

# **Universidad Internacional de las Américas**

## **Carrera de Licenciatura en Farmacia**

**Estudio retrospectivo sobre Resistencia Antimicrobiana de la *Escherichia coli* frente a los Antibióticos de mayor uso para tratar Infecciones del Tracto Urinario en pacientes femeninas del GAM entre enero del 2016 y diciembre del 2016.**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**Autor:**

**Alejandro Mata Quirós**

**Tutor:**

**Dr. Honorio Pérez Martínez**

**Sede Central, Aranjuez**

**Abril, 2017**

## CONTENIDO

Capítulo I.....	1
Introducción.....	1
Planteamiento del problema.....	1
Justificación .....	4
Antecedentes.....	7
Capítulo II.....	12
Marco teórico.....	12
Tratamiento antimicrobiano.....	12
<i>Tipos y objetivos de un tratamiento antimicrobiano.</i> .....	13
<i>Antibioticoterapia</i> .....	14
<i>Clasificación de los antibióticos</i> .....	15
Microorganismos bacterianos .....	25
<i>Microorganismos Gram Negativos</i> .....	28
Infecciones en el tracto urinario.....	29
<i>Fisiopatología</i> .....	29
<i>Incidencia</i> .....	30
<i>Sintomatología</i> .....	30
<i>Diagnóstico</i> .....	30
Capítulo III .....	33
Marco metodológico.....	33
Enfoque.....	33
Diseño .....	35
Muestra de la investigación .....	36
Instrumento .....	40
Proceso para la recolección de los datos.....	40
Método de análisis .....	41
Capítulo IV .....	42
Análisis de los Resultados .....	42
Capítulo V .....	64

Conclusiones y Recomendaciones .....	64
Conclusiones .....	64
Recomendaciones .....	66
Bibliografía.....	68

## TABLAS

Tabla 1 Clasificación de los antibióticos según su efecto .....	16
Tabla 2 Clasificación de antibióticos según su estructura química .....	19
Tabla 3 Principales mecanismos de resistencia estudiados en <i>E. coli</i> .....	28
Tabla 4 Cuadro de Variables.....	38
Tabla 5 Total de casos resistentes para cada antibiótico analizado.....	43
Tabla 6 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por <i>E.coli</i> para el antibiótico ampicilina clasificados según rangos de edad.....	46
Tabla 7 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por <i>E.coli</i> para el antibiótico cefalotina clasificados según rangos de edad .....	47
Tabla 8 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por <i>E.coli</i> para el antibiótico ciprofloxacina clasificados según rangos de edad .....	48
Tabla 9 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por <i>E.coli</i> para el antibiotico nitrofurantoina clasificados según rangos de edad .....	49
Tabla 10 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por <i>E.coli</i> para el antibiótico Trimetoprima Sulfametoxazol clasificados según rangos de edad .....	50
Tabla 11 Clasificación total en porcentaje de los casos de resistencias para los antibióticos de mayor uso en Infecciones urinarias dadas por <i>E.coli</i> según rangos de edad .....	51
Tabla 12 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por <i>E.coli</i> para el antibiótico ampicilina clasificados según el bimestre en el que se presentó la paciente .....	55
Tabla 13 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por <i>E.coli</i> para el antibiótico cefalotina clasificados según el bimestre en el que se presentó la paciente .....	56
Tabla 14 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por <i>E.coli</i> para el antibiótico ciprofloxacina clasificados según el bimestre del año 2016 en el que se presentó la paciente.....	57
Tabla 15 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por <i>E.coli</i> para el antibiótico Nitrofurantoína clasificados según el bimestre del año 2016 en el que se presentó la paciente.....	58
Tabla 16 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por <i>E.coli</i> para el antibiótico Trimetoprima sulfametoxazol clasificados según el bimestre del año 2016 en el que se presentó la paciente .....	59
Tabla 17 Porcentajes de resistencia para los diferentes antibióticos clasificados según el bimestre en el que se haya presentado la paciente .....	60
Tabla 18 Datos de las concentraciones mínimas inhibitorias iniciales y finales para cada antibiótico estudiado .....	62

