios de inclusión

- Pacientes que presentaron urocultivos positivo con un recuento de colonias $\geq 10^5$ UFC/ml.
- Todos los pacientes que presentaron diagnóstico de infecciones del tracto urinario
- Mayores de 16 años

Criterios de exclusión

- Haber recibido tratamiento antimicrobiano en las 48 horas previas a su atención.
- Muestras contaminadas.

3.4. Metodología de la investigación.

3.4.1. Identificación de uropatógenos gramnegativos y grampositivos causantes de infecciones del tracto urinario.

a. Toma de muestra

Las muestras de orinas fueron recepcionadas por el servicio de laboratorio y patología, luego fueron rotuladas y se registraron los datos en las fichas clínicas.

b. Determinación de orinas posibles positivos a infección del tracto urinario

Las muestras de orina fueron rotuladas y registradas, luego se examinó lo más pronto posible, primero se realizó el examen de sedimento urinario, donde se analizó al microscopio, donde se observó de ++ a +++ de gérmenes positivos, leucocitos de 5 a más por campo, según Prieto (2006) se consideraron supuestos positivos a infecciones del tracto urinario y luego se procedió a realizar el urocultivo, fueron sembradas en los medios de cultivos MacConkey, Manitol salado y agar sangre y a los 24 horas se realizó los recuentos de unidades formadoras de colonias (UFC) (Mendo, 1990).

Urocultivo

Fundamento. Es el cultivo de microorganismo a partir de muestras de orina, mediante técnicas que permitan la cuali - cuantificación de los gérmenes, así como determinar si existe o no patología en vías urinarias, esta secuencia se basa en el proceso de crecimiento de microorganismos a partir de muestras de orina en un medio ambiente artificial en laboratorio (Torrice & Trigos, 2003). Desde el punto de vista microbiológico, la confirmación de una infección del tracto urinario se debe realizar mediante un urocultivo, se considera positivo cuando se obtiene un crecimiento $\geq 10^5$ UFC/ml (Prieto, 2006).

Cultivo en agar MacConkey

Fundamento. Este medio contiene cristal violeta y sales biliares como inhibidores de microorganismos grampositivos. Las colonias aisladas de bacterias que fermentan la lactosa son rosadas y pueden estar rodeadas de una zona de precipitado de sales biliares el cual es debido a una caída en el pH por la fermentación de la lactosa. Las colonias que no fermentan la lactosa permanecen incoloras. En el medio de cultivo, la lactosa es el hidrato de carbono fermentable, y la mezcla de sales biliares y el cristal violeta son los agentes selectivos que inhiben el desarrollo de gran parte de la flora grampositivo. (Mendo, 1990).

Procedimiento. Se cogió el asa calibrada y se introdujo directamente en la zona de color azul de la llama del mechero, hasta que se ponga al rojo vivo, luego se retiró el asa calibrada de la llama y se esperó de 4 a 5 segundos con el objetivo de que el asa se enfríe, luego se tomó el frasco con la muestra de orina abrir la tapa y flamear la boca del frasco en el mechero Bunsen, se tomó la muestra de orina con la asa calibrada (0.01 ml) de siembra estéril introduciéndola y sacándola del frasco en forma vertical, luego se tapó el frasco con la muestra, luego se inoculo en el centro de la placa de agar MacConkey a partir de la cual se extendió la muestra hacia adelante y atrás mediante la siembra de estría, luego sin quemar el asa el inoculo se disemino uniformemente con trazos perpendiculares, luego se llevó a incubar las placas a una temperatura de 37 °C en condiciones aeróbicas por 24 horas (Sherris, 2010)

Agar sangre

Fundamento. La infusión de músculo de corazón y la peptona, otorgan al medio un alto valor nutritivo, que permite el crecimiento de una gran variedad de microorganismos, aún de aquellos nutricionalmente exigentes. El cloruro de sodio mantiene el balance osmótico. El agregado de sangre al medio de cultivo, en concentración final de 5-10 %, aporta nutrientes para el crecimiento bacteriano y permite detectar hemólisis (Mendo, 1990)

Procedimiento. Se procede de la misma forma que en el agar MacConkey.

Para la identificar los enterococos se realizó la prueba la catalasa (enterococos catalasa negativa), luego se realizó la tinción de Gram (cocos en pares y cadenas) para diferencias de los *Staphylococos* y por últimos se le hizo la prueba de bilis esculina (esta prueba se usa para diferenciar entre *Enterococcus* y *Streptococcus*, donde los miembros del género *Enterococcus* son capaces de crecer en presencia de un 4% de bilis e

hidrolizar la esculina; la esculina se combina con iones de hierro formando finalmente un complejo de color negro) (Hervé & Porte, 2007)

Manitol salado

Fundamento. Es un medio selectivo y diferencial utilizado para el aislamiento y diferenciación de estafilococos donde el extracto de carne, la peptona de carne y la tripteína, constituyen la fuente de carbono, nitrógeno, vitaminas y minerales que promueven el desarrollo microbiano. El manitol es el hidrato de carbono fermentable. El cloruro de sodio (que se encuentra en alta concentración) es el agente selectivo que inhibe el desarrollo de la flora acompañante, el rojo fenol es el indicador de pH y el agar es el agente solidificante. Se trata de un medio altamente selectivo por la alta concentración salina y diferencial debido a la capacidad de fermentación del manitol por los microorganismos (Medina *et al.*, 2012).

Procedimiento. Se procede de la misma forma que en el agar MacConkey y agar sangre

Cultivo en medios diferenciales para la identificación de uropatogenos

Fundamentos

Agar Triple Azúcar Hierro (TSH). Este medio se utiliza para determinar si un bacilo gramnegativo utiliza la glucosa, la lactosa o la sacarosa de manera fermentativa y forma sulfuros de hidrógenos. La degradación del azúcar forma ácido que hace virar el indicador rojo de fenol a un color amarillo, en caso contrario se producirá una alcalinización virando el indicador a un color rojo acentuado. El tiosulfato es reducido a hidrogeno sulfurado quien reacciona con la sal de hierro para dar formación de sulfuro de hierro que es de color negro, la presencia de cavidades en el medio es debido a la formación de gas CO₂ producto de la fermentación (Mendo, 1990).

Procedimiento. El medio se fraccionó en picos de flauta con una capa basal profunda, con el asa en punta se sembró por punción y estría, el medio no inoculado se tornó de anaranjado-rojizo o rojo pálido. Luego se llevó a Incubar 24 horas a 37° C.

Lisina Hierro Agar (LIA). Se evidencia la descarboxilación y desaminación del aminoácido lisina y la producción del ácido sulfhídrico, el indicador es purpura de bromo cresol y la formación de hidrogeno sulfurado a partir del tiosulfato sódico se manifiesta por la formación del sulfuro ferroso (Mendo, 1990)

Procedimiento. Se inoculó realizando siembra mixta con doble punción hasta el fondo en distintos lugares luego en la superficie siembra por estría a partir de una colonia del cultivo del microorganismo en estudio y luego se incubo por 24 horas a 37 °C.

Agar Citrato de Simmons (CS). Permite utilizar el citrato como fuente de carbono, la degradación del citrato contenido en el medio forma ácidos intermedios los que se volatilizan quedando el catión sodio en el medio, así como los radicales oxidrilos, que alcalinizan el medio, el indicador es el azul de bromo timol que vira de verde a azul, *Enterobacter* y *Citrobacter* utilizan este medio como única fuente de carbono (Mendo, 1990).

Procedimiento. El color original del medio es verde, se tomó una colonia bien aislada de la superficie de un medio primario y se sembró en forma de estría en el pico de flauta (agar inclinado) luego se incubo por 24 hrs a 37°C.

Medio de cultivo SIM (Sulfuro Indol Movilidad). Permite comprobar la formación de sulfuro, la producción de Indol y la movilidad. La motilidad se presenta con turbidez difusa, la producción de hidrogeno de sulfurado (H₂S) se reconoce por el ennegrecimiento de la zona de crecimiento, para la demostración de indol se coloca 3 gotas de reactivo de Kovacs en los tubos, dando una coloración roja – púrpura, (Mendo, 1990)

Procedimiento. Se inoculó al medio realizando siembra por picadura hasta la mitad del medio a partir del cultivo del microorganismo en estudio. Luego se incubo por 24 horas a 37 °C. Al finalizar este periodo se añadió 5 gotas del reactivo de Kovacs por la pared del tubo.

Análisis estadístico

Los datos fueron tabulados y clasificados en grampositivos y gramnegativos, luego de realizar los recuentos de frecuencia de cada uno de los uropatógenos, se calculó la prevalencia de cada uno de ellos, estos valores fueron reemplazados en la siguiente ecuación matemática:

$$\text{Prevalencia del uropatógeno} = \frac{\text{Casos positivos del uropatógeno}}{\text{Total de muestras evaluadas}} * 100$$

3.4.2. Evaluación de la resistencia de los uropatógenos gramnegativos y grampositivos frente a los antimicrobianos para los gramnegativos: ácido nalidixico, nitrofurantoina, amikacina, ceftazidima y aztreonam y grampositivos: penicilina G, oxacilina, vancomicina, eritromicina y sulfametoxazol/trimetoprim, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno.

Método del antibiograma - prueba de difusión Kirby - Bauer

Este método de susceptibilidad a los antimicrobianos por difusión, se basa en el uso de una cantidad constante del antimicrobiano, que está impregnado en un reservorio del papel filtro, el cual al ser aplicado sobre la superficie del medio en el que previamente se ha sembrado el microorganismo en cuestión, forma por difusión un gradiente de concentración del antimicrobiano, cuya sensibilidad está indicada por el tamaño del halo de inhibición de crecimiento alrededor del disco (Torrice & Trigoso, 2003).

En la prueba de sensibilidad por difusión con discos, la resistencia a los antimicrobianos se detecta exponiendo los aislamientos bacterianos a discos de antibióticos, que se colocan en una placa de agar cuya superficie se ha sembrado con bacterias, esta prueba fue estandarizada por Clinical and Laboratory (2010) (Contreras, 2002)

Procedimiento. Se preparó el inóculo seleccionado de 3 colonias aisladas del medio diferencial TSI con la misma morfología, se cogió con el asa y se transfirió en una suspensión de suero fisiológico luego se estandarizó el inóculo con el patrón de turbidez 0.5 Mc Farland (Torrice & Trigoso, 2003).

Inoculación de las placas de agar Muller Hinton

Antes de realizar la siembra en el medio de cultivo Muller Hinton se realizó un previo control de calidad del medio, se homogenizó el inóculo, luego se introdujo con un hisopo estéril en la suspensión, se hizo rotar el hisopo presionando en las paredes del tubo para eliminar el excedente (por encima del nivel del líquido) luego se sembró suavemente sobre la superficie del medio. La siembra se realizó en 3 direcciones haciendo girar la placa Petri en cada siembra en un ángulo de 65°C, esto permitió una distribución homogénea del inóculo (Torrice & Trigoso, 2003). Luego se colocó sobre la superficie del agar, presionando ligeramente sobre el disco para que no se despegue. Una vez colocado el disco no se removió, pues el disco se difunde inmediatamente sobre el agar. Se colocó 5 discos en cada placa para uropatógenos gramnegativos y grampositivos

Discos a utilizar: Para gramnegativos: nitrofurantoina, ácido nalidixico, amikacina, aztreonam y ceftazidima y para grampositivos: penicilina G, oxacilina, vancomicina, eritromicina y sulfametoxazol/trimetoprim. Después de colocar los discos, se incubó las placas en forma invertida en la estufa de incubación a 37°C por 24 horas. La medición de los halos de inhibición se realizó con una regla sostenida la caja Petri en forma invertida, sobre un fondo oscuro y con luz reflejada (Torrico & Trigoso, 2003).

Interpretación de los resultados

Para la interpretación de los halos de inhibición encontrados se utilizó las tablas del CLSI, cada grupo de microorganismos tiene una tabla específica que son editadas y actualizadas anualmente por la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010). La sensibilidad de la cepa bacteriana está reportada como sensible (S), intermedio (I), y resistente (R).

