



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
"Dr. FRANCISCO BATTISTINI CASALTA"
COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

ACTA

TGB-2023-14-08

Los abajo firmantes, Profesores: Prof. FERNANDO LINARES Prof. IVAN AMAYA y Prof. MARIELIS CHAHLA, Reunidos en: Salón Kennedy Quince

a la hora: 9:30 am

Constituidos en Jurado para la evaluación del Trabajo de Grado, Titulado:

BACILOS GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI.

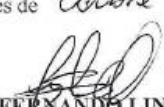
Del Bachiller NEUMANN LINARES JOSÉ DANIEL C.I.: 27731480, como requisito parcial para optar al Título de **Licenciatura en Bioanálisis** en la Universidad de Oriente, acordamos declarar al trabajo:

VEREDICTO

REPROBADO	APROBADO	APROBADO MENCIÓN HONORIFICA	☒	APROBADO MENCIÓN PUBLICACIÓN	
-----------	----------	-----------------------------	-------------------------------------	------------------------------	--

En fe de lo cual, firmamos la presente Acta.

En Ciudad Bolívar, a los 27 días del mes de Octubre de 2023


Prof. FERNANDO LINARES
Miembro Tutor


Prof. IVAN AMAYA
Miembro Principal


Prof. MARIELIS CHAHLA
Miembro Principal


Prof. IVAN AMAYA RODRIGUEZ
Coordinador Comisión Trabajos de Grado



DEL PUEBLO VENIMOS / HACIA EL PUEBLO VAMOS
Avenida José Méndez c/o Columbo Silva- Sector Barrio Ajuro- Edificio de Escuela Ciencias de la Salud- Planta Baja- Ciudad Bolívar- Edo. Bolívar- Venezuela.
Teléfono (0285) 6324976



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
"Dr. FRANCISCO BATTISTINI CASALTA"
COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADO

ACTA

TGB-2023-14-08

Los abajo firmantes, Profesores: Prof. FERNANDO LINARES Prof. IVAN AMAYA y Prof. MARIELIS CHAHLA, Reunidos en: Salón Hernández Obispo

a la hora: 9:30 am

Constituidos en Jurado para la evaluación del Trabajo de Grado, Titulado:

BACILOS GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI.

Del Bachiller **GORDILLO SÁNCHEZ LUCIANA ANDREINA** C.I.: 27213675, como requisito parcial para optar al Título de **Licenciatura en Bioanálisis** en la Universidad de Oriente, acordamos declarar al trabajo:

VEREDICTO

REPROBADO	APROBADO	APROBADO MENCIÓN HONORÍFICA	☒	APROBADO MENCIÓN PUBLICACIÓN
-----------	----------	-----------------------------	-------------------------------------	------------------------------

En fe de lo cual, firmamos la presente Acta.

En Ciudad Bolívar, a los 27 días del mes de octubre de 2023

Prof. FERNANDO LINARES
Miembro Tutor

Prof. IVAN AMAYA
Miembro Principal

Prof. MARIELIS CHAHLA
Miembro Principal

Prof. IVÁN AMAYA RODRIGUEZ
Coordinador comisión Trabajos de Grado



DEL PUEBLO VENIMOS / HACIA EL PUEBLO VAMOS

Avenida José Méndez o/c Columbo Silva- Sector Barrio Ajuro- Edificio de Escuela Ciencias de la Salud- Planta Baja- Ciudad Bolívar- Edo. Bolívar- Venezuela.
Teléfono (0285) 6324976



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
“Dr. Francisco Battistini Casalta”
DEPARTAMENTO DE PARASITOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA

**BACILOS GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE
BETALACTAMASAS DE EXPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES
ATENDIDOS EN EL LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI.**

Tutor:

Lcdo. Fernando Linares.

Autores:

Br. José Daniel Neumann
Linares

C.I. 27.731.480

Br. Luciana Andreina Gordillo
Sánchez

C.I. 27.213.675

Como requisito parcial para optar al título de Licenciatura en Bioanálisis

Ciudad Bolívar, octubre 2023.

ÍNDICE

DEDICATORIA	V
AGRADECIMIENTOS	VI
RESUMEN	VIII
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVOS	19
Objetivo general	19
Objetivos específicos	19
METODOLOGÍA	20
Tipo de estudio.....	20
Población	20
Muestra	20
Criterios de inclusión	20
Criterios de exclusión	20
Procedimientos.....	21
Técnica de recolección de datos y análisis de resultados.....	21
Métodos	21
Análisis de resultados	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES	53
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
APÉNDICES.....	63
APÉNDICE A.....	64
APÉNDICE B	65
APÉNDICE C	66

DEDICATORIA

La presente tesis está dedicada a:

Nuestros padres; que esperaron con ansias este momento.

Nuestros profesores y tutores; que a través de sus enseñanzas, ideas y correcciones hicieron posible la culminación de este trabajo de grado.

Todos aquellos estudiantes y profesionales; que dedican su profesión a la búsqueda de conocimientos y al cuidado y mejora de la sociedad.

Nuestra alma mater y todos los que la constituyen; que, a pesar de convertir este proceso en un reto, fueron el seno donde por primera vez pudimos aprender y evolucionar como estudiantes y futuros profesionales.

AGRADECIMIENTOS

A:

Mis padres; Lusneida y José Gregorio, no se puede describir su gran ayuda y apoyo en todo este camino personal y universitario.

Mi padrastro; Luis, por toda su ayuda, apoyo y motivación en los momentos más difícil.

Mi hermana; Mariangelys, por estar allí en las buenas y en las malas apoyándome.

Los profesores Iván Amaya y Fernando Linares; por permitirme realizar este proyecto, por su asesoría.

Mi compañera; Luciana Gordillo por apoyarme y poder hacer este proyecto en conjunto.

Todos los que de alguna forma me han ayudado.

José Neumann

Luego de procesos de mucha incógnita y de crecimiento personal en los cuales alcanzar este objetivo se volvió un reto, me veo en la necesidad de agradecer a todas aquellas personas que estuvieron para mí cuando lo necesite y que hicieron que este camino fuese posible:

Agradezco a mis padres; los cuales siempre han sido un pilar fundamental en mi vida y de los cuales he dependido una y otra vez para no rendirme.

A mis tíos y primos; los cuales se encargaron de mantenerme en pie, con los pies sobre la tierra, y que me dieron palabras de ánimo, en ocasiones llamados de atención también, para seguir firme, enfocada y siempre confiando en mis habilidades.

A mis amigos; dentro de ellos mi compañero de tesis, que también han sido una parte fundamental en mi desarrollo, en mi madurez, y que me han enseñado que no importa cuán difícil sea el lidiar con personas diferentes a ti, mientras que el apoyo y el cariño estén presentes, siempre habrá manera de seguir adelante; “dándole la vuelta a la situación” y aceptando tus errores.

A los licenciados, personal de laboratorio y médicos; que a lo largo de la carrera y especialmente en el momento de las pasantías, se esforzaron por compartir sus conocimientos conmigo, por enseñarme a no temer de los errores, por impulsarme a seguir haciendo las cosas aún después de situaciones desbordantes y, sobre todo, por darme todos aquellos consejos e ideas que siempre estarán presentes y que me hacen recordarlos con mucho aprecio y admiración.

Luciana Gordillo



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
ESCUELA CIENCIAS DE LA SALUD
“Dr. Francisco Battistini Casalta”
DEPARTAMENTO DE PARASITOLOGIA Y MICROBIOLOGIA

RESUMEN

Título: BACILOS GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE EXPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI.

Autores: Br. Gordillo Sánchez, Luciana Andreina, Br. Neumann Linares, José Daniel

Tutor: Lcdo. Fernando Linares.

Las infecciones del tracto urinario son una de las enfermedades más comunes en la población, afectando tanto a hombres como a mujeres. Uno de los agentes causantes de estas infecciones son las bacterias Gram negativas fermentadoras y no fermentadoras, un grupo de microorganismos que han ganado gran relevancia en los últimos años por su capacidad de resistir antibióticos. La resistencia a los antibióticos se ha convertido en un problema mundial y las bacterias Gram negativas no son una excepción. La resistencia se puede adquirir a través de diferentes mecanismos, como la producción de enzimas que inactivan los antibióticos o cambios en las proteínas diana a las que se unen. Esta resistencia plantea un desafío importante en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario causadas por estas bacterias. Es por ello que el objetivo general de este estudio consistió en señalar la frecuencia de Bacilos Gram negativos fermentadores y no fermentadores productores de BLEE aislados en muestras de orina en pacientes atendidos. Se encontró que el 55,22% de los casos de ITU mostraron crecimiento microbiano. Se observó que las mujeres de 30 años en adelante, hasta mayores de 75 años, tuvieron mayor frecuencia de casos positivos de ITU. El grupo bacteriano aislado más común fueron los bacilos Gram negativos, en mujeres de 60 a 75 años. Específicamente, la especie bacteriana más frecuentemente aislada fue *Escherichia coli*, presente en un 53% de los casos en mujeres. Se identificaron antibióticos con baja efectividad frente a *E. coli*, siendo los más notables la Cefepima, Norfloxacin, Ciprofloxacina, Trimetoprima-sulfametoxazol y Ampicilina-sulbactam. En cuanto a otras Enterobacterias diferentes a *E. coli*, se encontró resistencia frecuente a las Cefalosporinas, Ciprofloxacina, Ampicilina-sulbactam y Trimetoprima-sulfametoxazol. En cuanto a las bacterias Gram negativas no fermentadoras, se observó una alta sensibilidad a los carbapenémicos (superior al 55%), así como a los aminoglucósidos, y alta resistencia a la Ciprofloxacina. Finalmente, se concluyó que el mecanismo de resistencia tipo BLEE fue el más frecuentemente detectado en *E. coli*.

Palabras claves: Enterobacterias, ITU, BLEE, Antibióticos, Resistencia bacteriana, Perfil de susceptibilidad, Bacterias Gram negativas no fermentadoras.

INTRODUCCIÓN

La familia Enterobacteriaceae es el grupo más grande y heterogéneo de bacilos gramnegativos (BGN) con importancia clínica. Aunque se trata de una familia compleja, en la que se han descrito 50 géneros y cientos de especies y subespecies, la mayoría de las infecciones en seres humanos están causadas por relativamente pocas especies. Son microorganismos ubicuos que se encuentran en el suelo, agua y vegetación y además forman parte de la flora intestinal de muchos animales incluido el ser humano (Navarro *et al.*, 2010).

Las enterobacterias se encuentran entre las bacterias más grandes, pues miden 2 a 4 μm de longitud con bordes paralelos y extremos redondeados; su forma varía desde cocobacilos grandes hasta de bacilos elongados, filamentosos y no forman esporas ni presentan tinción acidorresistente. Estas bacterias proliferan con facilidad en medios simples, a menudo con sólo una fuente energética de carbono. Su crecimiento es rápido bajo condiciones aerobias y anaerobias, produciendo colonias de 2 a 5 mm en medios de agar y con turbidez difusa en caldos de cultivo después de 12 a 18 horas de incubación (Ryan *et al.*, 2017).

Todas las enterobacterias fermentan glucosa, reducen nitratos a nitritos y son negativas para oxidasa. Las designaciones de género y especie se basan en características fenotípicas, como los patrones de fermentación de carbohidratos y el desdoblamiento de aminoácidos. Son, con mucho, la causa más común de infecciones de vías urinarias (UTI), un número limitado de especies también son agentes causales de diarrea y la diseminación al torrente sanguíneo causa choque endotóxico por bacterias Gram negativas, complicación temible y a menudo letal (Ryan *et al.*, 2017).

Algunas especies (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Morganella morganii*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., etc.) que forman parte de la microbiota normal, pueden comportarse como patógenos oportunistas. Sin embargo, no todos los géneros o especies de un mismo género son patógenos, sólo un pequeño grupo de especies se consideran patógenos estrictos (*Shigella* spp., varios serovares de *Salmonella*, *Yersinia* spp.) que se han adaptado al ser humano y se consideran patógenos primarios (Fariñas y Martínez, 2013).

El principal cambio en su clasificación taxonómica se produjo en 2016, cuando Adelou *et al.*, basándose en los análisis filogenéticos y en los análisis de las características moleculares conservadas, propusieron que el orden *Enterobacteriales*, que tenía una única familia *Enterobacteriaceae*, cambiara su nombre a orden *Enterobacterales*, y se dividiera en siete familias: *Enterobacteriaceae*, *Erwiniaceae* fam. nov., *Pectobacteriaceae* fam. nov., *Yersiniaceae* fam. nov., *Hafniaceae* fam. nov., *Morganellaceae* fam. nov., y *Budviciaceae* fam. nov. El orden *Enterobacterales* contiene el género tipo *Enterobacter*, y su descripción es la misma que la de la familia *Enterobacteriaceae* (Morales *et al.*, 2019).

La importancia clínica de los géneros del orden de los Enterobacterales por ejemplo: *Klebsiella* spp, *E. coli* y *Enterobacter cloacae* está dada por su relación como agente causal de infecciones en el humano en el tracto urinario, respiratorio, de sitio operatorio, torrente sanguíneo, intrabdominales, del sistema nervioso, tejidos blandos y la colonización de dispositivos médicos invasivos, presentándose en ámbitos comunitarios y clínicos (Beltrán-Toca, 2020).

El prototipo de infección oportunista es la infección de vías urinarias, en la cual las enterobacterias logran el acceso a la vejiga por traumatismos menores o instrumentación. Las cepas con capacidad para adherirse a las células del epitelio urinario pueden persistir y multiplicarse en la orina que es rica en nutrientes y en

ocasiones se diseminan a través de los uréteres hasta la pelvis renal y el riñón (pielonefritis). Dicha infección se manifiesta por disuria y polaquiuria cuando se limita a la vejiga, con la adición de fiebre y dolor en el costado cuando la infección se disemina hacia los riñones. Así, los traumatismos cutáneos o de mucosas pueden permitir el acceso a tejidos blandos y la aspiración hacia los pulmones con colonización relevante del aparato respiratorio con enterobacterias (Ryan *et al.*, 2017).

El cultivo es el principal método para el diagnóstico de enterobacterias; todas las enterobacterias se aíslan con facilidad en los medios de cultivo habituales bajo casi cualquier condición de incubación. Medios indicadores especiales, como el agar de MacConkey, se utilizan a menudo para el aislamiento primario con el fin de acelerar el aislamiento de muchas especies. Por ejemplo, los patógenos comunes *E. coli* y *Klebsiella* por lo común fermentan lactosa con rapidez y producen colonias ácidas (de color rosado) en el agar de MacConkey, en tanto que los patógenos intestinales *Salmonella* y *Shigella* no lo hacen. Las mejoras en la comprensión de las bases moleculares y genéticas para la virulencia han conducido al desarrollo de técnicas inmunodiagnósticas y de análisis directo de ácidos nucleicos para la detección de genes de toxinas, adhesinas o invasinas en material clínico (p. ej., heces); la limitación de estos métodos es que aún son muy costosos para su uso en laboratorios clínicos, pero son de gran utilidad en el trabajo epidemiológico y en la investigación clínica (Ryan *et al.*, 2017).