## FIGURAS

<b>Figura 1 Mecanismo de acción de los antibióticos.....</b>	<b>18</b>
<b>Figura 2 Total de casos resistentes para cada antibiótico analizado. ....</b>	<b>43</b>
<b>Figura 3 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por E.coli para el antibiótico ampicilina clasificados según rangos de edad.....</b>	<b>46</b>
<b>Figura 4 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por E.coli para el antibiótico cefalotina clasificados según rangos de edad .....</b>	<b>47</b>
<b>Figura 5 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por E.coli para el antibiótico ciprofloxacina clasificados según rangos de edad .....</b>	<b>48</b>
<b>Figura 6 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por E.coli para el antibiótico nitrofurantoína clasificados según rangos de edad.....</b>	<b>49</b>
<b>Figura 7 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por E.coli para el antibiótico Trimetoprima Sulfametoxazol clasificados según rangos de edad.....</b>	<b>50</b>
<b>Figura 8 Clasificación total de los casos de resistencias para los antibióticos de mayor uso en Infecciones urinarias dadas por E.coli según rangos de edad.....</b>	<b>51</b>
<b>Figura 9 Clasificación total de los casos de resistencias para los antibióticos de mayor uso en Infecciones urinarias dadas por E.coli según rangos de edad .....</b>	<b>54</b>
<b>Figura 10 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por E.coli para el antibiótico ampicilina clasificados según el bimestre en el que se presentó la paciente .....</b>	<b>55</b>
<b>Figura 11 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por E.coli para el antibiótico cefalotina clasificados según el bimestre del año 2016 en el que se presentó la paciente.....</b>	<b>56</b>
<b>Figura 12 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por E.coli para el antibiótico ciprofloxacina clasificados según el bimestre del año 2016 en el que se presentó la paciente.....</b>	<b>57</b>
<b>Figura 13 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por E.coli para el antibiótico nitrofurantoína clasificados según el bimestre del año 2016 en el que se presentó la paciente.....</b>	<b>58</b>
<b>Figura 14 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por E.coli para el antibiótico Trimetoprima sulfametoxazol clasificados según el bimestre del año 2016 en el que se presentó la paciente .....</b>	<b>59</b>
<b>Figura 15 Porcentajes de resistencia para los diferentes antibióticos clasificados según el bimestre en el que se haya presentado la paciente .....</b>	<b>60</b>

## RESUMEN

La problemática mundial del aumento en la resistencia antimicrobiana empeora cada día, es por eso que con este Estudio retrospectivo sobre Resistencia Antimicrobiana de la *Escherichia coli* frente a los Antibióticos de mayor uso para tratar Infecciones del Tracto Urinario refleja un estado de cómo se comporta, aproximadamente, el fenómeno en la gran área metropolitana del país.

En este estudio, con enfoque cuantitativo, se evaluaron los antibiogramas de urocultivos positivos por *E.coli* de pacientes femeninas mayores a los 21 años que se presentaron a Laboratorios LABIN durante el año 2016, se tabularon los resultados para cada uno de los cinco antibióticos más utilizados (ampicilina, cefalotina, ciprofloxacina, nitrofurantoina y trimetoprima sulfametoxazol) en infecciones urinarias y se realizó, posteriormente, el análisis de los resultados.

Se analizaron un total de 1472 antibiogramas de urocultivos positivos, de estos 744 (50.5%) correspondían a pacientes que cumplían con lo antes mencionado sobre sexo, edad y microorganismo aislado, lo cual confirma que la *Escherichia coli* es el patógeno más frecuente.

En el estudio también se pudo observar la tendencia de cuál de los antibióticos escogidos fue el que presentó mayor porcentaje de resistencia antimicrobiana, siendo la ampicilina el fármaco con mayor problema, seguida por trimetoprima sulfametoxazol, cefalotina y, por último, ciprofloxacina; conjuntamente, se observó un alto porcentaje de susceptibilidad por parte de la nitrofurantoina.

Además, se realizó una clasificación etaria observándose que en edades de mujeres postmenopausicas el fenómeno de la resistencia presenta mayor presencia, siendo ciertas características que poseen este grupo de pacientes, además se realizó una clasificación basándose en bimestre que se haya presentado la paciente al laboratorio, y se observó que en los meses de julio y agosto hay mayor casos de resistencia.

Como principal conclusión se puede decir que se demostró y comprobó que la problemática de la resistencia es a nivel mundial y, por lo tanto, es hora de tomar medidas para decirle a la población que es tiempo de hacer conciencia y por lo tanto hacer un uso más adecuado y regulado de los antibióticos con el fin de que la problemática no aumente en los próximos años.