Análisis estadístico: En esta investigación, los datos fueron evaluados bajo un diseño completo al azar, con un nivel de confianza del 5%, para lo cual se realizaron pruebas de análisis de varianza (ANDEVA). También se utilizó el Excel para realizar cuadros y figuras.

3.4.3. Comparación de la resistencia de los uropatógenos gramnegativos y grampositivos a los antimicrobianos prescritos en los pacientes del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno 2016

La comparación de la resistencia a los antibióticos prescritos entre los microorganismos grampositivos y gramnegativos, fue mediante un análisis estadístico, análisis de varianza (ANDEVA), donde fueron evaluados los halos de resistencia entre los dos grupos bacteriano.

IV. RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. Identificación de uropatogenos gramnegativos y grampositivos causantes de infecciones del tracto urinario en pacientes que asisten al consultorio de urología del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno.

Los resultados de los urocultivos que se obtuvieron a partir de 62 muestras de orina analizadas, fueron 40 casos positivos, que representa el 64.5% de la prevalencia de infecciones del tracto urinario, donde las mujeres con 75% presentaron más prevalencia que los hombres con 25%. De los 40 urocultivos positivos, el 92.5% pertenecen a uropatógenos gramnegativos, donde en mayor cantidad se encontró *Escherichia coli* y en menor *Enterobacter sp.*, *Citrobacter sp.*, *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.* y el 7.5% pertenecientes a uropatógenos grampositivos: *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterococcus sp.* Las muestras fueron procesadas en el laboratorio clínico del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” de la ciudad de Puno del presente año.

Cuadro 1. Uropatogenos identificadas de pacientes con infecciones del tracto urinario en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno 2016.

Uropatogenos	Microorganismos aislados	N° de orinas positivas	%	% de uropatogenos gramnegativos y grampositivos
Gramnegativos	<i>Escherichia coli</i>	29	72.5	92.5
	<i>Enterobacter sp.</i>	2	5.0	
	<i>Klebsiella sp.</i>	3	7.5	
	<i>Proteus sp.</i>	2	5.0	
	<i>Citrobacter sp.</i>	1	2.5	
Grampositivos	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	2.5	7.5
	<i>Enterococcus sp.</i>	2	5.0	
	Total	40	100	100

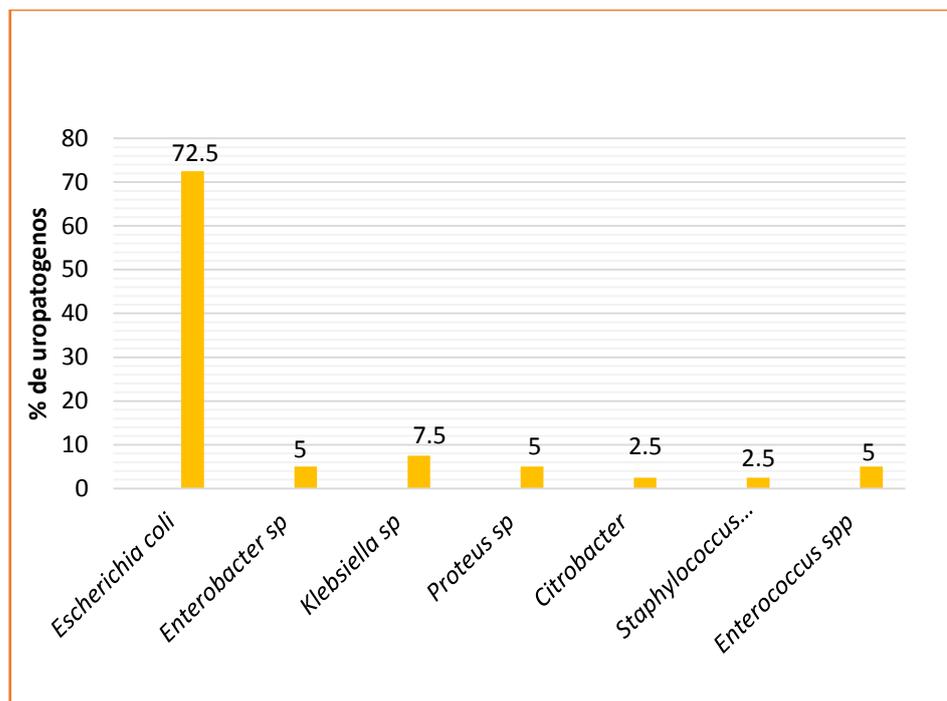


Figura 3. Porcentajes de uropatógenos gramnegativos y grampositivos identificadas de pacientes con infecciones del tracto urinario en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno 2016.

Porcentajes de uropatógenos aislados durante el periodo de estudio, donde se trabajó con 40 urocultivos positivos con un recuento $\geq 10^5$ UFC/ml, donde el 92.5% pertenecen a uropatógenos gramnegativos, donde *Escherichia coli* se encontró con más frecuencia con un 72.5% y en menores frecuencias *Klebsiella sp* 7.5%, *Enterobacter sp* 5.0%, *Proteus sp* 5.0%, *Citrobacter* 2.5%, y 7.5% pertenecen a uropatógenos grampositivos como *Staphylococcus saprophyticus* 2.5% y *Enterococcus sp* 5.0% (Cuadro 1 y Figura 3).

Estos resultados muestran homogeneidad con lo reportado por Álvaro (2002) indicando que *Escherichia coli* fue el germen más aislado en un 68%, *Proteus sp* 10%, *Klebsiella sp* *Pseudomona sp* 6%, *Staphylococcus sp* y *Enterobacter sp* 5%; en tanto que Murillo (2006) obtuvo con mayor frecuencia a *Escherichia coli* 88.9 %, y en menor a *Proteus sp* 5.1%, *Klebsiella sp* 3.7%, *Enterobacter sp* 1.3%, *Citrobacter sp* 1%; similar a lo reportado por Machado (2012) el cual reportó los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Escherichia coli* 67.2%, *Klebsiella sp* 19.2 %, *Enterococcus sp* 7.8% y otros 5.8%; similar con Govea (2007) quien obtuvo que *Escherichia coli* se encontró con más frecuencia 71.05%, seguida de *Proteus sp* 13.15%, *Enterobacter cloacae* 7.89%, *Staphylococcus sp* 5.27%, y *Citrobacter sp* 2.63%. Considerando estos reportes con los resultados del presente trabajo se observa similitud.

La presencia de estos microorganismos causantes del ITU en pacientes ambulatorios, se debe a que estas cepas pueden colonizar el tracto urinario en diferentes circunstancias ya sea por cuestiones anatómicas en la mujer en la que logran alcanzar el meato uretral o por circunstancia donde se ejerce presión el acto sexual en donde estas cepas que provienen de las heces colonizan las vías urinarias y respecto al varón la zona prepucial (Sherris, 2010).

Las demás enterobacterias como *Proteus* sp, *Klebsiella* sp, *Citrobacter* sp y *Enterobacter* sp se encontraron con menor frecuencia ya que estos microorganismos son de la microbiota intestinal y causan infecciones oportunistas, esto quiere decir estos uropatógenos gramnegativos causan infecciones en pacientes debilitados, con infecciones recurrentes, en personas ancianas, con diabetes y personas con catéteres; con anomalías estructurales del tracto urinario (Koneman *et al.*, 2008).

Por lo expuesto en párrafos anteriores, se acepta la hipótesis planteada debido a que se identificaron especies uropatógenos gramnegativos y grampositivos causantes de las infecciones del tracto urinario en pacientes que asisten al consultorio de urología del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno.

4.2. Evaluación de la resistencia de los uropatógenos gramnegativos y grampositivos frente a los antimicrobianos para los gramnegativos: ácido nalidixico, nitrofurantoina, amikacina, ceftazidima y aztreonam y grampositivos: penicilina G, oxacilina, vancomicina, eritromicina y sulfametoxazol/trimetoprim, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno.

Cuadro 2. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana por *Escherichia coli*, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno 2016.

Antimicrobianos	Sensible		Intermedio		Resistente		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Nitrofurantoina	27	93.1	-	-	2	6.9	29	100
Ácido nalidixico	9	31.0	1	3.4	19	65.5	29	100
Amikacina	15	51.7	2	6.9	12	41.4	29	100
Ceftazidima	12	41.4	1	3.4	16	55.2	29	100
Aztreonam	17	58.6	2	6.9	10	34.5	29	100

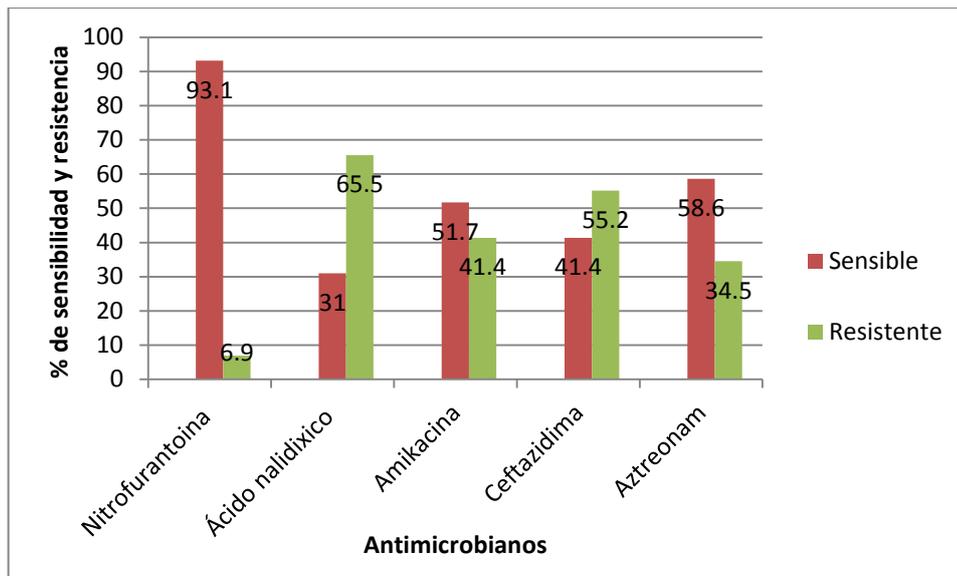


Figura 4. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli*, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.

Escherichia coli, presenta una resistencia elevada a ácido nalidixico en un 65.5%, seguido a ceftazidima en un 55.2% y en menor porcentaje a amikacina en un 41.4%, a aztreonam en un 34.5% y nitrofurantoina en un 6.9% y también presento una alta sensibilidad para nitrofurantoina en un 93.1%, para aztreonam en un 58.6%, y para amikacina en un 51.7% (Cuadro 2 y Figura 4).

Estos resultados son similares con López (2014) quien reporto que *Escherichia coli* fue resistente al ácido nalidixico en un 86.2%, similar a lo obtenido por Cuba (2013), donde *Escherichia coli* presento una elevada resistencia al ácido nalidixico en un 64.7%, para aztreonam en un 41.2%, para amikacina en un 12.8% y para ceftazidima en un 26.7%; similar al estudio de Machado (2012) quien reporto que este microorganismo presento resistencia a ácido nalidixico 62.3%, ceftazidima 50% y sensible a nitrofurantoina 100%; de igual manera similar con Álvaro (2002) quien obtuvo que *Escherichia coli* fue resistente a ácido nalidixico en un 59.7% y ceftazidima 53% y presento alta sensibilidad a nitrofurantoina 80%, todos estos autores mencionados concuerdan con nuestros resultados.

Esta bacteria tiene la capacidad de intercambiar material genético por medio de elementos genéticos móviles, tales como plásmidos y bacteriófagos, como respuesta de adaptación a entornos nuevos y adversos. Los mecanismos de resistencia antibiótica de *Escherichia coli* son múltiples, estos mecanismos se adquieren mediante mutaciones puntuales a nivel cromosómico o transferencia horizontal de material genético entre

especies relacionadas o diferentes facilitada por algunos elementos móviles tales como los integrones. (Tafur *et al.*, 2008).