Por otro lado, los bacilos Gram negativos no fermentadores (BNNF) designa un grupo heterogéneo de microorganismos incapaces de fermentar diversos hidratos de carbono, entre ellos la glucosa. La mayoría de ellos son aerobios estrictos no esporulados y abundan en reservorios naturales como el suelo y agua, formando también parte de la microbiota normal del hombre (Guerrero *et al.*, 2014).

Su gran resistencia a factores ambientales severos les permite propagarse rápidamente y desarrollar resistencia a todos los antimicrobianos convencionales. Se consideran microorganismos oportunistas, ya que afectan principalmente a pacientes hospitalizados en unidades de críticos, inmunodeprimidos, portadores de material protésico, ampliamente instrumentados y tratados previamente con antibióticos; destacándose por causar brotes en los hospitales. Dentro de estos, *Pseudomonas aeruginosa*, Complejo *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* (*A. calcoaceticus*, *A. baumannii*, *A. pittii*, *A. nosocomialis*, *A. seifertii*, *A. lactucae*), *Stenotrophomonas maltophilia* y Complejo *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*, *B. multivorans*, *B. cenocepacia*, *B. stabilis*, *B. vietnamiensis*, *B. dolosa*, *B. ambifaria*, *B. anthina*, *B. pyrrocinia*, *B. ubonensis*, *B. latens*, *B. diffusa*, *B. arboris*, *B. seminalis*, *B. metallica*, *B. contaminans*, *B. lata*, *B. pseudomultivorans*) a son los que tienen mayor implicación clínica (Pestaña *et al.*, 2018).

Dada su ubicuidad los BNNF pueden sobrevivir en el ambiente hospitalario, en: agua destilada, soluciones salinas, tubuladuras, superficies húmedas, humidificadores, incubadoras, nebulizadores, catéteres, soluciones desinfectantes y en superficies inertes, constituyendo reservorios de potenciales infecciones. Estos microorganismos en algunas ocasiones se asocian a bacteriemias, infecciones del tracto urinario, meningitis y otras localizaciones, pero se relacionan fundamentalmente con neumonías nosocomiales, sobre todo en pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva (Sucin, 2014).

El tratamiento de las infecciones causadas por los BNNF es complicado, ya que no sólo presentan resistencia natural a diferentes familias de antibióticos, sino que además tienen una gran capacidad para adquirir nuevos mecanismos de resistencia por intercambio genético o durante el tratamiento, por lo que a menudo presentan patrones de multirresistencia (Pestaña *et al.*, 2018). En numerosas ocasiones, la alternativa de tratamiento en infecciones por estas bacterias queda reducida al uso de

carbapenemicos, pero la adquisición de nuevos mecanismos de resistencia a estos antibióticos es cada vez mayor y requiere de pruebas especiales para su detección (Ochoa, 2017).

Los bacilos Gram negativos aerobios constituyen más del 50% del total de los aislamientos bacterianos de importancia clínica. De estos, entre un 12% y un 16% corresponde a BNNF. Dado a su diversidad de mecanismos de resistencia, tanto intrínseca como adquirida, causan que en las infecciones del tracto urinario haya un amplio uso empírico de antibióticos de amplio espectro (Sucin, 2014).

La infección del tracto urinario (ITU) se define como el aislamiento de un agente patógeno en la orina o la presencia de leucocituria, nitritos y/o bacteriuria; junto con la presencia de síntomas urinarios (disuria, nicturia, polaquiuria, orinas turbias). Las infecciones del tracto urinario pueden ser clasificadas según su localización, presencia de anomalías estructurales y/o funcionales y condiciones clínicas especiales, lo que permite precisar el estudio y tratamiento requerido; en ocasiones puede tratarse de infecciones no complicadas manejables de forma ambulatoria, sin embargo, pueden progresar generando diversas complicaciones que requieren manejo intrahospitalario (Long *et al.*, 2018).

Las infecciones del tracto urinario son de gran importancia por su prevalencia. Se ven influenciadas por el estilo de vida de cada persona, el uso de catéteres, diabetes, entre otros factores, y por lo general afectan más al sexo femenino; pues alrededor del 40% de las mujeres desarrollan algún síntoma de infección en el tracto urinario por lo menos una vez en su vida (Ibarra, 2017). La clasificación de las ITU de gran utilidad desde el punto de vista clínico es la que distingue entre complicadas y no complicadas: Las ITU complicadas son las que ocurren debido a factores anatómicos, funcionales o farmacológicos que predisponen al paciente a una infección persistente o recurrente o a fracaso del tratamiento; dentro de estos se

incluyen condiciones a menudo encontradas en ancianos como ampliación de la próstata, obstrucciones y otros problemas que requieren la colocación de dispositivos urinarios. Las ITU no complicadas, son las que se presentan en pacientes que tienen un tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas, y sin una historia reciente de instrumentación (Villareal, 2019).

Entre los gérmenes etiológicos más frecuentes que causan esta patología están las bacterias Gram negativas, siendo *Escherichia coli* la responsable del 85% de todos los casos, seguida de *Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*, *Enterobacter* spp., y *Pseudomonas* spp.; y, en menor frecuencia, los microorganismos Gram positivos como *Staphylococcus saprophyticus* y *Enterococcus* (Davila *et al.*, 2019).

Todas las porciones del aparato urinario se unen por un medio líquido, y por tanto, la infección puede diseminarse a todas las áreas involucradas del aparato urinario. Es común la colonización bacteriana de la orina en su trayecto (bacteriuria) y en ocasiones tiene como consecuencia la invasión microbiana de los tejidos que participan en la producción, transporte y almacenamiento de la misma. Las infecciones del aparato urinario superior, que consiste en riñón y pelvis, se conocen como pielonefritis; y las infecciones del aparato urinario inferior pueden afectar la vejiga (cistitis), uretra (uretritis) o próstata (prostatitis) (Ryan *et al.*, 2017).

El tratamiento de la ITU varía según las características clínicas de la misma, sumado a los factores de riesgo asociados. En este contexto, se destaca que en la práctica diaria de los hospitales comunitarios habitualmente se opta por el uso de antibióticos previo al resultado de un urocultivo y antibiograma, específicamente antibióticos con alta eficacia sobre agentes microbiológicos con alta incidencia, buena distribución corporal, alta concentración en las vías urinarias y con toxicidad baja (Catalán, 2017).

Los antibióticos actúan mediante diferentes mecanismos de acción: inhiben la síntesis de la pared bacteriana (beta-lactámicos), alteran la membrana citoplásmica, inhiben la síntesis proteica, alteran el metabolismo o estructura de los ácidos nucleicos, bloquean la síntesis de factores metabólicos e inhiben betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) (Alós, 2017).

Por sus características y virulencia, los uropatógenos durante muchos años han estado sometidos a la acción de múltiples antimicrobianos: betalactámicos (con inhibidores o sin ellos), fluoroquinolonas, aminoglucósidos, furanos, entre otros, todos han estado presentes en algún momento en los esquemas terapéuticos de las infecciones de vías urinarias (Garza-Montúfar *et al.*, 2018). Lo que ha ocasionado que estas bacterias hayan ido desarrollando evolutivamente mecanismos de resistencia que en la actualidad las hacen incluirse en el grupo llamado ESCAPE, el cual incluye a microorganismos tan invasivos como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, *Clostridium difficile*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus* resistente a vancomicina (Trueba *et al.*, 2014).

Las bacterias adquieren resistencia a los antimicrobianos por dos procesos con diferente base genética: aparición de mutaciones y adquisición de genes de resistencia. La recombinación genética es un proceso de intercambio físico de ADN entre elementos genéticos, mediante el cual las bacterias incorporan genes de resistencia a antibióticos. El intercambio de genes implica la participación de elementos genéticos de transferencia de genes entre los que se incluyen los plásmidos, las secuencias de inserción, los integrones, los transposones y los bacteriófagos. Se estudiaron tres mecanismos mediante los cuales se transfiere y recombina el ADN haciendo que una bacteria sensible adquiriera genes de resistencia exógenos: transformación, transducción y conjugación (Sánchez *et al.*, 2017).

La resistencia hacia los antibióticos por modificación de las proteínas PBP, impiden la unión del antibiótico a su lugar de acción, impermeabilidad de la pared por cambios en las porinas (que disminuyen la permeabilidad del fármaco hacia el interior de la pared bacteriana), extracción activa o bomba de flujo que reduce las concentraciones de antibiótico disponible y producción de beta-lactamasas que inactivan al antimicrobiano (inhibición enzimática) (Mosquito *et al.*, 2017).

Así, el aumento de esta resistencia antimicrobiana puede deberse, en una pequeña parte, a la recomendación de iniciar el tratamiento de forma empírica, sin necesidad de documentación microbiológica, ante síntomas predictores de infección urinaria no complicada baja, al uso excesivo de la automedicación la prolongación del tratamiento más allá de lo necesario y la poca adherencia al mismo, teniendo como consecuencia un aumento en los costos relacionados al tratamiento e incluso hospitalización de los pacientes (Santa Cruz-López *et al.*, 2020).

Estos mecanismos de resistencia plantean una grave amenaza para la salud pública mundial. En la actualidad se calcula que aproximadamente el 40% de todos los pacientes hospitalizados reciben tratamiento con antibióticos, los que la mayoría de las veces resultan de utilidad incuestionable. Sin embargo, su amplio uso fomenta el aumento de la resistencia de los gérmenes, lo que crea una necesidad cada vez mayor de nuevas drogas (Alvo *et al.*, 2016).

La resistencia a los antibióticos apareció con la introducción de estos fármacos en las instituciones médicas y aumentó a medida que se generalizó su administración clínica y en otras áreas del quehacer humano (ganadería, acuicultura, silvicultura, entre otras); por ello, desde la aparición de antimicrobianos se generó la preocupación por la aparición de resistencia bacteriana a los antibióticos, como lo señalaron tempranamente Fleming y Waksman (ambos ganadores del Premio Nobel por descubrir la penicilina y la estreptomicina, respectivamente), quienes indicaron que

su administración inadecuada podría generar resistencia bacteriana en microorganismos con mayor significado en la clínica y en la salud pública, con el riesgo elevado de falla en el tratamiento (Jaimes *et al.*, 2017).

La mayoría de estudios han relacionado la multirresistencia en enterobacterias con la presencia de beta-lactamasas adquiridas, en especial las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), las cefamicinasas (enzimas de clase C) plasmídicas y las carbapenemasas (Fariñas *et al.*, 2013).

Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), son enzimas producidas por bacilos Gram negativos (principalmente Enterobacterias, siendo las más comunes *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*). Éstas, son un grupo de enzimas responsables del fracaso terapéutico, ya que hidrolizan el anillo betalactámico (estructura principal de los antibióticos betalactámicos), inactivando así el mecanismo de acción de los antibióticos (Rada *et al.*, 2019).

La actividad de las BLEE constituye el principal mecanismo de resistencia de las bacterias a los beta-lactámicos. Estas enzimas permanecen dentro de la célula e inactivan a los betalactámicos en el espacio periplásmico. Sus genes de producción pueden encontrarse en el cromosoma o en elementos genéticos extracromosomales (plásmidos, transposones e integrones) (Mosquito *et al.*, 2017). Estas enzimas son codificadas por familias de genes denominadas TEM y SHV, y recientemente se han descubierto otras como CTM-X de la cual se conocen hasta 95 variantes.

Generalmente se utilizan dos esquemas principales para clasificar las betalactamasas: el sistema de clasificación de Ambler (AMB) y el sistema de clasificación de Bush-Jacoby. La clasificación de Ambler separa las betalactamasas en cuatro clases distintas (A a D) basadas en las similitudes de la secuencia de aminoácidos. Las clases A, C y D son betalactamasas de serina, mientras que las de

clase B son metalo-betalactamasas, que requieren uno o dos átomos de zinc para su actividad. El sistema de clasificación Bush-Jacoby (anteriormente denominado esquema Bush-Medeiros-Jacoby) clasifica las betalactamasas según sus similitudes funcionales (perfiles de sustrato e inhibidores). Hay cuatro categorías (grupos) y múltiples subgrupos en el sistema Bush-Jacoby actualizado (grupos 1, 2 [2a, 2b, 2br, 2d, 2be, 2c, y 2f], etc.) (Patel y Richter, 2011).

De entre todas las betalactamasas descritas hasta el momento, caben destacar por su interés e implicaciones clínicas las siguientes: 1) Betalactamasas de espectro extendido (grupos 2be, 2ber y 2de de la clasificación de Bush y Jacoby: enzimas tipo TEM, SHV, CTX-M y OXA). 2) Betalactamasas resistentes a los inhibidores (grupo 2br: enzimas tipo TEM y SHV). 3) Betalactamasas tipo AmpC (grupo 1: enzimas tipo LAT, MIR, CMY y FOX). 4) Carbapenemasas (grupos 2f, 2df y 3: enzimas tipo VIM IMP, IMI, KPC, NDM y OXA) (Calvo *et al.*, 2011).

Muchas enterobacterias tienen una beta-lactamasa cromosómica (de las clases A o C) y expresan de forma basal o aumentada bombas de expulsión activa, lo que determina una resistencia intrínseca a bastantes antimicrobianos. Además, se pueden seleccionar con facilidad mutaciones cromosómicas en los genes que codifican las topoisomerasas de clase II (relacionadas con la resistencia a quinolonas) o las porinas (responsables de un ligero incremento del nivel basal de resistencia a múltiples compuestos). También adquieren fácilmente plásmidos que codifican otras betalactamasas y mecanismos de resistencia a aminoglucósidos (enzimas modificadoras y metilasas), a quinolonas (proteínas Qnr...) o a otros grupos de antimicrobianos clínicamente relevantes (Fariñas *et al.*, 2013).

Estas betalactamasas se diferencian por su espectro de resistencia, así tenemos que las BLEE confieren resistencia a las penicilinas, oximino-cefalosporinas (cefepime, ceftazidima, ceftriaxona) y al aztreonam (monobactámico), siendo

inhibidas por los inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulámico y sulbactam, y sensibles a los carbapenémicos, cefamicinas y piperacilina tozobactam (Astocondor-Salazar, 2018). Además, presentan altos niveles de resistencia a quinolonas y aminoglucósidos (Fariñas *et al.*, 2013).