**Palabras Clave:** Resistencia Antimicrobiana, Antibiótico, Infección urinaria, Antibiograma

# Capítulo I

## Introducción

### Planteamiento del problema

En la actualidad, el sistema de salud a nivel mundial se encuentra frente a una problemática realmente seria en la que cada vez es más difícil hacerle frente a una patología causada por un agente infeccioso de tipo bacteriano. Como consecuencia de esto, la mortalidad y complicaciones de los pacientes han aumentado considerablemente debido a que las opciones de tratamientos farmacológicos han disminuido.

Según Cabrera et al (2007), con la aparición de los antibióticos, en el siglo XX, estos se convertirían en la solución a los problemas generados por infecciones con microorganismos; sin embargo las bacterias, como la mayoría de los organismos, poseen mecanismos de adaptación para diversas presiones ambientales, generando así sistemas de defensa contra los fármacos las cuales pueden ser naturales o influenciados por factores que contribuyen al aumento de dicha expresión.

Consecuentemente, dicho fenómeno que se genera se denomina *resistencia antimicrobiana*, la cual se considera uno de los principales problemas que se presentan actualmente, pues es la causa número uno de fallo terapéutico en las personas que padecen algún tipo de proceso infeccioso y con ello es mucho más difícil tratar la enfermedad, como consecuencia las opciones para combatir patógenos bacterianos son más escasas, lo que obliga a empezar a considerar otro tipo de opciones.

Para Guzmán (2014), el mayor reto que enfrenta la infectología contemporánea es el problema de las resistencias antimicrobianas, indica que el primer llamado mundial sobre tan preocupante situación fue en el año 1981, en el marco de la *International Plasmid Conference on Molecular Biology, Pathogenicity and Ecology of bacterial Plasmids*, realizada en Santo Domingo, República Dominicana. En dicha conferencia se suscribió una declaración concerniente al uso mundial inadecuado de los antibióticos. (p.1)

En el artículo, Guzmán (2014) cita textualmente lo que Levy SV. (1981) declaró: “Los antibióticos han sido desarrollados para tratar enfermedades causadas por microorganismos en humanos, animales y plantas cultivadas. Sin embargo, estos agentes están perdiendo su efectividad debido a la diseminación y persistencia de microorganismos resistentes a su acción y, a menos que se tomen acciones para contrarrestar la situación presente, puede llegar un momento en que tales agentes no sean por más tiempo útiles para combatir enfermedades”.

Hoy en día, tres décadas después de la declaración, el sistema de salud global es testigo del incremento en los casos de resistencia antimicrobiana y cada vez es más necesario la implementación de métodos de uso adecuado de estos fármacos para lograr combatir los procesos infecciosos sin generar factores que aumenten la problemática. Por otra parte, lo que se busca es establecer soluciones que desaceleren el auge del fenómeno.

Según Ponce de León, Arredondo y López (2015), se expone que si bien en cierto la causa principal del fenómeno es intrínseco de la evolución bacteriana en el universo, el factor del uso inadecuado/indiscriminado de los productos hace que se amplifique y se acelere el proceso. El uso en la medicina bajo ninguna regulación acontece a que se dé un continuo significativo incremento, este aumento se puede observar en diferentes estudios longitudinales en centros hospitalarios. (p.684)

Ponce de León et al. argumentan que al contrario, cuando se controla el uso de los antibióticos, se puede modular el crecimiento del fenómeno de la resistencia, un ejemplo que exponen es que en 1986 la resistencia para bacilos Gram negativos en el Instituto Nacional de Nutrición de México a gentamicina era cercana al 18%, a la tobramicina un valor mayor al 11% mientras que la amikacina apenas un 3,2%.

Sin embargo, se suspendió entonces por completo el uso de los dos primeros utilizando solamente la amikacina como primer opción, el resultado después de 3 años se comportó diferente, la gentamicina mostró una reducción a 7,4% de resistencia y la tobramacina a 0,8%. Esto demuestra que regulando el uso el efecto negativo se puede disminuir al paso del tiempo.

Según Chindembele, Romeau, Chivela, Resto y Rojas (2015), la utilización de los antibacterianos de forma indiscriminada y con mucha frecuencia de manera empírica por parte de los médicos, pacientes, personal de salud, entre otros, para el tratamiento de diferentes situaciones clínicas provoca modificaciones de la ecología de las bacterias y, por lo tanto, genera un aumento considerable en la resistencia antimicrobiana.