Para cada familia de antibióticos existe más de un mecanismo de resistencia antibiótica descrito, como en el caso de las quinolonas que presentan mutaciones cromosómicas, proteínas que impiden la unión del antibiótico y las recientemente descritas bombas de eflujo específicas; en general la resistencia de *Escherichia coli* se debe a que este microorganismo presenta mecanismos distintos de resistencia a los antimicrobianos al igual que las demás enterobacterias: Según (Katzung *et al.*, 2014) estos son:

1). Inactivación del antibiótico por enzimas: Esto consiste en que la bacteria produce enzimas que inactivan al antibiótico; las más importantes son las betalactamasas y muchas bacterias son capaces de producirlas, son de origen plasmídico o por transposones, constitutivas y periplásmicas. También existen enzimas modificantes de aminoglucósidos, el cloranfenicol, las tetraciclinas y los macrólidos pueden ser inactivados por estas enzimas (Crespo, 2002).

2). Modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana: Las bacterias producen mutaciones en las porinas de la pared que impiden la entrada de ciertos antibióticos betalactámicos o alteran los sistemas de transporte aminoglucósidos, en otras ocasiones pueden provocar la salida del antibiótico por un mecanismo de expulsión activa, impidiendo que se acumule en cantidad suficiente para que actúe eficazmente.

3). Alteración por parte de la bacteria de su punto diana, impidiendo o dificultando la acción del antibiótico. Aquí podemos contemplar las alteraciones a nivel del ADN girasa (resistencia de quinolonas), del ARNr 23S (macrólidos) y de las enzimas PBPs (proteínas de unión de penicilina) necesarias para la formación de la pared celular (resistencia a betalactámicos). Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos de diversas especies bacterianas, todo lo cual complica sobremanera el estudio de las resistencias de las bacterias a los distintos antimicrobianos (Murray *et al.*, 2006).

La alta resistencia de este uropatogenos al ácido nalidixico quinolona de primera generación, puede estar asociada al uso inadecuado de las quinolonas en la comunidad, dando lugar al surgimiento de resistencia clínica en presencia del antibiótico que servirá

como mecanismo de selección al suprimir al microorganismo susceptible y favorecer el crecimiento de los mutantes génicos. La resistencia al ácido nalidíxico se debe a que este microorganismo realiza mutaciones en el DNA girasa, específicamente en el gen GyrA, esta alteración esta entre los aminoácidos 67 y 106, cerca del sitio activo de la tirosina-122, también hay cambios en la serina 83 (leucina o triptófano) que son más comunes y causan un incremento mayor de resistencia (Talens, *et al.*, 2002).

Cuadro 3. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana por *Enterobacter* sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.

Antimicrobianos	Sensible		Intermedio		Resistente		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Nitrofurantoina	2	100	-	-	-	-	2	100
Ácido nalidixico	-	-	-	-	2	100	2	100
Amikacina	1	50	-	-	1	50	2	100
Ceftazidima	2	100	-	-	-	-	2	100
Aztreonan	1	50	-	-	1	50	2	100

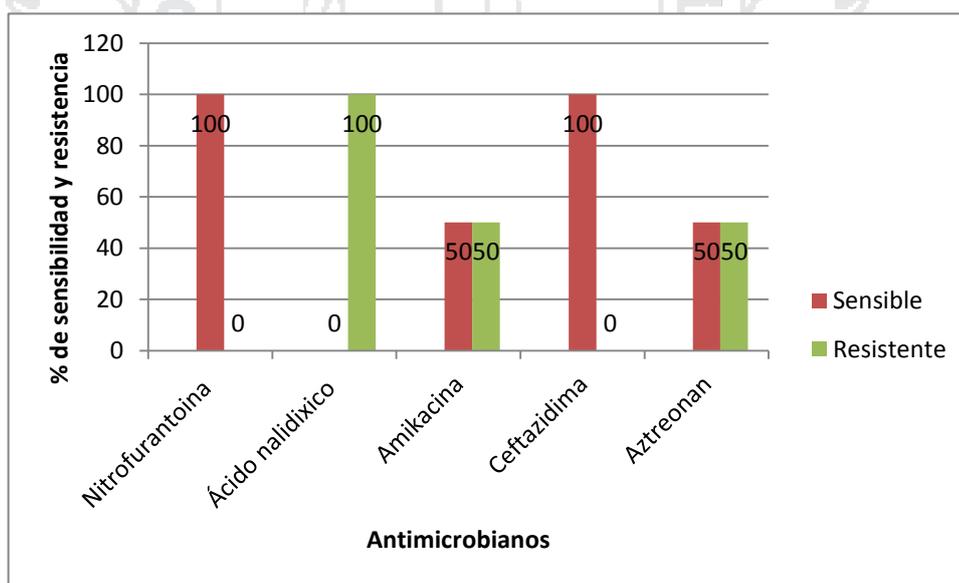


Figura 5. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana por *Enterobacter* sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016

Enterobacter sp posee una elevada resistencia a ácido nalidíxico en un 100% y en menor porcentaje de resistencia a amikacina 50%, aztreonam 50% y presenta una alta sensibilidad para nitrofurantoina 100%, y ceftazidima 100%, y en menores porcentajes para aztreonam 50% y amikacina 50% (Cuadro 3 y Figura 5).

Los datos observados es similar lo reportado con Avellaneda & Pecho (2001) donde obtienen resistencia de *Enterobacter* sp a aztreonam en un 42%, ácido nalidixico en un 89.1%, amikacina en un 25% y nitrofurantoina en un 47%, la resistencia a nitrofurantoina posiblemente se debe al uso inadecuado y frecuente de este antimicrobiano, también pueden influir las prácticas inapropiadas de control de las infecciones, las malas condiciones sanitarias y la manipulación inadecuada de alimentos propician la propagación de las resistencias (OMS, 2015). Nuestro estudio es similar también a Cuba (2013), quien obtuvo resistencia para ceftazidima en un 40%, amikacina en un 45%, aztreonam en un 60% y ácido nalidixico en un 97.3%. Además nuestro estudio difiere con Álvaro (2002), donde *Enterobacter* sp presento alta sensibilidad a ceftazidima, amikacina, aztreonam y ácido nalidixico en un 100% respectivamente, esto posiblemente se debe a que estos antimicrobianos no son de uso frecuente o simplemente hay no han desarrollado mecanismos de resistencia contra estos antimicrobianos.

Estas especies bacterianas son capaces de adquirir numerosos elementos genéticos móviles que contribuyen fuertemente a la resistencia a los antimicrobianos, sobre la transmisión horizontal de los elementos móviles que contienen genes de resistencia a antibióticos, por ejemplo, la eficacia del intercambio de genes de resistencia a otras especies de Enterobacteriaceae como *Klebsiella pneumoniae* a *Enterobacter* sp. *Enterobacter* sp es una bacteria versátil capaz de responder con rapidez al tratamiento antibiótico en el paciente colonizado debido a la producción de betalactamasas cromosómica AmpC (Sherris, 2010).

En general la resistencia a los aminoglucósidos son por tres mecanismos: Disminución intracelular del antimicrobiano, alteración de la diana y la inactivación del antimicrobiano por parte de las enzimas, *Enterobacter* sp son productores de AmpC betalactamasas, las cuales son enzimas cefalosporinasas capaces de hidrolizar todos los betalactámicos de amplio espectro y son transferidos por plásmidos (Thompson, 2001; Hanson, 2003). En cuanto resistencia al ácido nalidixico se debe a que *Enterobacter* sp se debe a la alteración a nivel de la girasa del DNA, en cuanto a la resistencia a otros antimicrobianos como los betalactámicos, tetraciclinas y cloranfenicol, se debe a la disminución de la permeabilidad de la membrana celular por reducción en las porinas de dicha membrana, lo que trae por consecuencia una baja penetración intracelular del antibiótico (Crespo, 2002)

Cuadro 4. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana por *Proteus* sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016

Antimicrobianos	sensible		Intermedio		Resistente		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Nitrofurantoina	2	100	-	-	-	-	2	100
Ácido nalidixico	1	50	-	-	1	50	2	100
Amikacina	2	100	-	-	-	-	2	100
Ceftazidima	-	-	1	50	1	50	2	100
Aztreonam	2	100	-	-	-	-	2	100

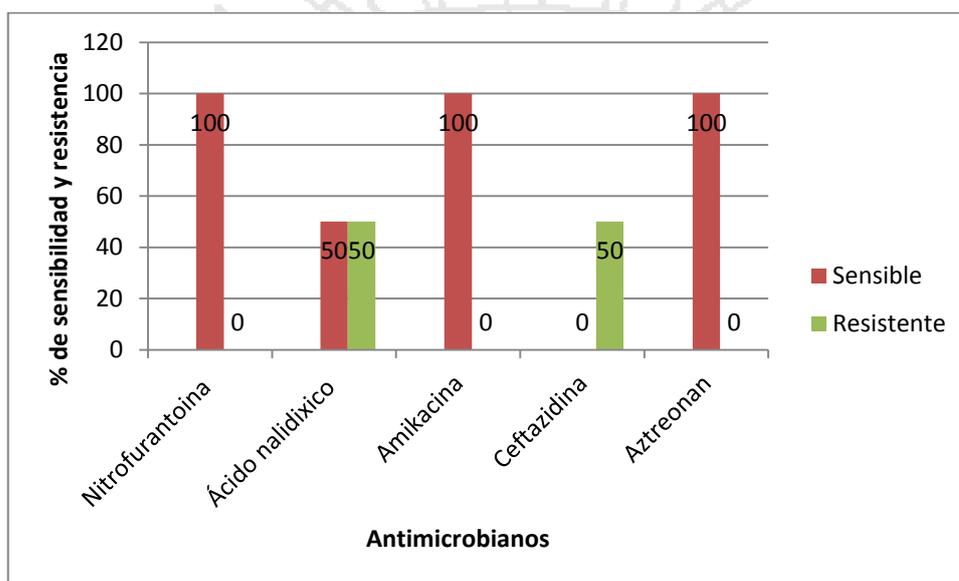


Figura 6. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana por *Proteus* sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016

Sensibilidad y resistencia de *Proteus* sp donde presenta alta sensibilidad a 3 antimicrobianos, nitrofurantoina, amikacina y aztreonam en un 100% cada una respectivamente y una baja resistencia para los antimicrobianos ácido nalidíxico y ceftazidima en un 50% cada uno (Cuadro 4 y Figura 6).

Los datos obtenidos son similares a lo reportado por Murillo (2006), quien obtuvo resistencia a ceftazidima 46.7% y ácido nalidixico 54.8%, de igual forma con Caicedo *et al.* (2008), reportaron resistencia a ácido nalidixico 52.8%, similar con Álvaro (2002) reporto la resistencia al ácido nalidixico 67.6%, y Nitrofurantoina 100% donde difiere en cuanto a la nitrofurantoina, esto se debe al uso frecuente e inadecuado de este antimicrobiano en las infecciones del tracto urinario (OMS, 2015) y presento sensibilidad para ceftazidima, amikacina y aztreonam en un 100% cada una; similar a López (2014), quien obtuvo que *Proteus* sp posee una alta sensibilidad para amikacina

92.4% y nitrofurantoina 98.2%; asimismo similar a Lujan *et al.* (2008) donde *Proteus* sp fue sensible a amikacina 93.3%, y ceftazidima 50% y resistente a ácido nalidixico 66.7%.

Todos estos autores mencionados concuerdan con nuestros resultados, sin embargo difieren en cuanto a la nitrofurantoina que encontraron resistencia, esto se deba posiblemente al uso inadecuado y frecuente de este medicamento para las infecciones urinarias. Los mecanismos principales mecanismos de resistencia a las quinolonas son por mutaciones que resultan en la alteración de las proteínas diana, la ADN girasa (codificada por *gyrA* y *gyrB*) y la topoisomerasa IV (codificada por *parC* y *parE*) y la disminución de la acumulación intracelular de los fármacos debido a flujo de salida de medicamento o cambios en proteínas de membrana externa. Estas mutaciones se producen generalmente en zonas altamente conservadas de los genes designados la quinolona de resistencia de determinación de regiones (Ovalle, 2010).

La producción de AmpC betalactamasas plasmídico es un mecanismo de resistencia frente a cefalosporinas de espectro extendido emergente en esta bacteria por lo que se consideró de gran interés estudiar su prevalencia. Estas betalactamasas son inducibles, normalmente están reprimidas, cuando se encuentran con el antibiótico betalactámico, se desreprimen y se inducen, es decir, al colocar el antibiótico betalactámico sobre una bacteria que aparece como sensible, a las 48 horas es resistente. Es decir que el propio betalactámico induce a la enzima a que se produzca, esto es característico de estas betalactamasas clase C cromosomal. Esto es propio de las siguientes especies: *Pseudomona aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Morganella* (Cercenado, 2011).