Mientras que, las AmpC, se encuentran naturalmente codificadas a nivel cromosómico (gen *ampC*) en algunos géneros bacterianos, conocidos bajo el acrónimo de AMPCES como *Aeromonas* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, entre otras. Estas confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas de primera a tercera generación y aztreonam exceptuando las cefalosporinas de cuarta generación, no son inhibidas por los inhibidores de betalactamasas y son sensibles a carbapenems. Este tipo de mecanismo cromosomal sin embargo, también es frecuente encontrarlo en microorganismos no productores de AmpC (o productores débiles) como *Salmonella* spp., *E. coli* y *Klebsiella* spp., cuya resistencia es codificada en plásmidos (Guzmán-Blanco *et al.*, 2014).

El primer aislamiento de bacterias productoras de BLEE tuvo lugar en Alemania en 1983, a partir de una cepa de *Klebsiella ozaenae*, recibiendo el nombre de SHV-2. Y la primera que se describió fue en España, en 1988, poco después de su detección inicial en Alemania y Francia (De la Torre Sánchez, 2019). *K. pneumoniae* y *E. coli* fueron las especies de mayor importancia inicial en cuanto a la producción de BLEE, causando brotes nosocomiales en grandes hospitales, principalmente en unidades de cuidados intensivos, quirúrgicas y neonatales. Sin embargo, en los últimos años han cobrado gran relevancia las infecciones de origen estrictamente comunitario (en especial por *E. coli*) y por otras especies como *Enterobacter* spp., *P. mirabilis* y *Salmonella* (Fariñas *et al.*, 2013).

La técnica utilizada habitualmente para la prueba de sensibilidad bacteriana *in vitro* ha sido la difusión en agar (método de Kirby-Bauer). El tamaño de las zonas sin crecimiento determina si la bacteria es sensible, resistente o si tiene una respuesta intermedia a un antibiótico en concreto. Aunque se trata de una guía útil para seleccionar un antibiótico eficaz, la prueba de Kirby-Bauer no necesariamente indica la concentración exacta de antibiótico necesaria para conseguir un resultado terapéutico. La CMI, o concentración mínima inhibitoria, es la concentración más baja (en µg/ml) de un antibiótico que inhibe el crecimiento de una determinada cepa bacteriana. Un método cuantitativo de prueba de sensibilidad, que ofrezca una CMI, ayuda a determinar qué clase de antibiótico es más eficaz (Idexx Laboratories, 2018).

Se han desarrollado diversas pruebas fenotípicas para la detección de BLEE, la mayoría basadas en la actividad inhibitoria del ácido clavulánico. Entre ellas destaca la técnica de disco-difusión en la que la presencia de una BLEE se sospecha no solo por la resistencia o disminución de los halos de inhibición de algunos o todos los sustratos sino también por el efecto sinérgico producido entre las cefalosporinas de amplio espectro o los monobactámicos y el ácido clavulánico, cuando previamente se han situado de forma estratégica los discos (Calvo *et al.*, 2011).

La técnica de la sinergia con inhibidores de betalactamasas consiste en la determinación de la CMI por macro o microdilución de cefalosporinas de tercera generación, con y sin inhibidor de betalactamasas. Conviene realizarla con más de un antibiótico y la existencia de BLEE queda confirmada ante la reducción de la CMI en tres diluciones (ocho veces) en presencia de ácido clavulánico (Álvarez, 2010).

La técnica de difusión en gradiente (Etest) con tiras combinadas de cefalosporinas con y sin inhibidor es también de utilidad para la detección de BLEE (Navarro *et al.*, 2011). En esta se emplean tiras de papel impregnadas con antibióticos; una mitad contiene cefalosporina en concentración decreciente y la otra

mitad cefalosporina también en concentración decreciente con ácido clavulánico con una concentración fija (2 µg) por cada concentración. Se considera positiva la sinergia con el ácido clavulánico cuando la CMI disminuye en dos o más diluciones. Se recomienda utilizar tiras de ceftazidima y cefotaxima ya que todas las enzimas no hidrolizan por igual estos antibióticos, y en caso de sospecha de AmpC, se coloca una tira con cefepima (Calvo *et al.*, 2011).

La detección de las Betalactamasa AmpC se realiza mediante métodos fenotípicos y genotípicos. Los métodos fenotípicos son sencillos y accesibles, mientras que los métodos genotipos requieren técnicas de biología molecular. Un marcador idóneo cuando se sospecha de una Betalactama AmpC es la resistencia a cefoxitina, cefalosporinas de tercera generación y una sensibilidad disminuida a amoxicilina/Ac. Clavulánico (Álvarez-Medina, 2017).

Los métodos fenotípicos para la detección de AmpC plasmídicas son sencillos y económicos, pero solo resultan de utilidad en aislados que no tienen una AmpC cromosómica natural (*Klebsiella* spp., *S. enterica*, *P. mirabilis*) o que la expresan constitutivamente a muy bajo nivel, como ocurre en *E. coli*. Los métodos fenotípicos más rentables son el método de sinergia de doble disco (usando discos de cloxacilina o ácido fenil-borónico y discos de cefotaxima y ceftazidima) y el método de discos combinados con inhibidores. Los métodos fenotípicos de detección de betalactamasas de tipo AmpC plasmídicas tienen varias limitaciones importantes que deben ser consideradas, además estos métodos aún no han sido estandarizados por ningún comité u organización de expertos (CLSI, EUCAST, CASFM) (Navarro *et al.*, 2011).

Se han buscado nuevos métodos para acortar el tiempo de detección por lo que se han diseñado medios cromogénicos para el aislamiento selectivo y la identificación presuntiva de enterobacterias productoras de BLEE. Este método detecta la presencia de β -lactamasa al hidrolizarse una cefalosporina cromogénica y el ácido clavulánico

como inhibidor para detectar rápidamente si el aislado es portador o no de una BLEE. Esta técnica permite asimismo detectar metalo-betalactamasas y AmpC hiperproducidas mediante el uso de EDTA y ácido borónico, respectivamente (Navarro *et al.*, 2011).

El colistín, es un antibiótico perteneciente al grupo de las polimixinas, que se comercializó en la década de los cincuenta y sesenta. En los últimos años, la colistina ha ganado importancia al ser considerado el tratamiento de elección para infecciones causadas por bacterias Gram negativas multirresistentes. Para el año 2020 el comité del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) en su documento ha propuesto como método alternativo la elución de discos para la determinación de la susceptibilidad a colistín, como una metodología más sencilla y de menor costo con respecto a la concentración mínima inhibitoria (CIM) por microdilución en caldo, el cual es el Gold Standard (Oliveira *et al.*, 2020).

Aunque la introducción de los antibióticos en el campo de la medicina en su lucha contra las enfermedades infecciosas producidas por bacterias ha salvado millones de vidas y alargado la esperanza de vida, ha surgido una nueva amenaza; la resistencia bacteriana (Álvarez-Medina, 2017).

En 2016, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reveló que la resistencia antimicrobiana es una gran problema de salud pública en crecimiento, porque se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad debido a que los antibióticos son cada vez menos eficaces en su lucha contra ciertas infecciones como bacteriemias, neumonías, diarreas, infecciones de las vías urinarias, entre otras y para el año 2050, las bacteriemias multirresistentes causarán más muertes que el cáncer y los accidentes de tránsito juntos.

En 2019, el Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades (ECDC) afirma que, más de 33000 personas mueren cada año en países de la Unión Europea por resistencias antimicrobianas, y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, estima que cada año mueren más de 29400 personas por infecciones causadas por bacterias resistentes.

Este incremento en la resistencia antibiótica se ha descrito tanto a nivel mundial como a nivel local con variaciones geográficas, observándose mayores tasas en países como España, Portugal, países de la región de Asia-Pacífico y de Latinoamérica (Calle-Núñez *et al.*, 2017).

A nivel mundial, existen diversos trabajos de investigación sobre el comportamiento de la resistencia bacteriana. Y anualmente, se evidencia un incremento en el aislamiento de Enterobacterias productoras de BLEE. Por ejemplo; en el año 2011, el reporte señala que en Asia el aislamiento era del 40%, en Medio Oriente 36%, América Latina 28%, Europa 13% y América del Norte 8% (Bisso, 2018).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha alertado entre los años 2005 y 2012 que en Australia se han encontrado cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE en más del 50% de las aguas residuales de las plantas depuradoras.

En un estudio retrospectivo en el Hospital Cayetano Heredia, Perú, entre los años 2006 y 2008 en pacientes con bacteriemia la mortalidad en los pacientes con cepas productoras de BLEE fue de 63% (Adrianzén *et al.*, 2013).

En el año 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó un incremento entre el 2 al 98% de Enterobacterias BLEE+, registrándose 58% en Perú, 33% en Estados Unidos y en África y sudeste asiático cifras más altas.

En otra investigación realizada en el Hospital Cayetano Heredia (HNCH), pero en 2015 en pacientes con infección del tracto urinario, se encontró que la frecuencia de *E. coli* productora de BLEE fue de 41% en pacientes que procedían de zonas fuera de la jurisdicción del hospital, así como en pacientes con edad mayor de 45 años y de sexo masculino (Castillo *et al.*, 2017).

Se han publicado estudios de casos y controles que se encuentran asociados a la presentación de ITU por cepas resistentes, las cuales presentaban factores predisponentes como: uso de antibióticos previo, hospitalización previa e infección urinaria previa (Flores-Sánchez, 2016).

Un grupo de investigadores de Johns Hopkins, la Universidad de Maryland y la Universidad de Pennsylvania realizaron un algoritmo para poder predecir en sus pacientes la probabilidad de bacterias productoras de BLEE y con base en ello usar un tratamiento empírico adecuado (Calle-Núñez *et al.*, 2017).

Durante un estudio en la Universidad del Zulia, Maracaibo, se aislaron 140 miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, de las cuales 39,29% fueron productoras de BLEE. Estas cepas estuvieron distribuidas de la siguiente manera: 31 cepas de *E. coli* (56,36%), *K. pneumoniae* (21,82%), *E. cloacae* (7,27%), *P. mirabilis* (5,45%), *S. marcescens* (5,45%), *M. morganii* (1,82) y *Salmonella* spp. (1,82%). Las 55 cepas fueron aisladas de 50 pacientes, por lo que se observaron 5 pacientes multi-infectados. La mayoría de los pacientes correspondieron al sexo masculino (68%) y mayoritariamente entre 18-28 años (28%), seguido de 16% entre 40 a 50 años y 12% entre 29 a 39 años. Asimismo, las cepas fueron aisladas principalmente de heridas (22%), orina (20%) y tráquea (14%), así como de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (24%), observación (18%), cirugía, medicina interna y pediatría (14%) (Perozo-Mena *et al.*, 2017).

Adicionalmente, Rojas *et al.*, (2021) en Venezuela evaluaron la resistencia frente a antibióticos betalactámicos de Enterobacterales aislados en hemocultivos. Detectando 73 aislamientos del orden Enterobacterales, identificándose en mayor proporción: *K. pneumoniae* (34,3%), complejo *E. cloacae* (19,2%), *S. marcescens* (20,6%) y *E. gergoviae* (11,0%). Un porcentaje de aislados del complejo *E. cloacae*, *K. pneumoniae* y *E. coli* fueron resistentes a betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas. Fenotipos BLEE, KPC, metalcarbapenemasas y AmpC fueron identificados en 78% de las especies. Se detectó BLEE en todas las especies, con mayor proporción en *E. gergoviae* (100%), complejo *E. cloacae* (84,3%) y *S. marcescens* (80,0%). Además, Metalcarbapenemasas y KPC fueron observados en *K. pneumoniae* con 28 y 18 %, respectivamente, entre la misma especie. Esto permite inferir que, en centros de salud tanto públicos como privados de la ciudad de Maracay, están circulando especies multirresistentes que estarían limitando las opciones terapéuticas significativamente.

La prevalencia de aislamientos resistentes varía de acuerdo a la región geográfica y también depende de los patrones de consumo de antibióticos (Navarro *et al.*, 2013). En los últimos años se han producido cambios preocupantes en los patrones de sensibilidad de los principales patógenos urinarios, con un incremento progresivo de infecciones causadas por *Escherichia coli* productora de BLEE.

JUSTIFICACIÓN

La presencia de bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en urocultivos de pacientes adultos es un problema creciente en la actualidad. Al evidenciarse una elevada frecuencia de *E. coli* y otros bacilos Gram negativos multirresistentes en pacientes con infecciones del tracto urinario a nivel global, así como una clara tendencia en el incremento de la resistencia antibiótica, es necesario realizar estudios respecto a perfiles de resistencia locales y factores asociados a la misma que sirvan como predictores para la elección adecuada de una terapia antimicrobiana en la práctica clínica; ya que, la resistencia a los antibióticos betalactámicos limita la efectividad de los tratamientos empíricos, aumenta la duración de hospitalización de los pacientes, el costo de los tratamientos y la morbimortalidad asociada.

Para erradicar el microorganismo y resolver la infección es necesario instaurar un tratamiento empírico precoz y eficaz. El empleo de antimicrobianos inadecuados puede conllevar recaídas y/o complicaciones infecciosas, alterar la microbiota del paciente, así como producir reacciones adversas. Se ha descrito un aumento progresivo de la resistencia a los antibióticos empleados como tratamiento empírico de ITU. La edad avanzada, sondaje urinario, tratamiento antibiótico previo, ITU complicada o de repetición y antecedentes de hospitalización o cuidados sanitarios son factores de riesgo que se han relacionado con el aislamiento de microorganismos resistentes como las enterobacterias BLEE (Horcajada *et al.*, 2013).

Si bien existen estudios a nivel mundial sobre la presencia de bacterias productoras de BLEE, a nivel regional y local, son pocos los estudios centrados en los mecanismos de resistencia a antimicrobianos, y por ende, la terapéutica no toma en consideración estos aspectos epidemiológicos, dada la importancia de conocer estos datos, se plantea determinar la frecuencia de aislamientos microbianos de bacilos Gram Negativos productores de BLEE en urocultivos de un laboratorio de El Tigre, estado Anzoátegui, durante el periodo de marzo de 2021 a marzo de 2023.

OBJETIVOS

Objetivo general

Señalar la frecuencia de Bacilos Gram negativos fermentadores y no fermentadores productores de BLEE aislados en muestras de orina en pacientes atendidos.

Objetivos específicos

1. Determinar casos de ITU por cultivo microbiano según edad y sexo.
2. Determinar los grupos bacterianos y/o especies aisladas según edad y sexo.
3. Caracterizar los grupos bacterianos y/o demás especies aisladas según perfil de susceptibilidad.
4. Identificar mecanismos de resistencia en los bacilos Gram negativos fermentadores y no fermentadores.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

De acuerdo al estudio epidemiológico, la investigación fue de tipo descriptiva, retrospectiva.