Parte de este uso indiscriminado de los antibióticos se refiere a casos en los que los médicos prescriben el medicamento sin ni siquiera estar seguros de que la patología sea producida por un agente infeccioso, en muchos casos las mismas son producidas por virus y cabe destacar que los tratamientos en ambos son muy diferentes. Otro factor que incide en la resistencia es la exposición de las bacterias cuando se utilizan antimicrobianos en cultivos y producción de carne tanto de res como de cerdo, lo que trae como consecuencia el aumento considerable en los mecanismos de defensa de las bacterias.

Casi la totalidad de los microorganismos son los que crean sistemas para contrarrestar los efectos de los antibacterianos; no obstante, existen especies o tipos que son mucho más visibles debido a que son bacterias que frecuentemente producen algún tipo de patología, como consecuencia, las que se exponen en mayor medida a los medicamentos y, por lo tanto, tienen mayor oportunidad de crear dichas estrategias de defensa.

Para Chindembele et al. (2015), a nivel clínico las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las causas de consulta con las que se presentan más frecuentemente las personas a los centros de salud de atención primaria, estas constituyen la segunda enfermedad infecciosa más frecuente solamente superadas por las infecciones respiratorias, y las ITU se dan mayormente en pacientes femeninas adultas.

La creciente capacidad de resistencia a los antibacterianos que se presenta en las bacterias implicadas en infecciones del tracto urinario es un problema que es cada vez más frecuente. Las bacterias de tipo Gram negativas constituyen uno de los principales grupos bacterianos entre los que se observa un incremento. (p.72)

En el caso específico, la *Escherichia coli* es el microorganismo más frecuente que produce infecciones bacterianas comunes como es el caso de las del tracto urinario, diarreas y bacteriemias y en los últimos años se observa un incremento acelerado de la resistencia que produce dicho patógeno frente a los principales antibióticos de uso clínico, disminuyendo considerablemente las opciones para escoger un tratamiento que sea efectivo para la patología.

**Objetivo General:** Estudiar el comportamiento del fenómeno de la resistencia antimicrobiana que presenta la bacteria *Escherichia coli* con respecto a los antibióticos de mayor uso en ITU en pacientes femeninas del gran área metropolitana.

### **Objetivos específicos**

- Evaluar estadísticamente cuales son los antibióticos que presentan mayor resistencia así como los mecanismos mismos que presenta el microorganismo para cada fármaco.
- Identificar los factores que influyen en que se dé el problema de resistencia antimicrobiana.
- Visualizar el patrón en el comportamiento del fenómeno para proyectar como será en un futuro bajo las mismas condiciones actuales.

La investigación se llevará a cabo con el fin de conocer: ¿Cuáles son los antibióticos que están presentando mayor problemas de resistencia en el campo de la medicina del país?, además se busca la manera de visualizar ¿Cuál ha sido el comportamiento que ha tenido el fenómeno de la resistencia antimicrobiana en los últimos meses para la bacteria *E.coli*? ¿Cuáles factores influyen para que se dé la aparición del fenómeno resistencia antimicrobiana?, tomando estas como las preguntas problema del proyecto.

### **Justificación**

Es por ello que en este proyecto se estudiará retrospectivamente el comportamiento que ha presentado el fenómeno de la resistencia antimicrobiana en la *E.coli* en pruebas de urocultivo de mujeres que viven en el Gran área metropolitana, y que han visitado LABIN en el transcurso del

año 2016, se eligió esta bacteria, ya que es el principal agente productor de problemas a nivel de vías urinarias. (Rodríguez A, 2013, p.1)

Es conveniente realizar este tipo de estudios para la población, pues muestra de una mejor forma y más gráfica la problemática que se está presentando tanto a nivel nacional como mundial y es una excelente manera de llegar a todos los involucrados en la situación, con el fin de crear cierto tipo de conciencia en el uso racional de los antibióticos. La Organización Mundial de la Salud ha lanzado múltiples llamados sobre la importancia de promover y adoptar estrategias en la prevención y el control de las infecciones por esta especie bacteriana. (Chindembele, 2015, p.2)

Visualizar este tipo de datos tiene una alta relevancia social, ya que cada vez es más difícil curar las enfermedades de tipo infeccioso debido a que las opciones de tratamiento antimicrobiano se agotan. Por tanto, las tasas de mortalidad por infecciones, por ejemplo las intrahospitalarias, se han incrementado lo que hace que se afecte enormemente el sistema de atención de salud, pues también aumenta el costo por paciente.