Cuadro 5. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana por *Klebsiella* sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016

Antimicrobianos	Sensible		Intermedio		Resistente		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Nitrofurantoina	3	100	-	-	-	-	3	100
Ácido nalidixico	1	33.4	-	-	2	66.6	3	100
Amikacina	2	66.6	-	-	1	33.4	3	100
Ceftazidima	2	66.6	-	-	1	33.4	3	100
Aztreonam	2	66.6	-	-	1	33.4	3	100

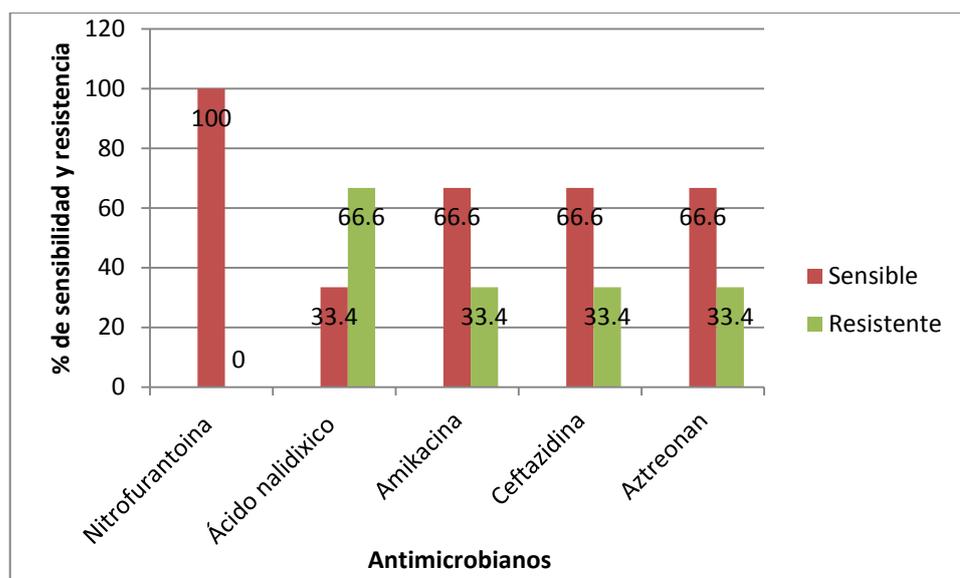


Figura 7. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana por *Klebsiella* sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016

Klebsiella sp presenta una alta sensibilidad para nitrofurantoina en un 100%, para amikacina, ceftazidima y aztreonam en un 66.6% cada una respectivamente y en menor porcentaje al ácido nalidixico 33.4% y presenta una elevada resistencia al ácido nalidixico en un 66.6% y baja resistencia a amikacina, ceftazidima y aztreonam 33.4% cada una respectivamente (Cuadro 5 y Figura 7).

Nuestro estudio es similar a lo reportado por Álvaro (2002) donde este microorganismo presenta baja resistencia para amikacina 25%, nitrofurantoina 25%, ácido nalidixico 25% y sensible para aztreonam 100%, ceftazidima 100%; similar a Cuba (2013) quien reportó sensibilidad para amikacina en un 100%, y 50% de resistencia para ceftazidima. Por otro lado nuestro estudio difiere con López *et al.* (2014) quienes obtuvieron baja resistencia para amikacina 9.37% y nitrofurantoina 34.3%; de igual forma difiere con Caicedo *et al.*, (2008) quienes reportaron que *Klebsiella* sp presentó alta resistencia para los antimicrobianos como aztreonam 72.5%, ceftazidima 71.8%, nitrofurantoina 28.9% y amikacina 10%. Varios estudios han demostrado que ciertos patrones de uso de los antibióticos afectan en gran medida al número de organismos resistentes que se desarrollan (OMS, 2000).

El género *Klebsiella* es característicamente resistente a múltiples antibióticos, además de la resistencia natural de este microorganismo a la ampicilina y a la carbenicilina, la adquisición creciente de plásmidos R, lo está dotando de una resistencia farmacológica creciente a las cefalosporinas y a los aminoglucósidos. Además, están aumentando las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (Koneman *et al.*, 2008).

La resistencia de *Klebsiella* al igual que las enterobacterias, produce enzimas que inactivan al antibiótico; las más importantes son las betalactamasas y muchas bacterias son capaces de producirlas. En las gramnegativas de origen plasmídico o por transposones, constitutivas y periplásmicas. También hay enzimas modificantes de aminoglucósidos y aunque no es éste su principal mecanismo de resistencia, también el cloranfenicol, las tetraciclinas y los macrólidos pueden ser inactivados por enzimas (Malagon, 1999).

Modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana: Las bacterias producen mutaciones en las porinas de la pared que impiden la entrada de ciertos antibióticos betalactámicos, esto es debido a la deleción del gen que codifica la proteína de membrana externa (OmpK36), en otras ocasiones alteran los sistemas de transporte (Jawetz *et al.*, 2002).

Cuadro 6. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana por *Citrobacter sp*, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.

Antimicrobianos	Sensible		Intermedio		Resistente		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Nitrofurantoina	1	100	-	-	-	-	1	100
Ácido nalidixico	-	-	-	-	1	100	1	100
Amikacina	1	100	-	-	-	-	1	100
Ceftazidima	-	-	1	100	-	-	1	100
Aztreonam	1	100	-	-	-	-	1	100

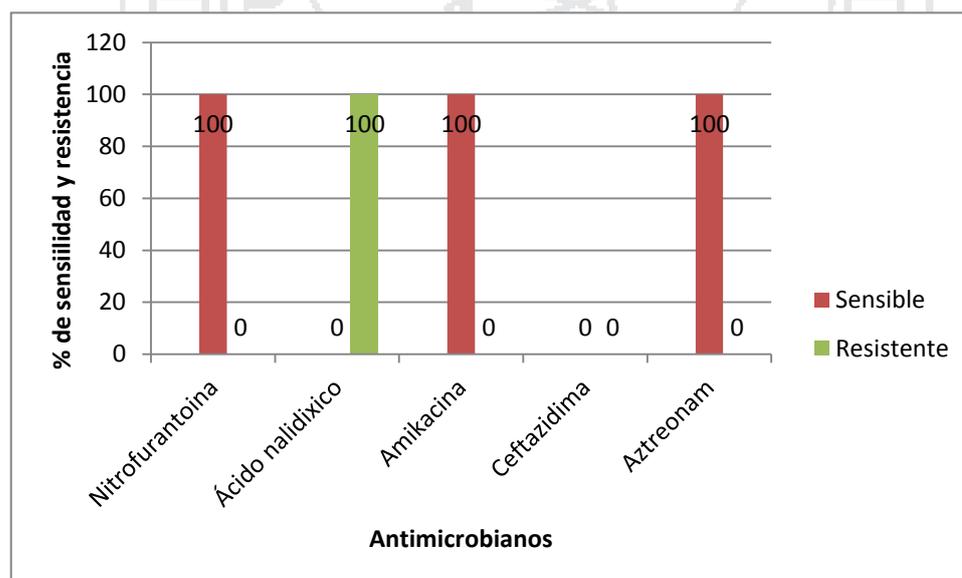


Figura 8. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana por *Citrobacter sp*, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016

Citrobacter sp presentó una elevada sensibilidad para nitrofurantoina, amikacina y aztreonam en un 100% respectivamente cada uno y también presentó resistencia en un 100% al ácido nalidixico (Cuadro 6 y Figura 8).

En cuanto a la similitud con otros estudios por Avellaneda & Pecho (2001) quienes reportaron alta sensibilidad a amikacina en un 85% y nitrofurantoina 76% y resistente a ácido nalidixico 70%, asimismo Álvaro (2002) reporta una alta sensibilidad a ceftazidima 100%, amikacina 100% y nitrofurantoina 100%, además este autor menciona que encontró resistencia al ácido nalidixico 89.8%. Nuestro estudio difiere con Chambi (2009) quien reportó una baja resistencia a ácido nalidixico 3.5%. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), debido a su disponibilidad generalizada, y su costo generalmente bajo, los antimicrobianos son algunos de los medicamentos más incorrectamente empleados. La mayoría de los autores mencionados concuerdan en la mayoría con nuestros resultados.

La resistencia de *Citrobacter* a las quinolonas de primera generación (ácido nalidixico) se asocia a la alteración de la subunidad A de la ADN girasa, otro mecanismo es la alteración de la permeabilidad de la membrana externa (porinas) es otro posible mecanismo de resistencia a quinolonas (Tafur *et al.*, 2008)

Los mecanismos de resistencia de las bacterias pueden realizarse mediante la inactivación del antimicrobiano por enzimas, en los gramnegativos de origen plasmídicas o por transposones, también pueden ser inactivadas por enzimas, las modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antimicrobiano al punto diana, produciendo mutaciones en las porinas de la pared e impedir la entrada de ciertos antimicrobianos o alteran los sistemas de transporte (Pérez, 1998).

Cuadro 7. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana por *Staphylococcus saprophyticus*, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016

Antimicrobianos	Sensible		Intermedio		Resistente		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Penicilina	-	-	-	-	1	100	1	100
Oxacilina	1	100	-	-	-	-	1	100
Vancomicina	1	100	-	-	-	-	1	100
Eritromicina	-	-	-	-	1	100	1	100
SXT	-	-	1	100	-	-	1	100

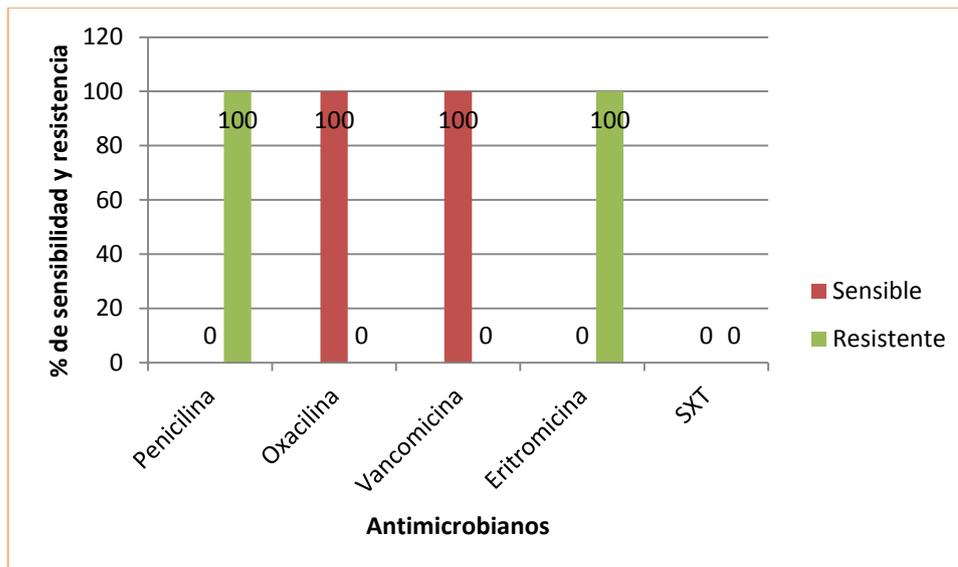


Figura 9. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana por *Staphylococcus saprophyticus*, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016.

Staphylococcus saprophyticus presenta una resistencia para penicilina y eritromicina en un 100% cada una respectivamente, además presenta una sensibilidad para los antimicrobianos oxacilina y vancomicina en un 100% cada una respectivamente (Cuadro 7 y Figura 9).