Población

La población estuvo representada por 833 pacientes que acudieron al Laboratorio Clínico Bacteriológico “Laclibac” solicitando la realización de un estudio microbiológico urinario (urocultivo).

Muestra

La muestra seleccionada estuvo constituida por 460 pacientes adultos que acudieron al Laboratorio Clínico Bacteriológico “Laclibac” durante los meses de marzo del 2021 a marzo de 2023 para realizarse urocultivos y obtuvieron un resultado positivo.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Ambos sexos.

Criterios de exclusión

- Resultados microbiológicos con evidente contaminación de la muestra.
- Haber iniciado la terapia antimicrobiana 72 horas antes o al momento de realizarse el estudio.

Procedimientos

Se elaboró una carta de solicitud (Apéndice A) al Laboratorio Clínico Bacteriológico “Laclibac” para la revisión de los registros clínicos del mismo, con el fin de recolectar los datos relacionados con la población en estudio.

Técnica de recolección de datos y análisis de resultados

La recolección de los datos se llevó a cabo mediante un diseño documental, teniendo en cuenta que “la recopilación documental y bibliográfica consiste en detectar, obtener y consultar bibliografía y otros materiales que parten de otros conocimientos y/o informaciones recogidas moderadamente de cualquier realidad, de modo que puedan ser útiles para los propósitos del estudio” (Hernández, 2000).

Para la obtención de los datos se utilizaron registros previos de pacientes que asistieron al Laboratorio Clínico Bacteriológico “Laclibac” a realizarse urocultivos, recogiendo aquellos resultados de pruebas de urocultivos analizados por método de siembra por agotamiento, antibiograma y determinación fenotípica de mecanismos de resistencia que fueron documentados en los cuadernos de registro del laboratorio entre marzo de 2021 y marzo de 2023. Dichos datos fueron ordenados según un modelo de ficha de recolección (Apéndice B) para luego de obtenidos, ser tabulados en hojas de cálculo del programa Microsoft Excel.

Métodos

Cultivo e identificación (siembra por agotamiento)

Procedimiento.

1. Primero se agita la muestra, para homogeneizarla.
2. Seguidamente, se introduce el asa de 1 de forma vertical en la muestra de orina y se retira.
3. La siembra se realiza con la orina sin diluir con asa calibrada, lo que permitirá obtener una estimación cuantitativa del desarrollo microbiano.
4. La siembra cuantitativa consiste en realizar una estría a través del centro del agar (sangre, CLED o Levine) y luego extender el inóculo en ángulos rectos respecto a la estría primaria. A continuación, la placa se gira 90° y el inóculo se extiende hasta cubrir toda la superficie.
5. Debe incubarse las placas de agar Sangre, CLED o Levine a 35 °C en condiciones aeróbicas por lo menos 48 horas con observación diaria.

Interpretación del cultivo.

Cultivos sin crecimiento: Si las placas no presentaron crecimiento después 48 horas.

Cultivos con crecimiento: Los criterios clásicos de interpretación descritos por Kass y colaboradores se pueden aplicar a la mayoría de las muestras que se le solicita cultivo:

1. Con más de 100.000 UFC/ μ L existe una probabilidad de bacteriuria significativa del 80%

2. De 10.000 a 100.000 UFC/ μ L la probabilidad de bacteriuria es dudosa o excepcional.

3. Con menos de 10.000 UFC/ μ L se trata de una contaminación (*C. albicans* puede ser patológico y cuando la muestra es recolectada por sonda puede significar una muestra patológica).

Sin embargo, en determinadas circunstancias se admite la existencia de IU con recuentos muy inferiores como son:

1. En orinas obtenidas por punción suprapúbica o que proceden del riñón, cualquier recuento es indicativo de infección.

2. En orinas obtenidas por sondaje vesical, se consideran significativos recuentos >1000 UFC/ μ L de cualquier microorganismo en cultivo puro.

3. Dos patógenos: informar microorganismos, número de colonias y solicitar nueva muestra. informar “Cultivo mixto, probable contaminación”. Si al repetir la muestra vuelven a presentarse dos especies distintas se deberá sospechar de una posible infección polimicrobiana.

A los cultivos con crecimiento microbiano positivo se les realizaron pruebas de identificación bioquímicas convencionales de acuerdo a los publicados en el Manual de Microbiología Clínica de la Sociedad Americana de Microbiología (2015).

Antibiograma

Para realizar las pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana a los cultivos positivos, se utilizó el método de difusión en disco, comúnmente denominado como prueba de Kirby Bauer.

Fundamento. En el método de Kirby Bauer, el microorganismo es inoculado en la superficie de una placa de agar, sobre el cual se colocan discos impregnados con una concentración conocida del antibiótico. Las placas se incuban por 16-18 horas a 35-37°C. Durante la incubación, el antibiótico difunde radialmente desde el disco a través del agar, por lo que su concentración va disminuyendo a medida que se aleja del disco. En un punto determinado, la concentración del antibiótico en el medio es incapaz de inhibir al germen en estudio.

Método de detección fenotípica de mecanismos de resistencia

1. Betalactamasas de Espectro Extendido.

La selección inicial de las cepas productoras de BLEE se realizó mediante los criterios del CLSI, para ello se utilizaron discos de cefpodoxima (CPD) de 10µg; ceftazidima (CAZ) 30 µg; aztreonam (ATM) 30µg; ceftriaxona (CRO) 30µg y cefotaxima (CTX) 30 µg; si el resultado del antibiograma indicaba un halo de inhibición ≥ 17 mm para CPD; ≤ 22 para CAZ; ≤ 27 para ATM; ≤ 25 para CRO o ≤ 27 para CTX, se consideraba a la cepa probable productora de BLEE. A toda cepa sospechosa de producir BLEE se le confirmó la producción mediante el método del doble disco.

Para el método de sinergia del doble disco, se utilizó una placa de Agar Mueller Hinton (MH) y se inoculó con una suspensión bacteriana preparada de igual manera que en el método de difusión del disco en agar, sobre esta se colocaron discos de CTX, CAZ, CRO, CPD y ATM a 20 mm de centro a centro de un disco central de amoxicilina/ácido clavulánico (AMC), esta placa se incubó a 35°C + 1°C por 18-24h, posteriormente se realizó la lectura y una zona de inhibición agrandada o distorsionada alrededor del disco de (AMC) indicativo de sinergia entre el ácido

clavulánico y cualquiera de los cuatro antibióticos probados, fue tomado como evidencia de producción de BLEE.

2. Metallo-betalactamasas

Se usó el Método de Doble Difusión en Agar Muller Hilton según norma de CLSI; lo cual se basa en el método de Doble Difusión en Discos, según se describe a continuación:

- Colocar un disco de EDTA en el centro de placa de Muller Hilton inoculada con la cepa a testar.

- Se utiliza el CMI meropenem $\geq 0,5$ mg/L, CMI ertapenem $\geq 0,5$ mg/L, CMI imipenem ≥ 2 mg/L.

- Colocar los discos de Imipenem y Meropenem contrapuestos al disco de EDTA, a una distancia de 15 mm entre borde y borde; incubar las placas en posición invertida a una temperatura de 35°C por un tiempo de 24 horas.

Interpretación de resultados. La lectura de la prueba se realiza con buena luz después de las 24 horas de incubación.

Una prueba positiva consiste en la observación del agrandamiento de la zona de inhibición del desarrollo de la cepa testada alrededor de los discos de Imipenem o Meropenem hacia el disco de EDTA, a este efecto de agrandamiento comúnmente se le llama Efecto Huevo.

Se considera una prueba negativa cuando no hay agrandamiento de la zona de inhibición del desarrollo de la cepa testada alrededor de los discos de Imipenem y Meropenem hacia el disco de EDTA.

3. AMP-C Y CXM

Principales patrones de resistencia a betalactámicos en función de la betalactamasa implicada de mayor interés clínico. (Apéndice C).

Análisis de resultados

Para su análisis, los resultados fueron representados en tablas simples y de doble entrada, expresando los valores en cifras absolutas y relativas, y en gráficos de columnas apiladas. Para comprobar la interdependencia de las variables se aplicaron estadísticos paramétricos y no paramétricos, con un nivel de certeza de 95%.

RESULTADOS

TABLA 1.1.

**CASOS DE ITU POR CULTIVO MICROBIANO EN PACIENTES
ATENDIDOS EN EL LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI.
PERIODO MARZO DE 2021 A MARZO DE 2023.**

Urocultivos	Resultado (n)	Porcentaje %
Con crecimiento microbiano	460	55,22
Sin crecimiento microbiano	373	44,78
Total	833	100

Durante el estudio realizado en el Laboratorio Clínico Bacteriológico “Laclibac”, comprendido en el periodo de marzo del 2021 a marzo de 2023, se analizaron un total de 833 muestras de urocultivos provenientes del mismo número de pacientes. Donde el 55,22% (n= 460) presentó crecimiento microbiano, y el 44,78% (n= 373) no mostró crecimiento microbiano (Tabla 1.1).

TABLA 1. 2.

**CASOS DE ITU SEGÚN EL TIPO DE INFECCIÓN MICROBIANA EN
PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO
ANZOÁTEGUI. PERIODO MARZO DE 2021 A MARZO DE 2023.**

Urocultivos	Con infección monomicrobiana		Con infección polimicrobiana		Total	
	n	%	n	%	n	%
Femeninos	327	39,25	3	0,36	330	39,61
Masculinos	116	13,93	14	1,68	130	15,61
Total	443	53,18	17	2,04	460	55,22

De 460 muestras, el 53,18% (n=443) corresponde a casos de infección monomicrobiana, y el 2,04% (n= 17) corresponde a casos de infección polimicrobiana. Respecto a las infecciones monomicrobianas, se observó que el 39,25% (n= 327) corresponde al sexo femenino, y el 13,93% (n= 116) corresponde al sexo masculino. En las infecciones polimicrobianas, se observó que el 0,36% (n= 3) corresponde al sexo femenino, y el 1,68% (n= 14) al sexo masculino (Tabla 1.2).

TABLA 1.3.

**CASOS DE ITU SEGÚN EDAD Y SEXO EN PACIENTES ATENDIDOS
EN UN LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI. PERIODO
MARZO DE 2021 A MARZO DE 2023.**

Intervalos de edad	Femeninos positivos	%	Masculinos positivos	%	Total	%
18 - 29	29	6,33	4	0,87	33	7,20
30 - 47	91	19,80	23	5,00	114	24,80
48 - 59	61	13,24	21	4,56	82	17,80
60 - 75	87	18,90	52	11,30	139	30,20
> 75	62	13,48	30	6,52	92	20,00
Total	330	71,75	130	28,25	460	100

Se observó que, de 460 de las muestras con crecimiento microbiano, el 71,75% (n= 330) correspondía a pacientes femeninos, y el 28,25% (n= 130) a pacientes masculinos. Se evidenció que el predominio de casos positivos fue en pacientes femeninos, siendo el intervalo de edad comprendido entre 30 a 47 años de edad representado por un 19,80% (n= 91), el de 60 a 75 años de edad por un 18,90% (n= 87), y el de la población mayor a los 75 años un total del 13,48% (n= 62) de casos positivos (Tabla 1.3).

TABLA 2.1.

**GRUPOS BACTERIANOS AISLADOS SEGÚN SEXO EN PACIENTES
ATENDIDOS EN UN LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI.
PERIODO MARZO DE 2021 A MARZO DE 2023.**

Sexo	Gram negativos		Gram positivos		Total	
	n	%	n	%	n	%
Femenino	303	65,30	23	4,95	326	70,25
Masculino	123	26,52	15	3,23	138	29,75
Total	426	91,82	38	8,18	464	100

El aislamiento de grupos bacteriano tuvo un total del 100% (n= 464) en la población, tanto Gram negativos como Gram positivos. En el sexo femenino, el 65,30% (n= 303) correspondió a bacterias Gram negativas, y el 4,95% (n= 23) restante a bacterias Gram positivas. Mientras que, en el sexo masculino, el 26,52% (n=123) correspondió a las bacterias Gram negativas, y el 3,23% (n= 15) a las bacterias Gram positivas (Tabla 2.1).

TABLA 2.2.

**GRUPOS BACTERIANOS AISLADOS SEGÚN EDAD EN PACIENTES
ATENDIDOS EN UN LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI.
PERIODO MARZO DE 2021 A MARZO DE 2023.**

Intervalos de edad	Gram negativos		Gram positivos		Total	
	n	%	n	%	n	%
18 - 29	28	6,04	5	1,08	33	7,12
30 - 47	107	23,06	7	1,508	114	24,57
48 - 59	74	15,94	9	1,94	83	17,88
60 - 75	131	28,23	10	2,16	141	30,39
> 75	86	18,53	7	1,508	93	20,04
Total	426	91,82	38	8,18	464	100

El aislamiento de grupos bacteriano tuvo un total del 100% (n= 464) en la población, representando el 91,82% (n= 426) al grupo de los Gram negativos, y el 8,18% (n= 38) al de los Gram positivos.

El mayor grupo bacteriano aislado correspondió al de las bacterias Gram negativas, encontrándose mayormente presente el grupo etario comprendido entre 60 a 75 años de edad, con el 28,23% (n= 131), y el de 30 a 47 años de edad, con un 23,06% (n= 107) (Tabla 2.2).

TABLA 2.3.

**BACTERIAS GRAM NEGATIVAS AISLADAS SEGÚN SEXO EN
PACIENTES ATENDIDOS EN UN LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO
ANZOÁTEGUI. PERIODO MARZO DE 2021 A MARZO DE 2023.**

Sexo	Enterobacterias		Bacilos no fermentadores		Total	
	n	%	n	%	n	%
Femenino	288	67,60	15	3,52	303	71,13
Masculino	90	21,13	33	7,75	123	28,88
Total	378	88,73	48	11,27	426	100

Respecto al 100% (n= 426) de grupos Gram negativos aislados en muestras de ambos sexos, el 88,73% (n= 378) representa a las enterobacterias, mientras que el 11,27% (n= 48) restante representa a los bacilos no fermentadores.

Las enterobacterias que tuvieron mayor porcentaje en los pacientes femeninos, con un 67,60% (n= 288). Mientras que los bacilos no fermentadores tuvieron mayor porcentaje en pacientes masculinos, con un 7,75% (n= 33) (Tabla 2.3).

TABLA 2.4.