“Este tipo de estudio es indispensable para los médicos de cualquier ciudad ya que les brinda la información necesaria para ofrecer la mejor opción terapéutica a sus pacientes y de esta forma procurar disminuir la presión selectiva que se ejerce sobre las bacterias por la formulación antibiótica empírica”. (Chindembele, 2015, p.2)

Es esperable que los resultados de la investigación beneficien principalmente a los pacientes y personal de salud, ya que observando cuáles son los antibióticos que presentan mayor resistencia se podrá establecer protocolos que regulen de una mejor manera el uso racional de estos y, como consecuencia, reducir el porcentaje de los casos de infecciones que no se puedan tratar.

En cuanto al valor teórico que puede tener el estudio, el mismo si bien es cierto no se va a resolver un problema como tal va a ayudar a realizar una expedición más fructífera en las condiciones de la antibioticoterapia actual, visualizando de una manera el fenómeno de la resistencia y con ella tomar cartas en el asunto para cambiar pautas de prescripción, tratamientos con el fin de disminuir el aumento de los porcentajes de resistencia antimicrobiana. (Weber Estrada, 2012)

Además, la información obtenida dará cabida para que expertos en la materia, ya sean médicos, farmacéuticos, microbiólogos, infectólogos, entre otros, analicen la situación y establezcan posibles soluciones para que se pueda disminuir el porcentaje de resistencia a cada uno de los antibióticos analizados de manera que se pueda llegar a tener en un futuro no muy lejano más opciones de fármacos para tratar las infecciones y, además, generar hipótesis para posteriores estudios en los que se puede proyectar el fenómeno a corto- mediano plazo.

La viabilidad del estudio se va a ver influenciada positivamente desde muchos puntos de vista, en cuanto a recursos para realizar la investigación, primeramente, en recurso humano, se cuenta con el autor de la investigación, quien como ventaja para el estudio es egresado de la Universidad de Costa Rica en la carrera de Diplomado en Asistente de Laboratorio, pues se cuenta con conocimientos suficientes en materia de bacteriología, microbiología así como la capacidad óptima para interpretar resultados de análisis de laboratorio.

Por otra parte, además contaría con apoyo por parte de profesionales especializados como bacteriólogos con el fin de dar apoyo aún más en cuanto a los conocimientos propios del microorganismo y sus mecanismos de resistencia. Además de médicos generales que ayudarán en el proceso de escogencia de los medicamentos que se van a estudiar basándonos en los que son de mayor uso en el servicio de farmacia de la Caja Costarricense de Seguro Social.

En cuanto a la accesibilidad de la muestra, hay factibilidad para obtenerla, pues van a ser resultados de antibiogramas de urocultivos positivos por *Escherichia coli* en mujeres mayores a 21 años que se hayan presentado en el transcurso del año 2016 a cualquiera de las sucursales de LABIN, por lo tanto, se tiene la facilidad para obtener los datos de una manera adecuada y ágil.

Cabe destacar que ya se cuenta con la aprobación para la obtención de los datos por la dirección técnica de la empresa, Doctor Alberto Bonilla Sequeira, Microbiólogo y Químico clínico. Además, de utilizarlos de manera adecuada se mantendrá la confidencialidad de las pacientes, pues en el muestreo no se van a obtener datos personales de ella, ya que estos son irrelevantes para la investigación, con excepción de la edad que se pueda utilizar para hacer una clasificación etaria de las mismas.

## **Antecedentes**

Si se remonta un poco a la historia del tema de antimicrobianos, en los primeros años del siglo XX, el científico alemán Paul Ehrlich desarrollo el concepto de toxicidad selectiva, el cual definía como la actividad selectiva frente a microorganismos, pero no frente a células humanas. Fue en el año 1928, cuando Alexander Fleming científico escocés, denominado el padre de la antibioteoterapia, descubrió de manera fortuita la penicilina a partir de cepas de hongos *Penicillium sp.* en cultivos de *Staphylococcus aureus*, dicho hallazgo fue publicado en el año 1929, en el British Journal of Experimental Pathology.