Nuestros resultados son similares con Álvaro (2002) donde reporta que este microorganismo presentó resistencia a la penicilina 100% y 67% de resistencia para eritromicina y oxacilina respectivamente, donde difiere con el antimicrobiano oxacilina, esto posiblemente se deba al uso frecuente en las últimas décadas como fármaco de primera elección para las infecciones del tracto urinario, causado por este microorganismo; asimismo similar a Martínez *et al.* (2008) quienes reportaron que *Staphylococcus saprophyticus* es resistente a la penicilina en un 55.6%, seguido de oxacilina en un 45%, eritromicina en un 37.7% y sensible vancomicina en un 100%, en cuanto a la resistencia de oxacilina según la OMS (2015) posiblemente se deba al uso inadecuado de este antimicrobiano y uso muy frecuente; además similar a Tahmina & Shikha (2011) quienes reportaron que *Staphylococcus saprophyticus* son resistentes a la penicilina en un 75.8%; similar también por Fariña *et al.* (2005) donde reportaron sensibilidad a la oxacilina y vancomicina en un 98%. Todos estos autores mencionados concuerdan en la mayoría con nuestros resultados.

Nuestro estudio difiere con la mayoría de los autores descritos sobre la resistencia, esta diferencia probablemente se deba a que las tasas de resistencia varían considerablemente de acuerdo al área geográfica o a otros factores como el uso del

antibiótico o enfermedades comorbidas (Pacheco, 2004). Es resistente a la novobiocina, se encuentra ampliamente distribuido siendo causante de hasta el 20% de las infecciones urinarias extrahospitalarias en mujeres jóvenes, causan afecciones del tracto urinario bajo sin alteraciones estructurales. No presenta problemas de resistencia antibiótica (Seija, 2008).

Los betalactámicos parecen tener una buena actividad sobre *Staphylococcus saprophyticus*, en efecto pocas cepas producen una betalactamasa y la resistencia a la meticilina está limitada a algunos casos esporádicos. La resistencia a las sulfamidas y a los furanos es igualmente muy débil. Se trata de una resistencia natural, existen muy pocos estudios que aborden la actividad de las quinolonas sobre esta especie, sin embargo, un estudio personal sugiere una buena actividad de la pefloxacina, de la ofloxacina, de la ciprofloxacina y de la esparfloxacina, en ausencia de cualquier otro tratamiento (Hirzel, 2004)

Los principales mecanismos encontrados en bacterias grampositivos son los mecanismos de inactivación enzimática la cual les confieren resistencia a los aminoglucósidos, las penicilinas y el cloranfenicol, mediante la producción de betalactamasas que les da resistencia a los macrólidos, clindamicina, tetraciclina y meticilina por medio de alteraciones del sitio blanco del antimicrobiano (Crespo, 2002)

Cuadro 8. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana por *Enterococcus* sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016

Antimicrobianos	Sensible		Intermedio		Resistente		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Penicilina	-	-	-	-	2	100	2	100
Oxacilina	1	50	-	-	1	50	2	100
Vancomicina	-	-	-	-	2	100	2	100
Eritromicina	-	-	-	-	2	100	2	100
SXT	1	50	-	-	1	50	2	100

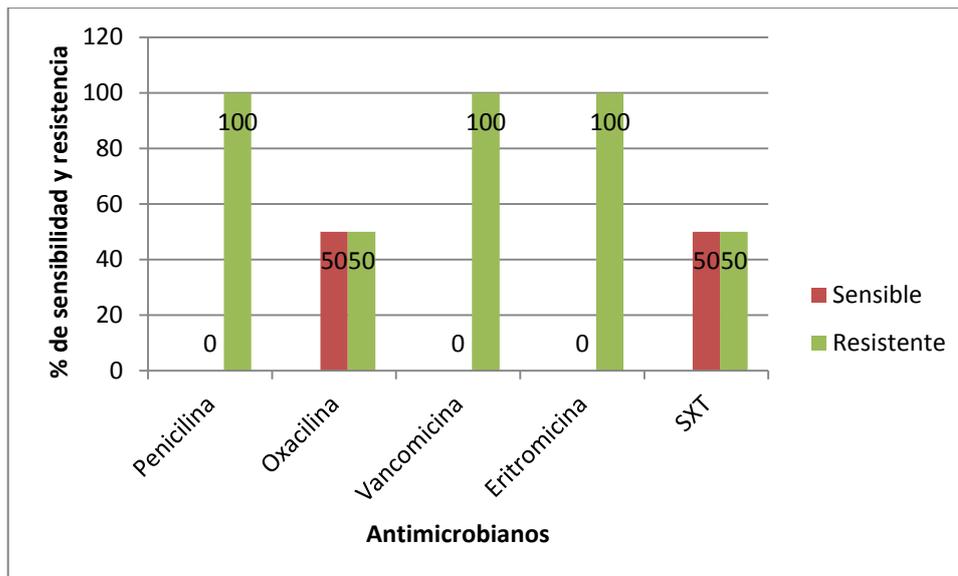


Figura 10. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana en infección del tracto urinario por *Enterococcus* sp, en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno, 2016

Enterococcus sp presenta una elevada resistencia a casi todos los antimicrobianos como penicilina, vancomicina y eritromicina en un 100% cada uno respectivamente y en menor a oxacilina y sulfametoxazol/ trimetoprim 50% y presentó baja sensibilidad para oxacilina y sulfametoxazol/trimetoprim 50% cada una (Cuadro 8 y Figura 10).

En cuanto a la similitud con otros estudios por Avellaneda & Pecho (2001) nos muestran la resistencia a vancomicina en un 100%, penicilina en un 87.6% y eritromicina 47.5%; de igual forma presenta similitud con Cuba (2013), donde encontró resistencia a vancomicina 77.7% y eritromicina 65.9%; similar al estudio de Álvaro (2002) quien obtuvo resistencia a penicilina 100%, oxacilina y eritromicina 77.6% cada una respectivamente y sensible a vancomicina 100%. Todos estos autores concuerdan con los resultados obtenidos.

Los enterococos poseen una variedad de mecanismos adquiridos de resistencia, la mayoría de los cuales están mediados por genes codificados en plásmidos o transposones, es muy importante la resistencia de alto nivel adquirida a los aminoglucósidos. La resistencia a los betalactámicos puede ocurrir mediante dos mecanismos: producción de betalactamasas y presencia en la pared celular de una proteína de unión a penicilina (PBP) de baja afinidad (PBP5) (Acosta, 2005) Su relativa resistencia inherente a la mayoría de los betalactámicos (en especial las cefalosporinas) y su alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos pueden considerarse como un tipo de factor de virulencia en el ambiente hospitalario donde están sustancialmente empleados de manera general (Sherris, 2010).

Los enterococos tienen medios particulares eficientes para adquirir genes de resistencia por plásmidos y transposones provenientes de sí mismos o de otras especies. El mayor problema es el de la resistencia de los enterococos a vancomicina debido a un grupo de genes que codifican un precursor alternativo de la pared celular, al cual es incapaz de unirse o se une con baja afinidad la vancomicina, *Enterococcus* posee fenotipos de resistencia a los glucopeptidos producidos por diferentes determinantes genéticos de resistencia, denominados VanA, VanB, VanC, VanD, VanE y VanG. El fenotipo VanA de resistencia a glucopeptidos se caracteriza por presentar resistencia inducible de alto nivel tanto a la vancomicina como a la teicoplanina (Cercenado, 2011).

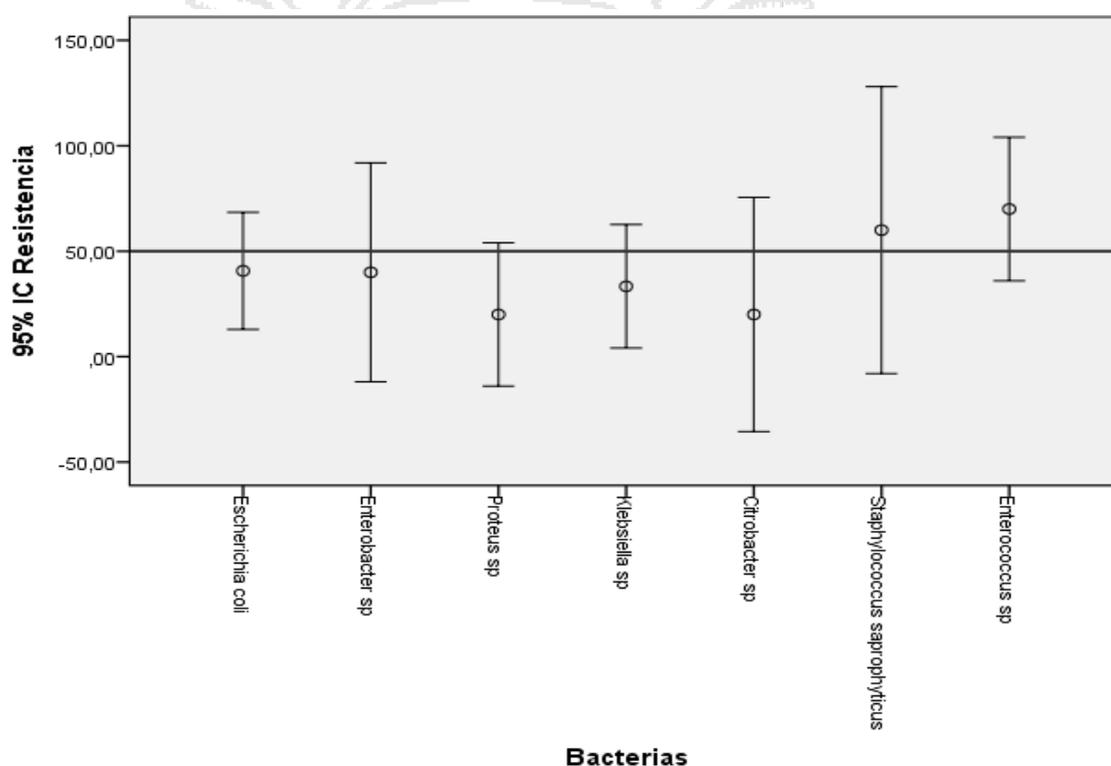


Figura 11. Promedio de resistencia de uropatógenos gramnegativos y grampositivos en pacientes que asisten al consultorio de urología del Hospital Regional "Manuel Núñez Butrón" Puno 2016

Los uropatógenos gramnegativos y grampositivos, estadísticamente no presentaron diferencia estadística significativa, ($P \geq 0.05$) ($F_c=1.469$; $gl=6$; $P=0.223$). Pero aritméticamente, se puede observar que la mayor resistencia antimicrobiana se registró en uropatógenos como *Enterococcus* sp, seguido de *Staphylococcus saprophyticus* y *Escherichia coli*, siendo mayor a las demás bacterias. Por lo tanto no se acepta la hipótesis planteada, debido a que no se encontró diferencia estadística significativa; pero aritméticamente que la mayor resistencia se encontró en *Enterococcus* sp como se menciona en el párrafo anterior.