**BACTERIAS GRAM NEGATIVAS AISLADAS SEGÚN EDAD EN
PACIENTES ATENDIDOS EN UN LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO
ANZOÁTEGUI. PERIODO MARZO DE 2021 A MARZO DE 2023.**

Intervalos de edad	Enterobacterias		Bacilos no fermentadores		Total	
	n	%	n	%	n	%
18 - 29	26	6,10	2	0,47	28	6,57
30 - 47	96	22,53	11	2,58	107	25,11
48 - 59	70	16,43	4	0,94	74	17,37
60 - 75	109	25,59	22	5,17	131	30,76
> 75	77	18,08	9	2,11	86	20,19
Total	378	88,73	48	11,27	426	100

El mayor porcentaje de las bacterias Gram negativas aisladas se encontró en el intervalo de 60 a 75 años de edad con un 18,08% (n= 77) las enterobacterias, y un 2,11% (n= 9) los bacilos no fermentadores. Mientras que el intervalo de 30 a 47 años de edad presento un 22,53% (n= 96) para las enterobacterias, y un 2,58% (n= 11) para los bacilos no fermentadores (Tabla 2.4).

TABLA 3.1.

**ESPECIES BACTERIANAS AISLADAS EN ORINA SEGÚN SEXO DE
PACIENTES ATENDIDOS EN UN LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO
ANZOÁTEGUI. PERIODO MARZO DE 2021 A MARZO DE 2023.**

Microorganismo aislado	Femeninos		Masculinos		Total	
	n	%	n	%	n	%
<i>Escherichia coli</i>	256	53,56	67	14,01	323	67,57
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	21	4,39	15	3,14	36	7,53
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	1,05	23	4,81	28	5,86
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	1,05	6	1,25	11	2,30
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	7	1,46	2	0,42	9	1,88
Complejo <i>Burkholderia cepacia</i>	4	0,83	4	0,84	8	1,67
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	0,83	3	0,63	7	1,46
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	5	1,05	1	0,21	6	1,26
Complejo <i>Acinetobacter baumannii-calcoaceticus</i>	3	0,63	1	0,21	4	0,84
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,21	2	0,42	3	0,63
<i>Proteus mirabilis</i>	3	0,63	0	0	3	0,63
<i>Proteus penneri</i>	1	0,21	2	0,42	3	0,63
<i>Proteus vulgaris</i>	3	0,63	0	0	3	0,63
Otros microorganismos*	15	3,14	19	3,97	34	7,11
Total	333	69,67	145	30,33	478	100

***Otros microorganismos:** *Enterobacter* spp., *Enterobacter gergoviae*, Complejo *Enterobacter cloacae*, *Providencia* spp., *Pseudomonas* spp., *Alcaligenes faecalis*, *Burkholderia pseudomallei*, *Stenotrophomonas maltophilia*, otros bacilos

Gram negativos no fermentadores, *Enterococcus farcium*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* coagulasa negativa, *Streptococcus* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Candida* spp. y *Candida albicans*.

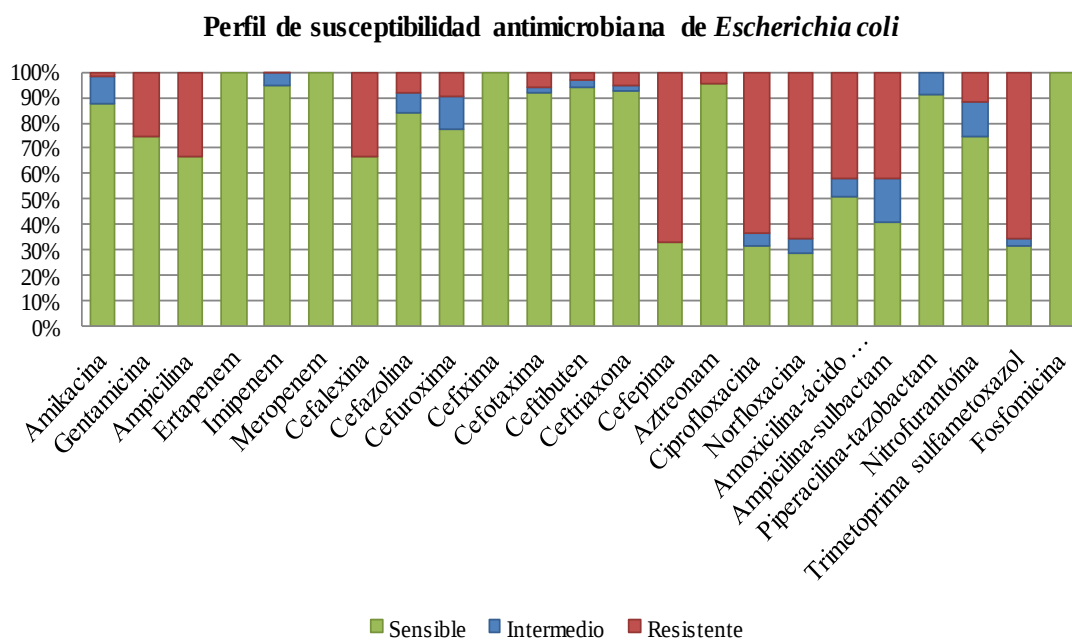
En general, el microorganismo más prevalente fue *Escherichia coli*, representando un 67,57% (n= 323) del total de los casos. Esta bacteria también fue más común en mujeres, correspondiendo estos al 53,56% (n= 256) de los casos. Mientras que, en hombres solo se presentó en el 14,01% (n= 67) de los casos.

Otra bacteria común fue *Klebsiella pneumoniae*, con un total del 7,53% (n= 36) de los casos. Al igual que *Escherichia coli*, esta bacteria también fue más prevalente en mujeres, con un 4,39% (n= 21), mientras que, en hombres, el total de casos fue del 3,14% (n= 15).

Otra especie bacteriana aislada con frecuencia fue *Pseudomonas aeruginosa*, representando el 5,86% (n= 28) de los casos. Sin embargo, esta bacteria mostró una mayor prevalencia en hombres con un 4,81% (n= 23), mientras que en mujeres fue solo de 1,05% (n= 5) (Tabla 3.1).

GRÁFICA 1.1.

PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE *ESCHERICHIA COLI* EN PACIENTES ATENDIDOS EN UN LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI. PERIODO MARZO

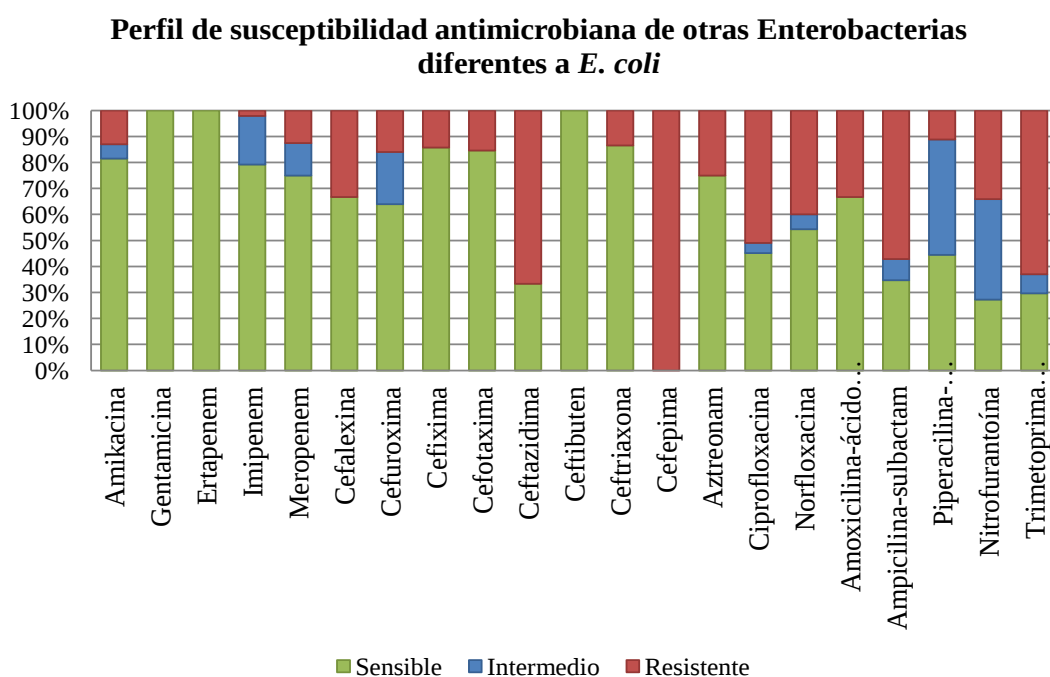


DE 2021 A MARZO DE 2023.

Los antibióticos que presentaron mayor resistencia frente a la *E. coli*, fueron la Cefepima en un 66,67%, la Norfloxacina en un 65,37%, la Ciprofloxacina en un 63,24%, el Trimetoprima-sulfametoxazol en un 65,38% y la Ampicilina-sulbactam en un 41,64% (Gráfica 1.1).

GRÁFICA 1.2.

PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE OTRAS ENTEROBACTERIAS DIFERENTES A *ESCHERICHIA COLI* EN PACIENTES ATENDIDOS EN UN LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI. PERIODO MARZO DE 2021 A MARZO DE 2023.

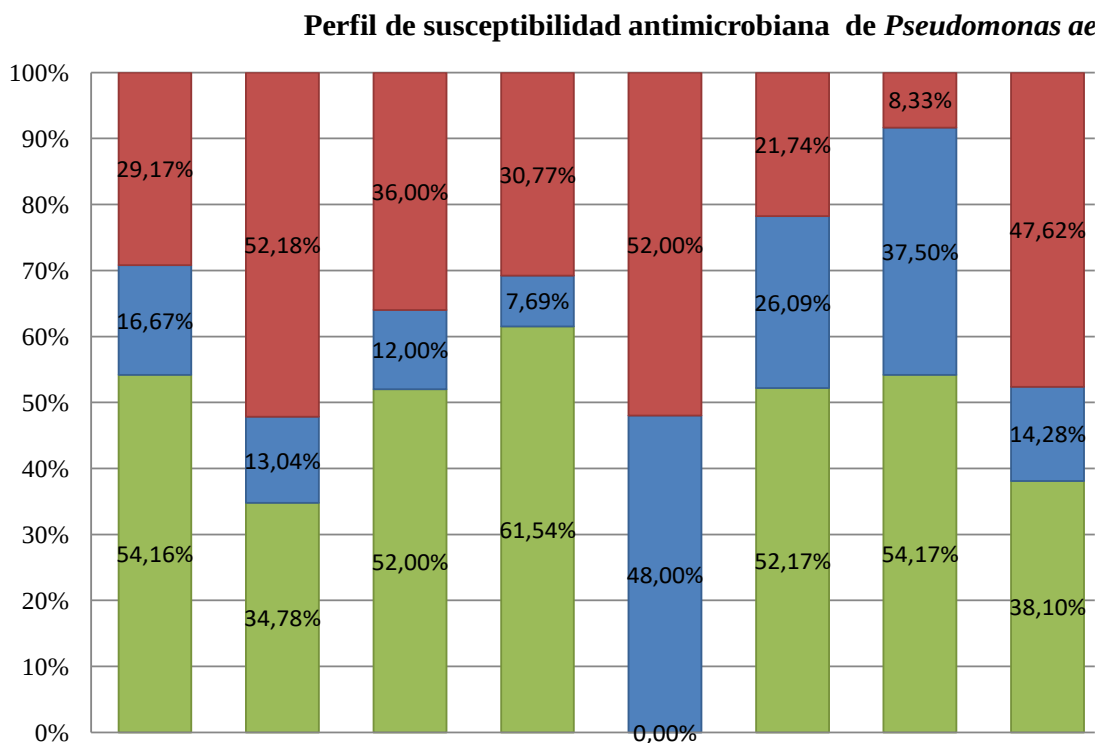


***Otras Enterobacterias diferentes a *E. coli*:** *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*, Complejo *Enterobacter cloacae* y *Enterobacter gergoviae*.

Los antibióticos con un alto porcentaje de resistencia fueron las cefalosporinas como la Ceftazidima con un 66,67%, y la Cefepima con un 100% (n= 2). Al igual que las Fluoroquilononas con un 50,98% de resistencia. Los inhibidores de betalactamasa como la Ampicilina-sulbactam presentaron un 57,14% de resistencia frente a estas bacterias. Las sulfonamidas presentaron un 62,96% de resistencia (Gráfica 1.2).

GRÁFICA 1.3.

**PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE
PSEUDOMONAS AERUGINOSA EN PACIENTES ATENDIDOS EN UN
 LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI. PERIODO MARZO
 DE 2021 A MARZO DE 2023.**



Tomando a *Pseudomonas aeruginosa* como el representante principal de las bacterias Gram negativas no fermentadoras con un 5,86% (n=28), se obtuvo un perfil de susceptibilidad donde el antibiótico más sensible fue la Amikacina, con un 54,16% de sensibilidad. Mientras que la Gentamicina tuvo baja sensibilidad (34,78%), y una alta resistencia (52,17%).

Los carbapenémicos como el Meropenem tuvieron una sensibilidad del 61,54% e Imipenem un 52%, pero este último con un 36% de resistencia.

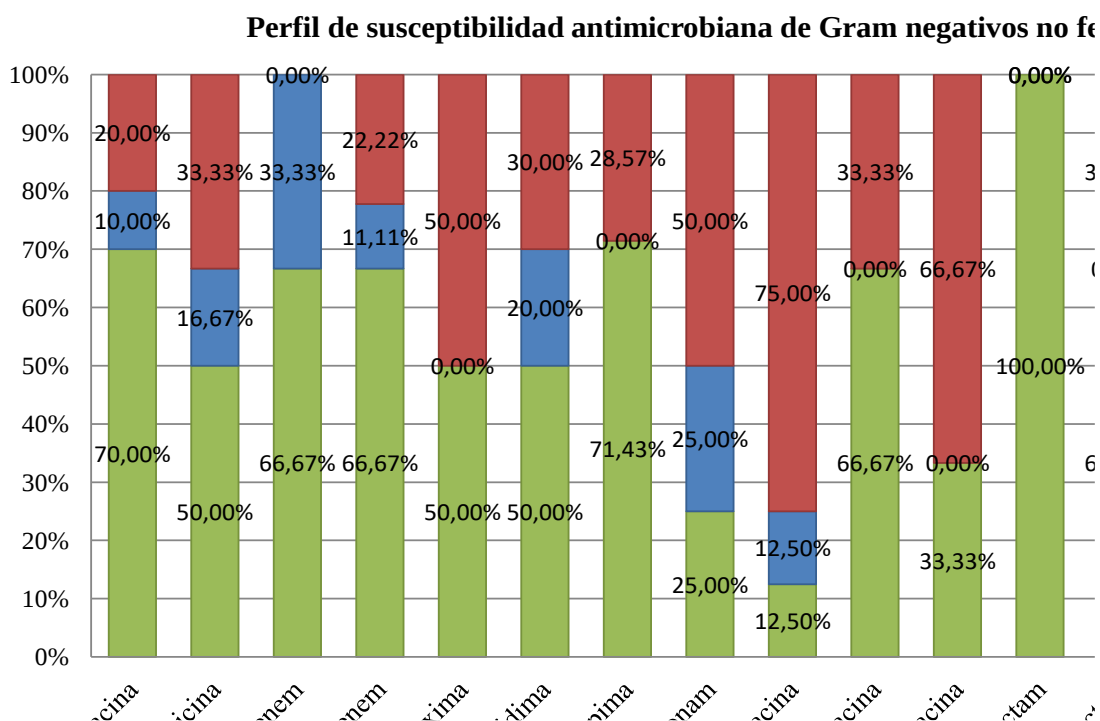
La Levofloxacin tuvo un 50% de sensibilidad y un 50% de resistencia.