Más tarde Gerhard Domagk patólogo alemán en 1932 descubrió la actividad del rojo Prontosil, el cual era un precursor de las sulfamidas. En el año 1939 los investigadores Howard Florey y Ernst Chain desarrollaron métodos para el análisis y ensayo de la penicilina y la producción a gran escala. En 1941 se consiguió la producción industrial de la misma a causa de la preocupación de las infecciones en soldados de la II guerra mundial. (Torres, 2012, p.p 15-16)

Según Torres (2012), para la década de los sesentas y setentas la industria farmacéutica inició una era en la que se empezó a desarrollar diferentes antimicrobianos a partir de diferentes microorganismos, preferentemente del suelo o derivados semisintéticos de estos. Se descubrieron una gran gama de compuestos pertenecientes a muy diversas familias entre ellas beta lactámicos, amino glucósidos, tetraciclinas, macrólidos, entre otros. En ese momento se consideró una era dorada donde se creía que la batalla contra las enfermedades infecciosas estaba ganada. (p.16)

Este desarrollo de nuevas moléculas después de la penicilina fue acelerado y se logró la disminución importante de la mortalidad y morbilidad infantil; sin embargo, para el final de la década de los ochentas el desarrollo de nuevos productos disminuyó notablemente y se mantuvo en las siguientes décadas. Únicamente se dio la producción de ciertos medicamentos producto de alguna modificación de los antibióticos ya antes descubiertos.

A los pocos años de la producción de los primeros antimicrobianos, se reportó en el mundo la aparición de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina debido a la producción de enzimas tipo betalactamasas, lo cual obligó a la población de investigadores de la época desarrollar nuevos fármacos tipo penicilina resistentes a dichas penicilinasas como la meticilina, considerándose este uno de los primeros casos de resistencia antimicrobiana en el mundo.

A lo largo de las últimas décadas del siglo XX, los casos de patógenos resistentes a antibióticos se elevó exponencialmente, debido a la creación de mecanismos de defensa por parte de las bacterias, las cuales, a lo largo de los años, crean mecanismos para heredarlo a las generaciones siguientes lo que agrava la situación, pues es un problema que aumenta diariamente dejando al servicio de salud pública con menos opciones para tratar los procesos infecciosos.

En cuanto a antecedentes internacionales para dicho proyecto, se cuenta con pocos que sigan la línea de investigación de este, adonde se estudie más que todo el comportamiento de la resistencia antimicrobiana de la bacteria *Escherichia coli* a los diferentes antibióticos en infecciones del tracto urinario; sin embargo, es destacable que se encontraron en varias regiones del mundo lo que hace reflexionar en que la resistencia antimicrobiana es un problema global.

Según Dra. Betsy Suárez Trueba, Dra. Yoslane Milián Samper, Dr. Fidel Espinosa Rivera, Dra. Marcia Hart Casares, Lic. Neima Llanes Rodríguez, Dra. María Luisa Martínez Batista, (2012) en un su estudio: “Susceptibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia de *Escherichia coli* aisladas a partir de urocultivos en un hospital de tercer nivel, del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", La Habana, Cuba.

Este es un estudio descriptivo prospectivo de todas las cepas de *E. coli* aisladas de urocultivos en el período del 1 al 31 de marzo del 2012. Como conclusión más importante en este estudio se denominó a la nitrofurantoina como de los antimicrobianos más fuertes para el microorganismo.

Otro importante estudio es el de Josefa Marlene Chindembele Camulombo, Beatriz Romeu Alvarez, Moises Chivela Jala, Gladys Amarilys Resto Chantez, Nidia Mercedes Rojas Hernández, 2014-2015, denominado “Evaluación de la resistencia antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* causantes de infecciones urinarias en la provincia de Huambo, Angola”, Cuba.

Los objetivos del presente trabajo fueron identificar las cepas de *Escherichia coli* causantes de infecciones del tracto urinario (ITU) en la provincia de Huambo, Angola así como determinar su sensibilidad antimicrobiana in vitro.

Se puede concluir que en los pacientes atendidos en el Hospital general de Huambo con diagnóstico de ITU, el microorganismo más frecuente es *Escherichia coli*. Las cepas de esta especie aisladas de los urocultivos fueron sensibles a imipenen, amikacina y nitrofurantoina y resistentes a ampicilina, cefalexina y sulfametoxazol- trimetoprim, lo cual demuestra la importancia del análisis completo del urocultivo y la realización del antibiograma para garantizar una toma adecuada de la decisión terapéutica cuando el caso lo requiera.