4.3. Comparación de la resistencia de uropatógenos gramnegativos y uropatógenos grampositivos a los antimicrobianos que se prescriben en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno 2016

Cuadro 9. Resistencia de uropatogenos gramnegativos y grampositivos frente a los antimicrobianos prescritos en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno

Uropatogenos	Antimicrobianos	Resistencia		Promedio de resistencia (%)
		N°	%	
Gramnegativos	Nitrofurantoina	2	5.4	33.4
	ácido nalidixico	25	67.5	
	Amikacina	14	37.8	
	Ceftazidima	18	48.6	
	Aztreonan	12	32.4	
Grampositivos	Penicilina G	3	100	66.6
	Oxacilina	1	33.3	
	Vancomicina	2	66.6	
	Eritromicina	3	100	
	SXT	1	33.3	

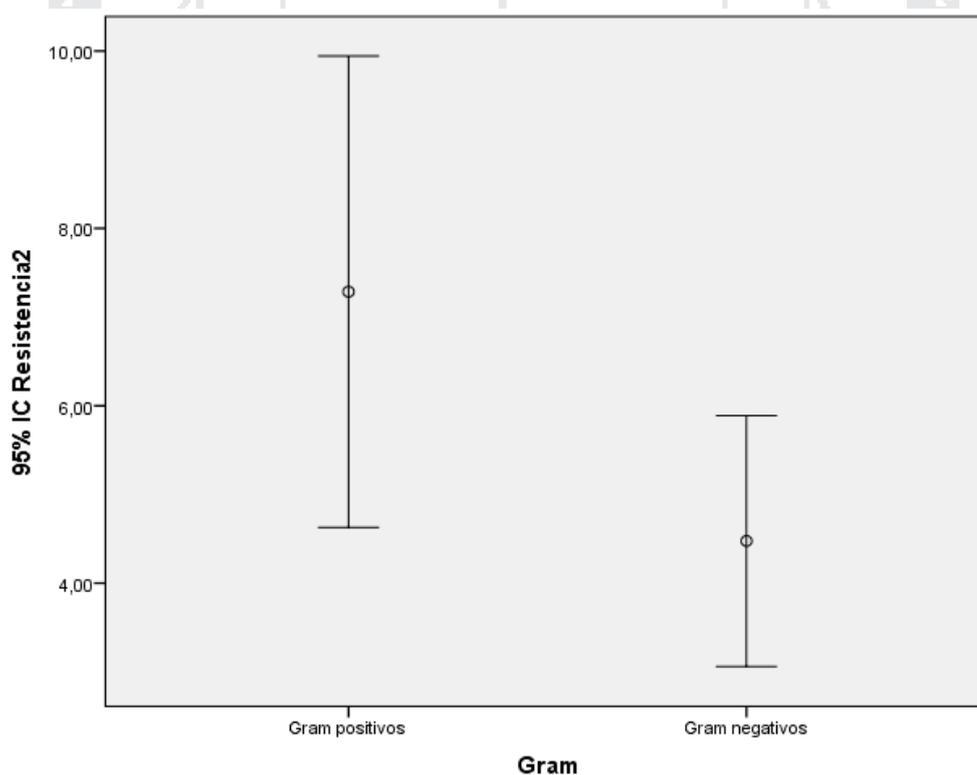


Figura 12. Comparación de la resistencia entre los uropatógenos gramnegativos y grampositivos

La comparación de la resistencia entre los dos grupos bacterianos, en la cual podemos observar que los uropatogenos grampositivos son más resistentes que los uropatogenos gramnegativos, de acuerdo a los datos se puede observar que si existe una diferencia

estadística significativa, donde el valor de significancia es $0.04 \leq 0.05$ ($P \leq 0.05$) ($F_c = 4,585$) ($gl=1$) ($P=0.040$).

Las infecciones causadas por microorganismos grampositivos son la causa más frecuente de muerte en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI), los microorganismos causantes de estas infecciones han ido cambiando y desde los años 80 los grampositivos son los agentes más comúnmente encontrados, dentro de los que se destacan *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus viridans*, principalmente en salas, *Staphylococcus* coagulasa negativa que se encuentran con frecuencia en cultivos de orina, y *Enterococcus* sp. Los cuales esta resistencia podría deberse a que estos microorganismos presentan una capa de peptidoglucano gruesa, lo cual los antimicrobianos es difícil de atravesar, parte de estos los microorganismos no presentan porinas por las cuales puedan ingresar los antimicrobianos estos mecanismo hacen que estas bacterias tengan gran ventaja para protegerse de los agentes antimicrobianos; aparte de esto estos microorganismos grampositivos producen enzimas betalactamasas extracelulares, lo cual indica que el antimicrobiano antes de ingresar a su punto de acción son destruidas o inhibidas por estas enzimas (Sierra & Vila, 2013).

Mecanismos de resistencia a antibióticos betalactámicos en grampositivos según: Fica (2014).

Alteración y producción de nuevas proteínas con baja afinidad de unión de los antibióticos (por ejemplo producción de proteínas de unión a la penicilina (PBPs) alteradas. Expresión de enzimas capaces de hidrolizar los antibióticos, inactivándolos. Estas enzimas pueden ser plasmídicas, inducibles y extracelulares.

Alteraciones de la estructura del antibiótico o del sitio blanco de acción por medio de la adición de grupos prostéticos (metilaciones, fosforilaciones o adenilaciones). Expulsión del antibiótico desde el interior de la célula bacteriana por medio de bombas de eflujo, lo cual evita que el antibiótico alcance el sitio blanco de inhibición.

Por lo tanto se concluye que si existe diferencia estadística significativa ($P \leq 0.05$) debido a que los uropatogenos grampositivos fueron más resistentes que los uropatogenos gramnegativos; pero se rechaza la hipótesis planteada debido a que nuestra hipótesis de investigación fue que los uropatogenos gramnegativos serían más resistentes que los uropatogenos grampositivos.

V. CONCLUSIONES

Los uropatogenos gramnegativos y grampositivos aislados como causantes de las infecciones del tracto urinario, fueron *Escherichia coli* en un 72.5%, seguido de *Klebsiella sp* 7.5%, *Enterobacter sp* 5.0%, *Proteus sp* 5.0%, *Enterococcus sp* 5.0%, *Citrobacter sp* 2.5% y *Staphylococcus saprophyticus* 2.5%; siendo el microorganismo más frecuente causante de las infecciones del tracto urinaria fue *Escherichia coli*.

La mayor resistencia antimicrobiana se registró en bacterias *Enterococcus sp* donde presento resistencia a penicilina, eritromicina y vancomicina en un 100% cada uno, seguidamente de *Staphylococcus saprophyticus* resistente a penicilina y eritromicina en un 100% y *Escherichia coli* resistente al ácido nalidixico 65.5%, seguido de ceftazidima en un 55.2% y sensible a nitrofurantoina en un 93.1%, aztreonan 58.6% amikacina 51.7%, siendo mayor a las demás bacterias; la evaluación de la resistencia de los uropatogenos gramnegativos y grampositivos estadísticamente no hubo diferencia estadística significativa ($P \geq 0.05$) ($F_c=1.469$; $g_l=6$; $P=0.223$).

En la comparación de la resistencia de los uropatogenos gramnegativos y grampositivos; los uropatogenos grampositivos (*Enterococcus sp* y *Staphylococcus saprophyticus*) fueron más resistentes que los uropatogenos gramnegativos.

VI. RECOMENDACIONES

Realizar otros trabajos de investigación relacionados a la resistencia de uropatogenos gramnegativos y grampositivos en cuanto a grupos vulnerables de personas como niños, ancianos, madres gestantes u otros grupos etareos que puedan ser susceptibles a infecciones del tracto urinario.

Recomendar a las instancia pertinentes, como al MINSA la implementación de medidas destinadas al uso racional y los riesgos de uso inadecuado de los antimicrobianos tanto en pacientes ambulatorios y hospitalizados ya que resulta imprescindible racionalizar los tratamientos en cada uno de estos contextos para disminuir la emergencia y diseminación de microorganismos resistentes.

Se propone que se haga un uso racional de los antimicrobianos, para evitar que los microorganismos produzcan nuevos mecanismos de resistencia que destruyen la eficacia de los mismos.

Que las instituciones relacionadas a la salud humana tomen en cuenta este trabajo de investigación con las comprobaciones respectivas a fin de que puedan elaborar nuevos antimicrobianos que evadan los mecanismos de resistencia bacteriana.

Que la facultad de Ciencias Biológicas tenga convenio con el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” para poder realizar investigaciones.

VII. REFERENCIA BIBLIOGRAFIA

- Álvaro, O. 2002. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad en pacientes ambulatorios del Hospital Nacional “Daniel Alcidez Carrión” (tesis de especialidad). Callao-Lima, Perú: Universidad Mayor de San Marcos.
- Acosta, S. 2005. *Enterococcus*, grupo asesor control de infecciones y epidemiología. <http://www.codeinsep.org/control/Enterococcus.pdf>.
- Anguino, P. 2010. Compendio de farmacología, manual litter, Editorial el Ateneo.
- Astete, L., Flores, F., Buckley, D., Villareal M. 2004. Sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en el “Hospital Arzobispo Loayza”. Revista Sociedad Peruana de Medicina Interna.
- Ambuila, E., Ramírez, L., Escobar, A., Chávez, M. 2015. Prevalencia de uropatógenos gramnegativos aislados de pacientes adultos en la ciudad de Cali, Colombia. Ciencia & Salud; Hospital “San Juan de Dios”. Ciencia & Salud. 2015; 4(13); 11-1
- Avellaneda, M. & Pecho, G. 2001. Estudio de resistencia a los antibacterianos en el centro “médico naval” de enero a diciembre, Departamento Académico de Microbiología y Parasitología Básica y Aplicada de la Universidad de San Marcos Lima-Perú.
- Baltazar, A. 2002. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad en pacientes ambulatorios del Hospital Nacional “Alcides Carrión” Callao – Perú.
- Blanco, J., Blanco, M., Blanco, JE., Mora, A., Alonso, MP., González, EA *et al.*, 2002. Enterobacterias: Características generales. Genero *Escherichia*: Manual de microbiología, España McGraw-Hill Interamericana, 301-325.
- Bretones, A., Pino, P., Torres, M., Abad, P *et al.*, 2002. Estudio observacional de los urocultivos y antibiogramas realizados ambulatoriamente en un área de salud. Vol. 12 – Núm. 7 – Julio 2002 Medifam 2002; 12: 436-44.
- Casellas, JM. 2008. Etiología – etiopatogenia de las infecciones urinarias. Laboratorio CIBIC. Sanatorio Parque y Sanatorio de Niños. Rosario, Argentina. 155 p.
- Caicedo, P., Martínez, T., Meneses, D., Joaquim, W., Imbachi, R., Mahe, D., Ramírez E. 2008. Determinar la etiología y la resistencia a los fármacos empleados en IVU en el Hospital Universitario “San José”, Popayán - Colombia.
- Cercenado, P. 2011. *Enterococcus*: Resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España, servicio de microbiología y enfermedades infecciosas, Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”, Madrid, España.
- Carmona, J. & Alonso, F. 2008. Bacteriuria asintomática en la consulta de atención primaria, Sistema Nacional de Salud. Vol. 32, N.2.
- Contreras, R. 2002. Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión /Lima: Perú Instituto Nacional de Salud.
- Comité Nacional para la Normatización de Laboratorios Clínicos (NCCLS). 2010 manual de actualización en resistencia bacteriana y normas CLSI m100 – 20.

- Cuba, P. 2013. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones urinarias en pacientes que acuden por consultorio externo del hospital III EsSalud Juliaca mayo – julio 2012, Perú.
- Chambi, Q. 2009. Resistencia de uropatógenos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido en pacientes que asisten al Hospital EsSalud Juliaca. Universidad Nacional del Altiplano 80 p.
- Crespo, M. 2002. La lectura interpretativa del antibiograma: una herramienta para predecir la resistencia bacteriana en el laboratorio de microbiología de rutina. Colombia Medical Vol. 33 N.4. 179-193.
- Echevarría, J., Sarmiento, E., Aguilar, F., y Osore, F. 2006. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. Acta médica Peruana Vol. 23 N°.1 Lima ISSN 1728-5917.
- Farina, N., Sanabria, R., Figueredo, R., Ramos, L., Samudio, M. 2005. Sobre *Staphylococcus saprophyticus* como patógeno urinario, Laboratorio “San Roque”, Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, Vol. 3 (1).
- Fica, A. 2014. Resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos, cocáceas grampositivas y anaerobios. Servicio de infectología, departamento de medicina. Hospital “Militar de Santiago”. Profesor Asociado de medicina universidad de Chile. Implicancias terapéuticas. [rev. med. clin. condes - 2014; 25(3) 432-444].
- Gracia, P. & Rodriguez, M. 2010. Enterobacterias. Unidad de enfermedades infecciosas. Servicio de medicina interna. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. España. Medicine. 2010; 10(51):3426-31 3427.
- Gonzales, T., Romero, GT., & Lino, K., 2008. Infecciones del tracto urinario en el Hospital General. Perú Cayetano Heredia, enero – junio 179 p.
- Govea, A. 2007. En el estudio titulado identificación y comparación de microorganismos, susceptibilidad y resistencia a veintidós antibióticos en pacientes con infección urinaria en México. Universidad de Colima, Facultad de Medicina
- Grave, M., Johansen, B., & Botto, H. 2010. Guía clínica sobre las infecciones urológicas © European Association of Urology, 133p.
- Hanson, N. 2003. AmpC betalactamase: what do we need to know for the future? Journal antimicrobial chemotherapy.
- Herve, B. & Porte, L. 2007. *Enterococcus* sp Parte II, retrato microbiológico, Hospital Parroquial de San Bernardo Hospital Militar del General Fernando Bribea Arán. Rev Chil Infect 2007; 24 (4): 311-312.
- Hirzel, W. 2002. Implicancias del *Staphylococcus saprophyticus* en la patología infecciosa urinaria de la mujer. Laboratoire d'Analyse de Biologie Médicale LZ4NS, 93140 Bondy Article issu des "Feuilles de Biologie", Vol. N.1.
- Jawetz, I., Melnick, E., Adelberg, E., Brooks, G. 2002. Microbiología medica .17 ava edición. Mexico, Editorial el Manual Moderno, S.A de C.V. 852 p.
- Katzung, B., Masters, S., & Trevor A. 2014. Farmacología básica y clinica. Editorial McGRAW-Hill Interamericana, editores S.A de C.V. Editorial mexicana China.1216 p.
- Koneman. Winn, H., Allen, Janda, Procop. 2008. Diagnostico Microbiológico texto y atlas a color. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 6ta Edición. 696 p.