Las Cefalosporinas como la Ceftazidima tuvieron una resistencia del 52% y una sensibilidad nula (0%), con un 48% de acción intermedia.

Otros antibióticos como el Aztreonam tuvieron una sensibilidad del 54,17%, la Cefepima del 52,17% y la Cefoperazona-sulbactam una sensibilidad del 37,50%, pero con una resistencia del 50%. (Gráfica 1.3)

GRÁFICA 1.4.

PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE GRAM NEGATIVOS NO FERMENTADORES EN PACIENTES ATENDIDOS EN UN LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI. PERIODO MARZO DE 2021 A MARZO DE 2023.



***No fermentadores:** Complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, *Pseudomonas* spp., *Alcaligenes faecalis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, otros bacilos Gram negativos no fermentadores no identificados.

En los aminoglucósidos; la Amikacina, mostro un 70,00% de sensibilidad y un pequeño porcentaje (20%), de resistencia. Y la Gentamicina presentó un 50,00% de sensibilidad, con un 33,33% de resistencia.

En los Carbapenémicos; el Imipenem presentó una sensibilidad del 66,67% y un 33,33% de cepas intermedias. El Meropenem tuvo una sensibilidad del 66,67% y un porcentaje del 22,22% en resistencia

Respecto a las cefalosporinas; la Cefepina presentó un 28,57% de resistencia, y la Ceftazidima un 50,00% de sensibilidad, con un 28,57% de resistencia.

El Aztreonam presentó un 25% de sensibilidad. Sin embargo, mostro un 50% de resistencia.

En las Fluoroquinolonas, la Ciprofloxacina presentó sensibilidad en un 12,50%, y un 75,00% de resistencia.

En cuanto a las penicilinas con inhibidores de betalactamasas, la Piperacilina-tazobactam tuvo un 85,71% de sensibilidad.

Otros antibióticos como, la Nitrofurantoína tuvieron un 66,67% de resistencia. Y el Trimetoprima-sulfametoxazol presentó un porcentaje de resistencia de 62,50% (Gráfica 1.4).

TABLA 4.1.

**CLASIFICACIÓN SEGÚN EL TIPO DE MECANISMO DE
RESISTENCIA EN PACIENTES ATENDIDOS EN UN LABORATORIO. EL
TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI. PERIODO MARZO DE 2021 A MARZO
DE 2023.**

Mecanismo	Resultado (n)	Porcentaje %
Individual	132	97,06
Combinados	4	2,94
Total	136	100

De acuerdo a la clasificación de los tipos de mecanismo de resistencia, se obtuvieron un 97,06% (n= 132) de las bacterias aisladas con mecanismo de resistencia individual o único, y un 2,94% (n= 4) con mecanismos combinados.

TABLA 4.2.

**MECANISMOS DE RESISTENCIA EN ENTEROBACTERIAS Y
BACILOS NO FERMENTADORES EN PACIENTES ATENDIDOS EN UN
LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI. PERIODO MARZO
DE 2021 A MARZO DE 2023.**

BGN	Total		Sin mecanismo		BLEE		MBL		AMP-C		CTX-M	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>E. coli</i>	325	81,05	216	53,87	106	26,43	2	0,50	0	0	1	0,25
<i>K. pneumoniae</i>	39	9,72	20	4,98	16	3,99	1	0,25	2	0,50	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	28	6,98	20	4,99	0	0	8	1,99	-	-	0	0
<i>K. oxytoca</i>	3	0,75	1	0,25	2	0,50	0	0	0	0	0	0
<i>P. penneri</i>	3	0,75	2	0,50	1	0,25	0	0	0	0	0	0
Complejo <i>E. cloacae</i>	2	0,50	1	0,25	0	0	0	0	1	0,25	0	0
<i>E. gergoviae</i>	1	0,25	0	0	1	0,25	0	0	0	0	0	0

En el caso de las enterobacterias, se observó que el mecanismo de resistencia más común fue el producido por enzimas de tipo BLEE, en un 31,42% de los aislamientos totales. Representando *E. coli*, un 26,43% (n= 106) de los casos, y *K. pneumoniae*. un 3,99% (n= 16) También, se encontraron casos de resistencia a través del mecanismo MBL (metalobetalactamasas) en cepas de *P. aeruginosa*, con un porcentaje de 1,99% (n= 8).

TABLA 4.3.

**MECANISMOS DE RESISTENCIA COMBINADOS EN
ENTEROBACTERIAS Y BACILOS NO FERMENTADORES EN
PACIENTES ATENDIDOS EN UN LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO
ANZOÁTEGUI. PERIODO MARZO DE 2021 A MARZO DE 2023.**

BGN	Total		BLEE+MBL		BLEE+AMP-C	
	n	%	n	%	n	%
<i>E. coli</i>	1	25	1	25	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	3	75	1	25	2	50

Con respecto a los mecanismos de resistencia combinados, un 25% (n=1) de *E. coli* presento mecanismos de tipo BLEE+MBL. Mientras que un 25% (n=1) de *K. pneumoniae* tuvo como mecanismo combinado al tipo BLEE+MBL, y un 50% (n=2) al tipo BLEE+AMPC.

DISCUSIÓN

En la presente investigación fueron analizadas 833 muestras de orina, de las cuales el 55,22% (n= 460) resultaron positivas para infección del tracto urinario, y el 44,78 % (n= 373) restante no presentó crecimiento microbiano. Dentro de las muestras positivas, tomando en cuenta ambos sexos, el 53,18% (n= 443) presentó crecimiento monomicrobiano (un solo germen), mientras que solo el 2,04% (n=17) presentó crecimiento polimicrobiano. Estos resultados se correlacionan con el concepto general mundial donde el 95% de las muestras de urocultivo positivas suelen ser de origen monomicrobiano; siendo la TU mixta, producida por dos o más gérmenes, extremadamente infrecuente (Lopardo, 2017).

Según la edad y el sexo, se obtuvo un 71,75% (n=330) de casos positivos de ITU en pacientes femeninos, predominando el rango de edad de 30 a 47 años con un 19,80% (n=91), seguido del rango entre 60 a 75 años con un 18,90% (n=87). Y la prevalencia de casos positivos en pacientes masculinos fue de 28,25% (n=130), predominando el rango de edad de 60 a 75 años con un 11,30% (n=52). Dichos resultados, demuestran que las mujeres en edad fértil o los pacientes mayores de 60 años siguen siendo más propensas a contraer ITU gracias a factores anatómicos, sociales o biológicos. (Martínez *et al.*, 2021).

Por lo general, el sexo más afectado en las ITU es el femenino, ya que anatómicamente la uretra femenina es más corta a diferencia de la de los hombres, lo que acorta la distancia que los gérmenes deben atravesar para llegar a la vejiga. Siendo las mujeres sexualmente activas las que tienen mayor riesgo de padecer infecciones del tracto urinario en especial cuando son pacientes gestantes (Domingo *et al.*, 2010). Sin embargo, a partir de los 65 años, la incidencia aumenta en ambos

sexos, más marcadamente en varones coincidiendo con patología prostática (Zboromyrska *et al.*, 2019).

En los grupos bacterianos aislados en las muestras, se obtuvo mayor prevalencia de bacterias Gram negativos (91,82%), específicamente de las Enterobacterias (88,73%). Estando estas presentes en mayor proporción en el sexo femenino (67,60%), entre el rango de edad de 30 a 47 años (22,53%) y 60 a 75 años (25,59%). Dichos resultados concuerdan con un trabajo de investigación realizado en Maturín, Monagas en el año 2022, donde los grupos de Gram negativos aislados fueron más frecuentes en pacientes mayores de 60 años (21,13%), seguidos del grupo de pacientes entre 30-39 años (7,75%), siendo igualada la tercera posición por los de 50-59 años y el también importante grupo de niños de 0-9 años (Torres, *et al.* 2022). Por lo general, estos grupos bacterianos están presentes en estas características debido a que, en el caso de las mujeres, la uretra está ubicada cerca del ano, lo que facilita el ingreso de estas bacterias al tracto urinario.

También, hay factores adicionales que pueden contribuir a una mayor presencia de bacterias Gram negativas en las mujeres dentro del rango de edad mencionado. Durante la edad reproductiva (30 a 47 años), los cambios hormonales asociados con el ciclo menstrual pueden afectar el equilibrio bacteriano en el tracto urinario y aumentar el riesgo de infección. Y a medida que las mujeres envejecen (60 a 75 años y mayores de 75 años), se producen cambios fisiológicos relacionados con la menopausia en donde la disminución de los niveles de estrógeno puede afectar la flora vaginal y aumentar la susceptibilidad a las infecciones del tracto urinario; a la par que es más probable que se presenten otras condiciones médicas subyacentes, como diabetes o problemas del sistema inmunológico, que a su vez pueden aumentar aún más el riesgo de infecciones del tracto urinario (Valdevenito, 2018).

La especie bacteriana mayormente aislada dentro de las enterobacterias fue *Escherichia coli* en un 67,57%, seguida de *Klebsiella pneumoniae* con un 7,53%, el no fermentador *Pseudomonas aeruginosa* con un 5,86% y otros microorganismos Gram positivos en un 7,11%. Las proporciones de estas especies coinciden con los resultados del estudio realizado por Torres y Sotillo en 2022, donde demostraron que los agentes etiológicos de ITU más frecuentemente aislados, tanto en pacientes de la comunidad como hospitalarios, representaban un 87,14%, siendo *E. coli* la especie más frecuente de este grupo con un 75,71%, seguido de *K. pneumoniae* en 6,43% y por último especies del género *Proteus spp.* con 5%. Esto nos puede hacer considerar que el predominio de *E. coli* en la etiología de las ITU no es casual, sino provocado por múltiples y diversos factores que le confieren una superioridad evolutiva frente a otros gérmenes con los que compite; su extraordinaria plasticidad ecológica, que le permite adaptarse rápidamente a diferentes entornos, ya sea como organismo de vida libre, mutualista o comensal patógeno; y su capacidad de cambiar e invadir de un órgano, aparato o sistema dentro de los organismos, siendo estas capaces de enfermar a los humanos tanto por ocasionar infecciones del tracto intestinal, como infecciones extraintestinales (ITU, bacteriemia, meningitis, herida quirúrgica, entre otros) (Andreu, 2005).

Según estudios de susceptibilidad realizados entre 2017 y 2021, se evidencio que *E. coli* es la mayor causante de infecciones del tracto urinario en Latinoamérica, y que el antibiótico que con mucha frecuencia presentó alta sensibilidad contra ella fue Amikacina, siendo estudiada en Venezuela en el año 2018 con una sensibilidad del 80% y en Paraguay con un 100%, a diferencia de Colombia, Brasil, Argentina, Perú, Ecuador que presentaron mayor sensibilidad a otros antibióticos como Trimetoprima-sulfametoxazol, Cefalexina, Cefepime y Nitrofurantoína. (Salazar *et al.*, 2023).

En el presente estudio, los antibióticos que mostraron mayor sensibilidad en el perfil de susceptibilidad de *E. coli* fueron: Amikacina (87,86%), Gentamicina (75%), Nitrofurantoína (74,45%), Cefalexina (66,67%), Cefuroxima (77,55%), los carbapenémicos (> 94,83%), las cefalosporinas de tercera generación (> 92%) y Fosfomicina (100%). Correlacionándose estos con un estudio realizado en Venezuela en el año 2018, donde se demostró que las sensibilidades fueron: Amikacina (80%), Cefalexina (40%), Nitrofurantoína (50%) y Gentamicina (80%). La Fosfomicina, por su parte, y según un estudio realizado entre 2016-2018 en infecciones urinarias nosocomiales, es un antibiótico con elevada actividad in vitro (sensibilidad 96%) a nivel global, lo que lo convierte en una alternativa de primera línea en el tratamiento empírico de las ITU. A pesar de que sus tasas de erradicación son inferiores a las conseguidas con Quinolonas o Trimetoprima-sulfametoxazol, Fosfomicina presenta ventajas como su cómoda posología, su mecanismo de acción, y el hecho de que no se utiliza en alimentación animal ni veterinaria.

La Nitrofurantoína, a pesar de su elevada sensibilidad (99%) y su probada eficacia en el tratamiento de las ITU, se emplea muy poco por su potencial toxicidad pulmonar, y quizá por ello el porcentaje de sensibilidad se ha mantenido estable en los últimos años en el país. Y la Gentamicina, también presenta buena actividad frente a *E. coli* a nivel global. (Betrán *et al.*, 2018).

Al otro lado del espectro, se observó que la resistencia de *E. coli* se presentó con mayor frecuencia en antibióticos tales como; la Cefepima con un 66,67%, la Norfloxacin con un 65,37%, la Ciprofloxacina con un 63,24%, el Trimetoprima-sulfametoxazol con un 65,38% y la Ampicilina-sulbactam con un 41,64%. Estos resultados, concuerdan en gran grado con un estudio realizado en el Estado Zulia en los años 2018-2019, donde observaron resistencia a la Cefepima (43%), Ciprofloxacina (33%) y Ampicilina-sulbactam (40%) (Rojas *et al.*, 2021). Y, con otro estudio realizado en 2019 donde se señaló que *E. coli* fue el microorganismo más

frecuentemente aislado de los urocultivos, con mayor incidencia en el sexo femenino y con porcentajes de resistencia superiores al 60% para Ampicilina y Ampicilina/sulbactam, y al 30 % para Ciprofloxacina y Trimetoprima-sulfametoxazol.