- León, R. 2014. Multirresistencia antimicrobiana de cepas *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido aislados en urocultivo del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” Puno – 2012, Universidad Nacional del Altiplano.
- López, M., Calderón, J., Olivar, L., Parra, O., Alcázar, L., Garza, L. 2014. Susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos causantes de infección de vías urinarias bajas en un Hospital Pediátrico. México, publicado por Masson Doyma México S.A.
- López, M. 2014. Patrón de resistencia bacteriana de los agentes etiológicos causantes de infecciones de vías urinarias altas en pacientes del servicio de medicina interna de la ciudad de Nicaragua del HEODRA, Febrero 2012-Enero 2014.
- Lujan, G., Macedo, J & Redo, H. 2002. Frecuencia y susceptibilidad de patógenos aislados en infección del tracto urinario en una clínica local Lima – Perú. 186 p.
- Mendo, R. 1990. Medios de cultivo en microbiología, Manual de Laboratorio. Editora TRICELN S.A. Lima –Perú.
- Mandell, G., Bennett, J., & Dolin, R. 2004. Enfermedades infecciosas principios y práctica. 5ta. Edición. Argentina Editorial Médica –Panamericana. 1877 p.
- Madigan, M. & Martinko, J. 2005. Brock Biology of Microorganisms (11th ed. Edition). Prentice Hall. ISBN 0-13-144329-1.
- Machado, A. 2012. Evaluación de sensibilidad antibiótica en urocultivos de pacientes en primer nivel de atención en salud de Pereira, Colombia. Revista de salud pública, Vol. 14. Malagon, G. 1999. Infecciones intrahospitalarias. Buenos Aires. Medica Panamericana.
- Martin, C. 2006. Etiología y sensibilidad antibiótica de las infecciones extrahospitalarias más frecuentes. Navarra Vol. 29. N.1.
- Martínez, O., Ruiz, M., y Millán. Pérez. 2008. *Staphylococcus saprophyticus*, sensibilidad antimicrobiana, servicio de microbiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Centro de Especialidades Argüelles. Madrid. España.
- Medina, M., Torrico, G. & González, C. 2012. Medios de cultivo en un laboratorio de microbiología; <https://libroslaboratorio.files.wordpress.com/2012/09/medios-de-cultivo-en-un-laboratorio-de-microbiologc3ada.pdf>.
- Morataya, M. 2004. Determinación de resistencia antimicrobiana en infección urinaria de la comunidad en el Hospital Roosevelt, universidad de san Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia Guatemala, 64p.
- Murray, P., Rosenthal, K. & Pfaller, M. 2006. Microbiología médica. 7ma edición. Madrid – España. Gea consultoría Editorial, S.L.L. 963 p.
- Murillo, A. 2006. Uso de antibióticos en infección de vías urinarias en una unidad de primer nivel de atención en salud, Bogotá, Colombia. Rev. Salud publica Vol.8 N.2
- Noya, A. & Parada, H. 2012. Cistitis aguda, eficacia clínica del tratamiento con fosfomicina, Cadena de Atención Primaria Vol. 18 P. 4-6
- Ochoa, S. Eiros, B. Pérez, M. Inglada G. (2005) Etiología de las infecciones del tracto urinario y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. Rev Esp Quimioterap, Junio 2005; Vol.18 N. 2: 124-135.

- Ovalle, V. 2010. Actualización en resistencia bacteriana y normas CLSI 2010, detección de resistencia en bacterias gramnegativos, Bogotá.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2000. Resistencia a los antimicrobianos, una amenaza mundial: los hechos (pdf). Boletín de Medicamentos esenciales. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2250s/s2250s.pdf>.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2015. Resistencia a los antimicrobianos. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>.
- Perez, D., Rodriguez, C. & Zhurbenko, R. 2010. Aspectos fundamentales sobre el género *Enterococcus* como patógeno de elevada importancia en la actualidad, Revista Cubana de Higiene y Epidemiología; 48(2)147-161
- Pérez, P. 1998. Resistencia bacteriana a, antimicrobianos: su importancia, en la toma de decisiones en la práctica diario. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Madrid.
- Prieto, V. 2006. La clínica y el laboratorio, interpretación de análisis, pruebas funcionales exploración de los síndromes y cuadro biológicos de enfermedades. 20ava edición, Editorial Masson S. A. Barcelona España.
- Quiñonez, D., Abreu, M., Marrero, D., Álvarez, B., *et al.*, 2011. Susceptibilidad antimicrobiana y bases genéticas de la resistencia de cepas de *Enterococcus* causantes de infecciones en Cuba.
- Rodríguez, E., León, G., Peterson, S., Pérez, G., Raúl, H., González, D. 2014. La evolución de la resistencia bacteriana en México, Instituto Nacional de Salud Bogotá, Colombia Biomédica, Vol. 34, N. 1, abril, ISSN: 0120-4157.
- Rojas, N., Radice, E. & García, F. 2006. Bacteriología diagnóstica. Universidad de Costa Rica, Facultad de Microbiología. 155 p.
- Rondon, M., Garcia, A., & Orence, O. 2011. Infección del tracto urinario, Universidad de los Andes, Av. 3 Independencia Edificio Central del Rectorado Mérida, Venezuela, publicacionesva@gmail.com www2.ula.ve/publicacionesacademicas.
- Rosen, D., Hooton, T., Stamm, W., Humphrey, P. and Hultgren, S. 2007. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. Plos medicine. Volumen 4 issue 12 Edición.329.
- Seija, V. 2008. Genero *Staphylococcus* temas de bacteriología y virología médica
- Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología del Perú (SENAMHI). 2012. Clima del departamento de puno. Recuperado a partir de www.desenamhi.gob.pe/site/dr13/?p
- Sierra, R. & Vila, J. 2013. Mecanismos de acción y de resistencia a los antimicrobianos en bacterias grampositivos. Centro de diagnóstico biomédico, servicio de microbiología Facultad de Medicina – Universidad de Barcelona. 11 p. http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/42429/2/02.JMSO_article_I.pdf
- Sherris, D. 2010. Microbiología médica. México, Quinta edición. 776 p.
- Talens, V., Garrigues, T., y Canton, E. 2002. Mecanismos de resistencia a las quinolonas. Revista española de quimioterapia. Vol. 15, N° 1; España sociedad española de quimioterapia, marzo.
- Tahmina, J. & Shikha, P. 2011, las infecciones del tracto urinario causadas por *Staphylococcus saprophyticus* y su patrón de sensibilidad a los antimicrobianos en

mujeres adultas. Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina Sir Salimullah. Bangladesh J Med Microbiol; 05 (01): 21-25.

Tafur, D., Torres, A., & Villegas, V., 2008. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias gramnegativas. Centro internacional de entrenamiento e investigación médicas, Cali Colombia, Vol. 12, N° 3.

Torrico, E. & Trigoso, C. (2003). Manual de Procedimientos y Control de Calidad Interno Método de Kirby Bauer. La Paz Bolivia OPS/OMS, 58.

Varela, A. 2007. Comparación de la resistencia al tratamiento de infecciones urinarias no complicadas a nivel internacional, con historias clínicas del servicio de urgencias del Hospital "san Ignacio" del año 2007, Bogotá.

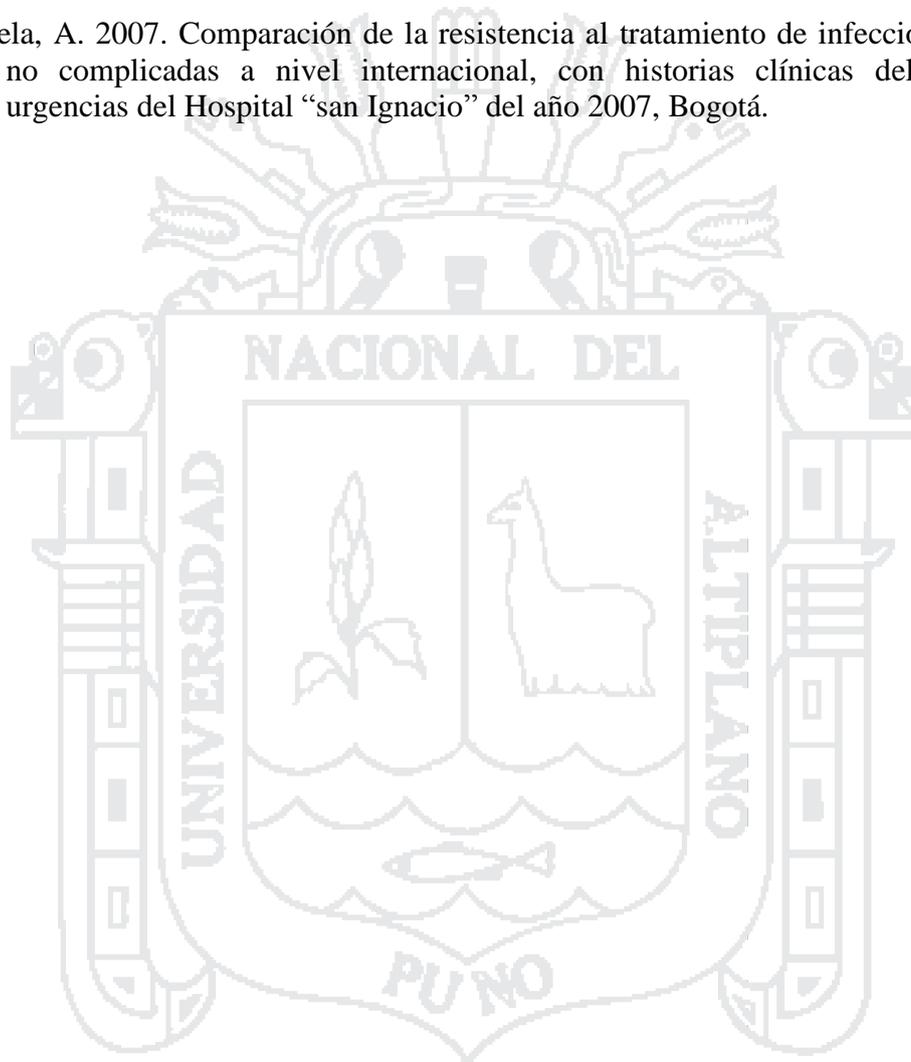
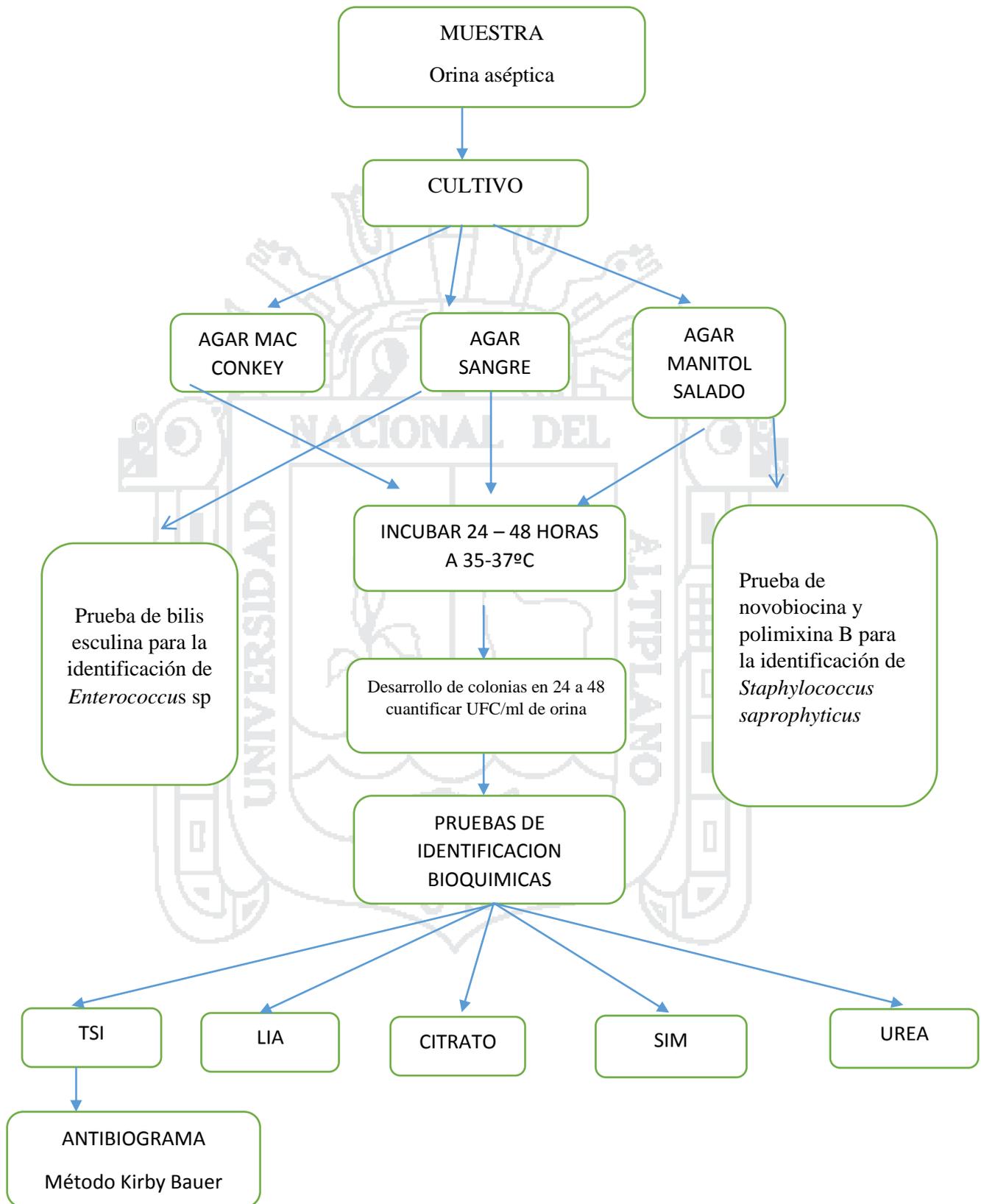