En 2021, en un estudio realizado por Berhe y cols, se encontraron cambios en los porcentajes de resistencia para dichos antibióticos durante la pandemia COVID-19, en los que *E. coli* tenía una tasa de resistencia para Trimetoprima-sulfametoxazol del 59%, Ceftriaxona del 38%, Ciprofloxacina del 26%, Piperacilina-tazobactam del 44% y Cefepima del 25%. Y un aumento del 6,6% de resistencia antimicrobiana posterior a la pandemia (Bahçe, 2022). Esto, evidenciando que, durante la pandemia sí se presentó un aumento de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, incluso en microorganismos como *Escherichia coli*. Un fenómeno que, si bien es inherente a los microorganismos y ha sucedido a lo largo de millones de años, en el último medio siglo se ha incrementado de manera desproporcionada y alarmante, principalmente por el uso irracional e indiscriminado de los antibióticos por parte de profesionales de la salud y pacientes, lo que lo sigue manteniendo como uno de los principales problemas de salud a nivel mundial (Méndez *et al.*, 2023).

Por otro lado, con respecto al perfil de susceptibilidad de otras Enterobacterias diferentes a *E. coli*, se obtuvo que la mayor resistencia se presentó en las cefalosporinas como la Ceftazidima (66,67%) y la Cefepima (100%), en las Fluoroquilononas como la Ciprofloxacina (50,98%) y la Norfloxacina (40%), en el Trimetoprima sulfametoxazol (62,96%), la Ampicilina-sulbactam (57,14%) y la Nitrofurantoína (34,09%). Coincidiendo estos con los resultados de un estudio realizado por Gonzáles, Terán, Durán y Alviárez en 2019 en pacientes con ITU adquirida en comunidad, donde observaron que el mayor porcentaje de resistencia se presentó en antibióticos como la Ampicilina (92,65%) y Ampicilina/sulbactam (69,12%), el Trimetoprima-sulfametoxazol (55,15%), el Ácido nalidíxico (38,97%) y

la Ciprofloxacina (38,97%). El aumento de la resistencia a antibióticos como el Trimetoprima sulfametoxazol y la Ciprofloxacina se debe a que frecuentemente se utilizan en el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas, a pesar de que se recomienda su uso exclusivamente después de tener acceso a un antibiograma que demuestre la sensibilidad. Con relación a la resistencia para Ácido nalidixico y Ciprofloxacina, se ha observado un porcentaje mayor al 30% tanto en las cepas de *E. coli* como en el resto de las enterobacterias aisladas. Asimismo, otros autores han descrito elevadas cifras de resistencia a las Fluoroquinolonas, que podrían estar relacionadas al mayor uso del antibiótico sin prescripción médica (Castrilón *et al.*, 2019).

La frecuencia de resistencia presente en los Gram negativos no fermentadores estudiados, estuvo dada en antibióticos como la Gentamicina (52,17%), Trimetoprima-sulfametoxazol (62,50%), Ciprofloxacina (75%), Ceftazidima (50%) y Norfloxacina (66,67%). Dichos resultados, se explicarían tomando en cuenta los resultados reportados por los autores Coveñas (2018), Rodríguez (2018), Torres (2017), Díaz y López (2017), donde señalan la resistencia a Cefalosporinas, Aminoglucósidos y Fluoroquinolonas, y explican el hecho de que son los antibióticos prescritos con mayor frecuencia en el tratamiento de infecciones urinarias, utilizados por no menos de 10 años atrás, lo que ha podido ocasionar que las bacteria hayan creado resistencia debido a los diferentes mecanismos que presentan (Cuvero *et al.*, 2015).

La resistencia dada a Amikacina, Ciprofloxacina y los Carbapenémicos ocurre por el mecanismo de bombas de expulsión, que permiten a la bacteria tener la capacidad de expulsar al exterior, en contra un gradiente de concentración, a los antibióticos Ciprofloxacina y Amikacina. Mientras que la resistencia a los Carbapenémicos se debe fundamentalmente a la producción de las Metallo- β -lactamasas, que tienen la capacidad de hidrolizarlos y es mecanismo ampliamente

distribuido entre las bacterias Gram negativas no fermentadoras causantes de ITU como *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. (López *et al.*, 2022).

En la actualidad, se ha evidenciado un incremento progresivo en la resistencia a los carbapenémicos de *Pseudomonas aeruginosa*, especialmente en pacientes hospitalizados con un estado de salud crítico y con algunas comorbilidades (GSAR, *et al.*, 2021). A pesar de que de acuerdo con los reportes de cada Institución de Salud tomada de la Plataforma de Información en Salud para las Américas (PLISA), se había logrado observar que, previo a la pandemia; Argentina, Ecuador, Colombia, Paraguay, Nicaragua, Brasil Chile, México y Venezuela presentaban una resistencia menos del 60% a Imipenem y Meropenem, a diferencia de Perú que, de acuerdo con los años evaluados (2016-2019) mantenía una resistencia superior al 70% (OPS, 2023). Los principales antibióticos usados en pacientes con COVID-19 con sospecha de coinfección bacteriana son o fueron la Azitromicina, Ceftriaxona, Cefepima, Moxifloxacino, Meropenem y Piperacilina/tazobactam (Mohamad *et al.*, 2022). En caso de mantenerse el uso inadecuado de estos antibióticos y que se siga produciendo un incremento en la resistencia a los mismos, la situación se volverá más compleja para tratar de combatir dicha resistencia, disminuyendo las posibilidades terapéuticas frente a este microorganismo en Latinoamérica, y sobre todo en países en vías de desarrollo (Tapia, *et al.*, 2023).

En las últimas décadas, la aparición de especies BLEE se ha incrementado paulatinamente tomando características pandémicas, lo cual también ha generado alarma entre la comunidad científica. La prevalencia de este fenotipo en este estudio concuerda con otros reportes donde la prevalencia se extiende desde un 5% hasta un 50% en distintos países (Rojas *et al.*, 2021). Dentro de los mecanismos de resistencia presentes en los microorganismos estudiados, específicamente en las bacterias Gram negativas, se observó que *E. coli* presentó mecanismos de tipo BLEE en un 26,43%, seguida de *K. pneumoniae* con un 3,99%. Siendo este el mecanismo predominante en

las bacterias aisladas con un 31,42%, seguido por el mecanismo tipo metalo-beta-lactamasa solo en un 2,74%.

Estos resultados, en comparación con otros estudios, comparten y confirman el hecho de que el mecanismo de resistencia de mayor prevalencia en las enterobacterias es el tipo BLEE, ya sea como mecanismo individual o combinado. En un estudio realizado desde enero del 2018 a 2019 en Mérida, Venezuela, el 78% de especies de Enterobacterales presentó mecanismo de resistencia tipo betalactamasas, teniendo la diferencia de que, en su caso, *K. pneumoniae* tuvo mayor presencia de resistencia tipo BLEE. En otro estudio realizado en 2022, se observaron mecanismos de resistencia con un porcentaje del 0,7 % para la presencia de carbapenemasas (KPC), y un 26,6% para Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), demostrando que al igual que en este estudio, las cepas productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) predominaron en la población estudiada (Blom *et al.*, 2021). Y, aunque en cifras un poco menores, pero aún dentro del valor estimado para el fenotipo, en un estudio realizado en Ecuador se obtuvieron cifras menores al 18% en cuanto a la presencia de enzimas tipo BLEE (Solís MB, 2022).

CONCLUSIONES

- El 55,22% de los casos de ITU mostraron crecimiento microbiano.
- El sexo femenino en pacientes a partir de los 30 años y mayores de 75 años fueron los que tuvieron mayor frecuencia de casos positivos de ITU.
- El grupo bacteriano aislado más presente fue el de las bacterias Gram negativas, específicamente en pacientes de sexo femenino de 60 a 75 años de edad.
- Las bacterias Gram negativas aisladas con mayor frecuencia fueron Enterobacterias, también en pacientes de sexo femenino de entre 60 a 75 años de edad.
- La especie bacteriana aislada con mayor frecuencia fue *Escherichia coli*, con un 53% en pacientes femeninos.
- Los antibióticos que presentaron mayor resistencia frente a *E. coli*, fueron Cefepima, Norfloxacin, Ciprofloxacina, Trimetoprima-sulfametoxazol y Ampicilina-sulbactam.
- *Pseudomonas aeruginosa* presentó una alta resistencia a Ceftazidima y Piperacilina-tazobactam. Siendo antibióticos más sensibles para ella Amikacina y Carbapenémicos.
- En Enterobacterias diferentes a *E. coli*, los antibióticos con mayor frecuencia resistente fueron Cefalosporinas, Ciprofloxacina, Ampicilina-sulbactam, y Trimetoprima-sulfametoxazol.
- Los antibióticos con mayor sensibilidad frente a las bacterias Gram negativas no fermentadoras son los carbapenémicos, con sensibilidad superior al 55%.
- El mecanismo de resistencia tipo BLEE es el mecanismo de resistencia más frecuente detectado en *E. coli* y otras enterobacterias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Álvarez-Medina DA. 2017. Determinación de Betalactamasas de espectro extendido tipo AmpC en cepas de *Escherichia coli* y su relación con la resistencia antimicrobiana [Tesis de grado en Internet]. Ambato, Ecuador: Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato [consultado 2023 mayo 10]. 141 p. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/26482/2/TESIS%20FINAL%20UNIVERSIDAD%20T%C3%89CNICA%20DE%20AMBATO%20%281%29.pdf>
- Arias-Matos L. 2021. *Escherichia coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) aislada de pacientes ambulatorios con infección del tracto urinario. Centro de Salud Materno Infantil Baños del Inca. Febrero 2017- Febrero 2018 [Tesis de grado en Internet]. Lambayeque, Perú: Centro de Salud Materno Infantil Baños del Inca, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo [consultado 2023 mayo 10]. 58 p. Disponible en: https://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12893/9768/Arias_Matos_Lisbeth.pdf?sequence=5
- Bastis Consultores. 2020, marzo. Técnicas de recolección de datos para realizar un trabajo de investigación. Online-Tesis [Internet] [consultado 2023 mayo 10]. Disponible en: <https://online-tesis.com/tecnicas-de-recoleccion-de-datos-para-realizar-un-trabajo-de-investigacion/>

- Calle-Núñez A, Colqui-Campos KA, Rivera-Estrella DA, Cieza-Zevallos JA. 2017. Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. Libr. SciELO ES [Internet] [consultado 2023 mayo 10]; 28(3): 142-149. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2017000300002
- García MCM. 2013. *Escherichia coli* portador de betalactamasas de espectro extendido. Resistencia. Libr. SciELO ES [Internet] [consultado 2023 mayo 10]; 69(4): 244-248. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712013000400003
- Jaramillo LI, Ordoñez-Aristizábal KJ, Jiménez-Londoño AC, Uribe-Carvajal MC. 2021. Perfil clínico y epidemiológico de gestantes con infección del tracto urinario y bacteriuria asintomática que consultan a un hospital de mediana complejidad de Antioquia (Colombia). Archivos de Medicina (Col) [Internet] [consultado 2023 mayo 17]; 21(1): 57-69. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/2738/273865670005/273865670005.pdf>
- Tamayo-Contreras HL, Campos-Altamirano MSL, Baca-Choque YC, Bazán-Tanchiva L, Neyra-Rivera CD. 2021. Multirresistencia en *Escherichia coli* asociada a Betalactamasas de Espectro Extendido en urocultivos obtenidos en pacientes de una provincia de la Amazonía Peruana. Libr. SciELO ES [Internet] [consultado 2023 mayo 17]; 14(4): 501-505. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2227-47312021000500013&script=sci_arttext

Valdez-Fernandez-Baca LM. 2017. *Escherichia coli* productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), un problema creciente en nuestros pacientes. Revista Médica Herediana [Internet] [consultado 2023 mayo 17]; 28(3): 139-141. Disponible en: <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rmh.v28i3.3179>

Ryan KJ, Ray C. 2017. Sherris: Microbiología médica [Internet]. 6ª ed. New York: McGraw Hill [consultado 2023 junio 29]. 822 p. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2169§ionid=162984036>

Fariñas MC, Martínez-Martínez L. 2013. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: *enterobacterias*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. Elsevier [Internet] [consultado 2023 junio 29]; 31(6): 402-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-infecciones-causadas-por-bacterias-gramnegativas-S0213005X13000955>

Íñigo-Pestaña M, Del Pozo JL. 2018. Infecciones por bacilos Gram negativos no fermentadores: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia*. Elsevier [Internet] [consultado 2023 junio 29]; 12(50): 2931-40. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-infecciones-por-bacilos-gram-negativos-articulo-S0304541218300337>

- Sucin MG. 2014. Infecciones por bacilos Gram negativos no fermentadores en una Unidad de Terapia Intensiva para Adultos [Tesis de grado en Internet]. Argentina: Universidad Nacional del Nordeste, Facultad de Medicina [consultado 2023 junio 29]. 26 p. Disponible en: https://repositorio.unne.edu.ar/bitstream/handle/123456789/1734/RIUNNE_TE_Sucín_M.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Gastelo-Acosta RM, Díaz-Sipi6n RS, Maguiña-Vargas C. 2016. Carbapenemasas en bacterias Gram negativas no fermentadoras aisladas en servicios cr6ticos del Hospital Regional Lambayeque, diciembre 2014 - julio 2015. Libr SciELO Per6 [Internet] [consultado 2023 junio 29]; 33(3): 1. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000300003
- Ochoa AD, Ochoa SA. 2017, abril. Identificaci6n de bacilos no fermentadores y perfiles de sensibilidad, en laboratorios de microbiolog6a de menor complejidad [Internet] [consultado 2023 junio 29]. Disponible en: <https://cobico.com.ar/wp-content/archivos/2017/09/IDENTIFICACI6N-DE-BACILOS-NO-FERMENTADORES-Y-PERFILES-DE-SENSIBILIDAD.pdf>
- Medina-Garc6a D, Garc6a-Carranza FS. 2021. Patrones de resistencia bacteriana en urocultivos de un hospital de Chihuahua, M6xico. Med Int Mex [Internet] [consultado 2023 junio 30]; 34(4): 494-505. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2021/mim214e.pdf>

Torres-Molina JA, Sotillo-Ríos VV. 2022. Mecanismos De Resistencia A Los Agentes Betalactámicos En Enterobacterales Aislados En Urocultivos De Pacientes Atendidos En El Laboratorio Clínico Microbiológico El Nazareno Maturín-Monagas [Tesis de grado]. Ciudad Bolívar: Universidad de Oriente. 86 p.