Figura 13. Fluxograma



Cuadro 10. Antimicrobianos y diámetros críticos para enterobacterias

ANTIMICROBIANO	CONTENIDO DEL DISCO	DIAMETRO EN mm		
		R	I	S
PENICILINAS				
Ampicilina	10 µg	£ 13	14-16	³17
CEFALOSPORINAS				
Cefalotina	30 µg	£ 14	15-17	³18
Cefuroxima axetil (oral)	30 µg	£ 14	15-22	³23
Cefuroxima sodium (parenteral)	30 µg	£ 14	15-17	³18
Cefoxitina	30 µg	£ 14	15-17	³18
Cefotaxima	30 µg	£ 14	15-22	³23
Ceftriaxona	30 µg	£ 13	14-20	³21
Ceftazidima	30 µg	£14	15-17	³18
Cefixima	5 µg	£ 15	16-18	³19
Cefpirome *	30 µg	£ 14	15-17	³18
Cefepime	30 µg	£ 14	15-17	³18
B LACTAMICO/ INHIBIDOR DE BETALACTAMASA				
Ampicilina/Sulbactam	10/10 µg	£ 11	12-14	³15
Amoxicilina/Ácido Clavulánico	20/10 µg	£ 13	14-17	³18
Cefoperazona/sulbactam +	75 µg/30 µg	£ 15	16-20	³21
MONOBACTAMS				
Aztreonam	30 µg	£ 15	16-21	³22
CARBAPENEMS				
Imipenem	10 µg	£ 13	14-15	³16
Meropenem	10 µg	£ 13	14-15	³16
AMINOGLUCOSIDOS				
Gentamicina	10 µg	£ 12	13-14	³15
Amikacina	30 µg	£ 14	15-16	³17
QUINOLONAS				
Acido nalidíxico	30 µg	£ 13	14-18	³19
Norfloxacin	10 µg	£ 12	13-16	³17
Ciprofloxacina	5 µg	£ 15	16-20	³21
Ofloxacin	5 µg	£ 12	13-15	³16
TETRACICLINA				
Tetraciclina	30 µg	£ 14	15-18	³19
OTROS				
Cloramfenicol	30 µg	£ 12	13-17	³18
Trimetoprim/sulfametoxazol	1,25/23,75µg	£ 10	11-15	³16

Fuente. (CLSI, 2010)

Cuadro 11. Reacciones bioquímicas de enterobacterias

GRUPO I HIDRÓGENOS SULFURADOS (H₂S) POSITIVOS)

Aerogenicos (gas positivo)

TSI	GAS	H ₂ S	LIA	INDOL	CITRATO	UREA	MOV	ENTEROBACTERIAS
K/A	2+	4+	K/K	-	+	-	-	<i>Salmonella</i>
K/A o A/A	2+	4+	K/K	-	+	-	+	<i>Arizona</i>
K/A o A/A	2+	4+	K/A	-	+	+	+	<i>Citrobacter</i>
K/A o A/A	2+	4+	R/A	- o +	D	+	+	<i>Proteus</i>
K/A	2+	4+	K/K	+	-	-	+	<i>Edwardsiella</i>

GRUPO II HIDROGENO SULFURADO (H₂S) NEGATIVO

Aerogenos (gas positivo)

TSI	GAS	H ₂ S	LIA	INDOL	CIT	UREA	MOV	ENTEROBACTERIAS
A/A o K/A	2+	-	K/K o K/A	+	-	-	V	<i>Escherichia coli</i>
A/A	4+	-	K/K	+ o -	+	+	-	<i>Klebsiella</i>
A/A o K/A	3+	-	K/K o K/A	-	+	D	+ o V	<i>Enterobacter</i>
K/A o A/A	2+	-	K/K	-	+	-	+ o V	<i>Serratia</i>
K/A	+	-	K/A o R/A	+	D	+	+	<i>Proteus</i>
K/A	+	-	K/A o A/A	+	+	-	V	<i>Paratyphi A</i>

Anaerogenicos (gas negativo)

TSI	GAS	H ₂ S	LIA	INDOL	CIT	UREA	MOV	ENTEROBACTERIAS
K/A	-	-	K/A	+ o -	-	-	-	<i>Shigella</i>
A/A o K/A	-	-	K/K o K/N	+	-	-	V	<i>Escherichia coli</i>
A/A o K/A	-	-	K/A	+ o -	+	D	+ o V	<i>Enterobacter</i>
A/A	-	-	K/K	-	+	-	+ o V	<i>Serratia</i>
K/A	-	-	R/A	+	D	+	+	<i>Proteus</i>
K/A	-	-	R/A	+	+	-	+ o -	<i>Providencia</i>
A/A	-	-	A/A o K/A	+ o -	-	V	V	<i>Yersinia</i>

K = alcalino

A = acido

R = rojo

N = neutro

D = desconocido

V = variable

Figuras de la investigación

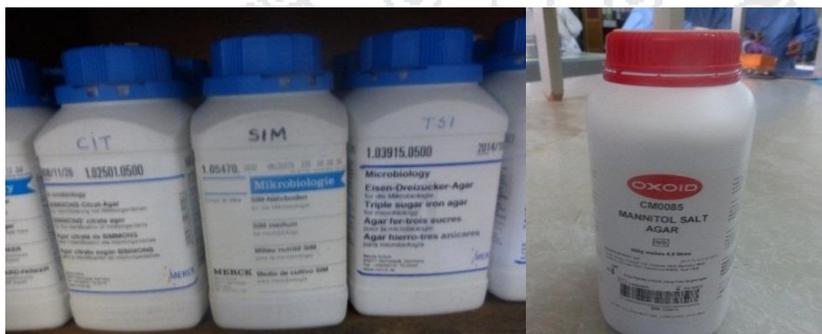
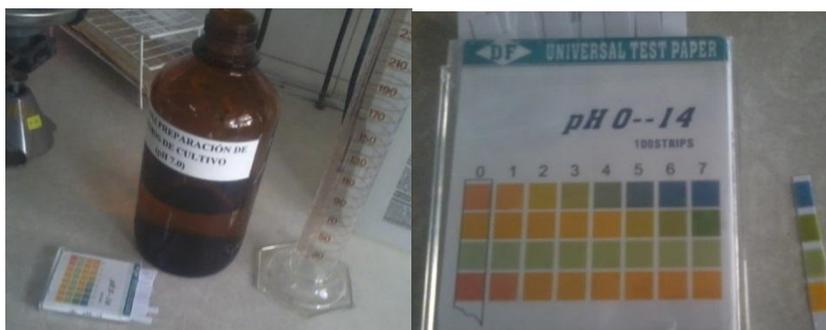


Figura 12. Materiales para la preparación de medios de cultivos



Figura 13. Medios de cultivos, medios diferenciales y medios para la prueba de sensibilidad antimicrobiana



Figura 14. Preparación de placas para la esterilización y los medios de cultivo y medios de confirmación bioquímica fueron autoclavados



Figura 15. Medios de cultivos listos para la inoculación de su respectiva muestra; luego los medios de cultivos se guardaron en el refrigerador a 8°C para que no se contaminen



Figura 16. Muestras de orina, en frascos estériles con precinto de esterilidad, crecimiento de uropatogenos en agar MacConkey y agar sangre.



Figura 17. Discos de antimicrobianos usados para el antibiograma





Figura 18. Realizando el respectivo antibiograma



Figura 19. Luego de realizar los antibiogramas se guardó los medios en la estufa a 37°C por 24 horas y luego se hizo la respectiva lectura con una regla milimetrada.



Figura 20. Luego de haber realizado las lecturas, el material biológico fue autoclavado para eliminar material biológico.

FICHA CLINICA

Departamento de laboratorio clínico y anatomía patológica (laboratorio)



I. DATOS PERSONALES

Nombres y apellidos.....

Edad.....sexo.....estado civil.....

Diagnóstico clínico.....

Paciente: hospitalario () consultorio externo ()

ANALISIS EN LABORATORIO

Cultivo.....

Germen aislado.....

Recuento de colonias.....UFC/ML

Antibióticos consumidos dentro de las 48 horas, previas a la toma de muestra

Si () No ()

II. ANTIBIOGRAMA

Antimicrobiano	Sensible	Intermedio	Resistente
Gramnegativos			
nitrofurantoina			
ácido nalidixico			
Amikacina			
ceftazidima			
Aztreonam			
Grampositivos			
Penicilina G			
Oxacilina			
Vancomicina			
Eritromicina			
Sulfametoxazol/trimetoprim			

Fuente: Elaboración propia

PERU
Ministerio
de SaludHOSPITAL REGIONAL MANUEL NUÑEZ BUTRON
AV. EL SOL N°1022

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA CLÍNICA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

“Año de la Consolidación del Mar de Grau”

CONSTANCIA

El Jefe del Departamento de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” de Puno.

HACE CONSTAR:

Que la Srta. Roxana APAZA TURPO bachiller la Facultad en Ciencias Biológicas de la UNA Puno ha realizado su trabajo de Investigación “Resistencia de Uropatógenos Gram negativos y positivos a los Antimicrobianos que se Prescriben en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” 2016 durante los meses de marzo a mayo del presente año.

Se expide el presente a solicitud personal para fines administrativos que crea por conveniente.

Puno, 04 de Setiembre del 2016

Atentamente



Dr. Francisco A. Lajo Soto
Patólogo Clínico y Anatomía Patológica
JEFE DE DEPARTAMENTO
C.M.P. 28005 INIC. 13700