Gómez J, García-Vázquez E, Hernández-Torres A. 2015. Los betalactámicos en la práctica clínica. Rev. Quimioter [Internet] [consultado 2023 junio 30]; 28(1): 1-9. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/gomez.pdf>

Starost-Sánchez B. 2018. Resistencia a antibióticos beta-lactámicos en la actualidad [Tesis de grado en Internet]. Madrid, España: Universidad Complutense Madrid [consultado 2023 junio 30]. 20 p. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/BRENDA%20STAROST%20SANCHEZ.pdf>

Perozo-Mena A, Marín M, Castellano M, Ling-Toledo E, Núñez D, Ginestre M, Villasmil J, Bermúdez-González J, Villalobos R, Gómez-Gamboa L. 2017. Detección de Betalactamasas de espectro extendido en Enterobacteriaceae en un Centro de Salud de Maracaibo, Venezuela. Rev. Kasma [Internet] [consultado 2023 junio 30]; 45(2): 88-99. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/kasmera/article/view/23059/23068>

Salazar Garcés DK, Quintero Montaña HP, Loza Sánchez EH, Betancourt Karina I. 2023. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico en Latinoamérica. *Pentaciencias* [Internet] [consultado 2023 septiembre 27]; 5(3): 329–42. Disponible en: <https://editorialalema.org/index.php/pentaciencias/article/view/545>

Rojas G, Vásquez Y, Rodríguez M, García P, Rojas-Faraco T. 2021. Mecanismos de resistencia a antibióticos betalactámicos en Enterobacterales aislados en hemocultivos, Maracay, estado Aragua, Venezuela. *Kasmera* [Internet]. [consultado 2023 septiembre 27]; 49(2): e49235057. Disponible en: <https://zenodo.org/record/5377921>

Medina Medina JJ. 2023. Frecuencia, distribución y perfil de resistencia antimicrobiana de las infecciones causadas por bacilos Gramnegativos no fermentadores en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de febrero a diciembre del 2019. [Tesis de grado en internet]. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, León [consultado 2023 septiembre 27]. Disponible en: <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/9574/1/252274.pdf>

Rebolledo Ramírez MA. 2021. Análisis del Patrón de Resistencia Antibiótica en Bacilos Gram Negativos Aislados de Muestras Hospitalarias en el Año 2019. [Tesis de grado en internet]. Unviersidad de Santander. [consultado 2023 septiembre 27]. 71p. Disponible en: <https://repositorio.udes.edu.co/server/api/core/bitstreams/a0a50d56-35ac-4686-9197-2614fbdc7071/content>

- López Ulloa CS, Santafé Troncoso GL. 2023. Prevalencia y factores de riesgo para el desarrollo de infección de vías urinarias por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido adquiridos en la comunidad en pacientes de 0 a 15 años hospitalizados en el servicio de pediatría del hospital metropolitano de la ciudad de quito-ecuador, durante enero del 2015 a junio del 2021. [Posgrado de pediatría en internet]. Pontifica universidad católica del Ecuador. [consultado 2023 septiembre 27]. 64p. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/19932/Tesis%20IVU%20Blee%20GABRIELA%20SANTAFE%20Y%20CAROLINA%20LOPEZ.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Gonzales R AC, Terán R EA, Durán L AA, Alviárez V ME. 2023. Etiología y perfil de resistencia antimicrobiana en pacientes con infección urinaria adquirida en la comunidad. Revista del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel” [Internet]; 50(4). Disponible en: <https://fi-admin.bvsalud.org/document/view/bap2c>
- Gómez Inca AN, Véliz García AM. 2023. Caracterización del perfil de susceptibilidad de *Pseudomonas spp.* en cepas procedentes del cepario de la Carrera De Laboratorio Clínico- Puce. [Tesis de grado en internet]. Pontifica universidad católica del Ecuador. [consultado 2023 septiembre 27]. 72p. Disponible en: http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/21701/TESES_FINAL_%20G%c3%b3mez%20Inca%20A._%26_V%c3%a9liz%20Garc%c3%ada%20A.%20%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y

- López Días DM, Chavez Villar, DJ. 2022. Susceptibilidad antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* aislados de orina de pacientes hospitalizados. Hospital Regional de Lambayeque. Febrero - Julio 2020. [Tesis de grado en internet]. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. [consultado 2023 septiembre 27]. 45p. Disponible en: https://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12893/10016/L%c3%b3pez_Diaz_y_Chavez_Villar.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Elizalde CAM, Tecuit RA. 2023. Resistencia a antimicrobianos, la otra cara de la pandemia por SARS-CoV-2. Rev bioméd [Internet]. [consultado 2023 septiembre 27]; 34(3): 306–16. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9068186>
- Betrán A, Lavilla MJ, Cebollada R, Calderón JM, Torres L. 2020. Resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en infecciones urinarias nosocomiales y adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Huesca 2016-2018. Rev clín med fam [Internet]. [consultado 2023 septiembre 29]; 13(3): 198–202. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-695X2020000300198&script=sci_arttext
- Tapia Plamonta EJ. 2023. *Pseudomonas Aeruginosa* resistente a los carbapenémicos antes y durante la pandemia, una revisión en Latinoamérica. [Tesis de grado en internet]. Universidad Técnica de Ambato. [consultado 2023 septiembre 27]. 32p. Disponible en:

<http://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/39946/1/Tapia%20Edison.pdf>

Morales CMG, Tejedor JGO, Campoverde DA. 2022. Caracterización de la resistencia antimicrobiana en aislados clínicos. Polo del Conocimiento: Revista científico - profesional [Internet]. [consultado 2023 septiembre 27]; 7(6): 1848–65. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9042502>

Rodríguez de Lúna A. 2022. Cambios en las resistencias bacterianas en una unidad de cuidados intensivos antes y después de Covid-19 versión II. [Tesis de postgrado en internet]. Universidad Autónoma de Aguascalientes. [consultado 2023 septiembre 27]. 58p. Disponible en: <http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/11317/2238/456557.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Espinoza Moran AN. 2023. Impacto de la pandemia COVID 19 en las infecciones bacterianas multidrogorresistentes. Rev Div Cien [Internet]. [consultado 2023 septiembre 28]. 3(2): 161–9. Disponible en: <https://revistadiversidad.com/index.php/revista/article/view/87>

Galarza Martínez GM, Montaleza Cruz, MJ. Prevalencia de *E. coli* en muestra de orina (urocultivo) en mujeres de 20-40 años de edad en la zona 5 coidad de Guayaquil. [Tesis de grado en internet]. Universidad de Guayaquil. [consultado 2023 octubre 4]. 147p. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/59115>

APÉNDICES

APÉNDICE A

Carta de solicitud de datos

CARTA DE SOLICITUD DE DATOS

Estimada Licenciada Yazmín Rodríguez, jefa del área de bacteriología del Laboratorio Clínico Bacteriológico “Laclibac”. Mediante la presente nos dirigimos a usted con el fin de solicitar su colaboración en nuestra investigación de tesis que se centrará en determinar la presencia de bacterias BLEE positivas en urocultivos de pacientes que han asistido a su laboratorio en el periodo de marzo 2021 a marzo 2023, siendo necesario para ello recolectar los resultados clínicos registrados en su centro.

Agradeceríamos enormemente si pudiera proporcionarnos la información requerida para la investigación, incluyendo resultados como; nombres de las bacterias aisladas, cantidad de pacientes que resultaron positivos para dichas bacterias según su edad y sexo y los mecanismos de resistencia y susceptibilidad que presentaron los mismos.

Hemos de destacar que todos los datos que se recolecten serán tratados con la más estricta privacidad y confidencialidad.

Agradeciendo anticipadamente su ayuda y colaboración en este proceso; Br. José Neumann C.I. 27731480 y Br. Luciana Gordillo C.I. 27213675.

Licenciatura en Bioanálisis, Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar.

Br. José Neumann

Br. Luciana Gordillo

Lcda. Yazmín Rodríguez

APÉNDICE B

Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS						
N° de paciente:		Sexo:	M		F	
		Edad:				
Origen de la muestra:						
Microorganismo aislado:	Fermentador		No fermentador			
Perfil de susceptibilidad:	Sensible	Intermedio		Resistente		
Mecanismo de resistencia:						

APÉNDICE C

Principales patrones de resistencia a betalactámicos en función de la
betalactamasa implicada de mayor interés clínico

Microorganismo	Fenotipo	Patrón de resistencia		Presencia y localización	Nivel de expresión
		AMP	CXM	blaAmpC	blaAmpC
<i>Proteus mirabilis</i>	Salvaje	S	S	No	No
<i>S. enterica</i>	AmpC	R	R	Pl	Elevado
<i>Klebsiella</i> spp.	Salvaje	R	S	No	No
<i>Citrobacter koseri</i>	AmpC	R	R	Pl	Elevado
<i>E. coli</i>	Salvaje	S	S	Crom	No o muy bajo
	AmpC	R	R	Crom constitutiva/Pl	Elevado
<i>E. cloacae</i>	Salvaje	R	S/r	Crom inducible	Basal
<i>C. freundii</i>	AmpC	R	R	Crom desreprimida/Pl	Elevado
<i>Providencia</i> spp.	Salvaje	R	R	Crom inducible	Basal
<i>M. morganii</i>	AmpC	R	R	Crom	Elevado
<i>S. marcescens</i>				desreprimida/Pl	

AMP: ampicilina; CXM: cefuroxima; Pl: plasmídica; R: resistencia; r: sensibilidad intermedia; S: sensible.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y
ASCENSO

Título	BACILOS GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE EXPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI
---------------	---

Autor(es):

Apellidos y nombres	Código CvLAC / e-mail	
Br. Gordillo Sánchez, Luciana Andreina	CvLAC	C.I. 27.213.675
	e-mail	lucianaandresr22@gmail.com
Br. Neumann Linares, José Daniel	CvLAC	C.I. 27.731.480
	e-mail	n3um4nnjose@gmail.com

Palabras o frases claves:

Enterobacterias, ITU, BLEE, Antibióticos, Resistencia bacteriana, Perfil de susceptibilidad, Bacterias Gram negativas no fermentadoras.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO

Líneas y sublíneas de investigación:

Área y/o departamento	Sub-área y/o servicio
Departamento de Parasitología y Microbiología	

RESUMEN (ABSTRACT):

Las infecciones del tracto urinario son una de las enfermedades más comunes en la población, afectando tanto a hombres como a mujeres. Uno de los agentes causantes de estas infecciones son las bacterias Gram negativas fermentadoras y no fermentadoras, un grupo de gran relevancia por su capacidad de resistir antibióticos. La resistencia se puede adquirir a través de la producción de enzimas que inactivan los antibióticos o cambios en las proteínas diana a las que se unen. Esto plantea un desafío importante en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario causadas por estas bacterias. Es por ello que el objetivo general de este estudio consistió en señalar la frecuencia de Bacilos Gram negativos fermentadores y no fermentadores productores de BLEE aislados en muestras de orina en pacientes atendidos. Se encontró que el 55,22% de los casos de ITU mostraron crecimiento microbiano. Se observó que las mujeres de 30 años en adelante, hasta mayores de 75 años, tuvieron mayor frecuencia de casos positivos de ITU. Específicamente, la especie bacteriana más frecuentemente aislada fue *Escherichia coli*, presente en un 53% de los casos en mujeres. Se identificaron antibióticos con baja efectividad frente a *E. coli*, siendo los más notables la Cefepima, Norfloxacin, Ciprofloxacina, Trimetoprima-sulfametoxazol y Ampicilina-sulbactam. En cuanto a otras Enterobacterias diferentes a *E. coli*, se encontró resistencia frecuente a las Cefalosporinas, Ciprofloxacina, Ampicilina-sulbactam y Trimetoprima-sulfametoxazol. En cuanto a las bacterias Gram negativas no fermentadoras, se observó una alta sensibilidad a los carbapenémicos (superior al 55%), así como a los aminoglucósidos, y alta resistencia a la Ciprofloxacina. Finalmente, se concluyó que el mecanismo de resistencia tipo BLEE fue el más frecuentemente detectado en *E. coli*.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y
ASCENSO

Contribuidores:

Apellidos y nombres	Rol / código CvLAC / e-mail				
Linares Fernando	ROL	CA ☐	AS ☐	TU ☒	JU ☐
	CvLAC	C.I. 24.850.713			
	e-mail	fernando.LCH17@gmail.com			
Amaya Iván	ROL	CA ☐	AS ☐	TU ☐	JU ☒
	CvLAC	C.I. 12.420.648			
	e-mail	rapomchigo@gmail.com			
Chahla Marielis	ROL	CA ☐	AS ☐	TU ☐	JU ☒
	CvLAC	C.I. 15.468.033			
	e-mail	mchahla@gmail.com			

Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2023	10	27

Lenguaje. SPA

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y
ASCENSO

Archivo (s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
TESIS. BACILOS GRAM NEGATIVOS PRODUCTORES DE BETALACTAMASAS DE EXPECTRO EXTENDIDO EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL LABORATORIO. EL TIGRE, ESTADO ANZOÁTEGUI_LGyJN.doc	application/msword

Alcance:

Espacial: Laboratorio Clínico Bacteriológico “Laclibac”, El Tigre, Estado Anzoátegui.

Temporal: 10 años.

Título o Grado asociado con el trabajo:

Licenciatura en Bioanálisis

Nivel asociado con el trabajo:

Pregrado

Área de Estudio:

Departamento de Parasitología y Microbiología

Institución(es) que garantiza(n) el Título de grado:

Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y

ASCENSO



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano
Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ
Vicerrector Académico
Universidad de Oriente
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Leído el oficio SIBI - 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.



Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

JUAN A. BOLANOS CUNEL
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YOC/manija

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO

DERECHOS

De acuerdo al Artículo 41 del reglamento de trabajos de grado (Vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009):

“Los Trabajos de grado son exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y solo podrán ser utilizadas a otros fines con el consentimiento del consejo de núcleo respectivo, quien lo participará al Consejo Universitario.”

AUTOR(ES)



Br. NEUMANN LINARES JOSÉ DANIEL
C.I. 27731480
AUTOR



Br. GORDILLO SÁNCHEZ LUCIANA ANDREINA
C.I. 27213675
AUTOR

JURADOS



TUTOR: PROF. FERNANDO LINARES
C.I.N. 24.850.713

EMAIL: fernando.lin@unibol.com



JURADO PROF. IVAN AMAYA
C.I.N. 12.420.042

EMAIL: RAPONCHI.ga@gmail.com



JURADO PROF. MARIELIS CHAHLA
C.I.N. 15.463.033

EMAIL: mchahla@gmail.com

P. COMISIÓN DE TRABAJO DE GRADO



DEL PUEBLO VENIMOS / HACIA EL FUTURO VAMOS

Avenida José Méndez c/c Columbo Silva- Sector Barrio Ajuro- Edificio de Escuela Ciencias de la Salud- Planta Baja- Ciudad Bolívar- Edo. Bolívar- Venezuela.
Teléfono (0285) 6324976