Un último estudio encontrado y considerado como un antecedente para este es el realizado por Troya Carlos Troya, Diego Herrera, Alicia Guevara, Miguel Obregón, David Gaus, Dann Larcos, Xavier Sánchez, 2015, denominado “Monitoreo local de resistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* en una zona rural de Ecuador: más allá del modelo biomédico”, Ecuador.

Se realizó una comparación de las mediciones de resistencia a los antibióticos en diferentes grupos de pacientes que acudieron a los servicios de salud de un hospital rural en Santo Domingo de los Tsáchilas – Ecuador durante el primer trimestre de 2015. Se analizaron 161 resultados de cultivos de orina que resultaron positivos para el germen *Escherichia coli*, así como sus patrones de resistencia.

Y se logró concluir que el impacto de la resistencia es tal, que en una población reducida se ha identificado patrones de resistencia compatibles con betalactamasas de espectro extendido. Por ello, el equipo de investigación recomienda estudios de resistencia a los antimicrobianos en zonas rurales, con un enfoque que trascienda el modelo biomédico y que preste atención a las actividades veterinarias; una actividad que demanda tecnología sanitaria muchas veces imposible de disponer en estas localizaciones.

En cuanto a los antecedentes nacionales, no existen tampoco muchos estudios o artículos similares al enfoque que se dará en la presente investigación, se realizó una búsqueda en las

diferentes universidades donde se imparte la carrera de farmacia, así como una búsqueda de artículos en instituciones como la Caja Costarricense del Seguro Social, el Ministerio de Salud, INCIENSA, entre otros.

En primer lugar, Natalia Weber Estrada (2012) realizó un estudio titulado “Estudio retrospectivo sobre resistencia Antibiótica en la población del Área de Salud de La unión entre enero y Diciembre 2010”, Costa Rica, en el cual se estudiaron todos los reportes de los urocultivos positivos que se llevaron a cabo durante el año 2010 (entre el 4 enero y hasta el 28 diciembre), de los cuales se realizó una estadística para establecer cuáles son los factores etiológicos más frecuentes, posteriormente se determinó a partir de las pruebas de sensibilidad a los antibióticos efectuada en el laboratorio el patrón de resistencia antibiótica en esa población.

Como principal conclusión a dicho estudio, la doctora Weber indica que debe reconsiderarse el uso de Cefalotina, Amoxicilina, Trimetroprim-Sulfametoxazol y Nitrofurantoína (en los casos de *Proteus mirabilis*, *Serratia* y *Pseudomonas*) debido a que los principales agentes etiológicos responsables de ITU presentan un perfil de resistencia que por superar el punto de corte del 20% no estarían indicados para tratamiento empírico.

En cuanto a la revisión bibliográfica en las principales universidades del país, en la base de datos de la Universidad Internacional de las Américas (UIA) no se encontró ningún proyecto de graduación que siga la línea de la presente investigación. En cuanto a la Universidad de Costa Rica, se encontró una tesis relacionada más que todo con un estudio epidemiológico en el hospital San Juan de Dios para optar por el título de Licenciatura en Microbiología y Química clínica; sin embargo, se realizó hace más de 5 años por lo tanto no tiene validez para tomarlo en cuenta dentro de los antecedentes de dicho proyecto.

Por último, las otras instituciones que ofrecen la carrera de Farmacia, Universidad de las Ciencias médicas (UCIMED), Universidad Iberoamericana (UNIBE), Universidad Latina, no cuentan en sus bases de datos con trabajos finales de graduación asociados al tema en estudio, ya que es poca la cantidad de estudios que se ofrecen, pues las mismas casas de estudio implementan

la realización de campos clínicos y, por lo tanto, muchos estudiantes no optan por la opción de la tesis.

Es por ello que esta investigación dentro de las proyecciones que pretende alcanzar al finalizar se enumera:

- Evaluar el comportamiento de la resistencia antimicrobiana de la *Escherichia coli*.
- Observar cuales son los antibióticos que presentan una mayor resistencia con el fin de evaluar si se deben sugerir cambios en la implementación de los antibióticos.
- Concientizar basándonos en los resultados tanto a los pacientes como a los profesionales en salud sobre la problemática actual de la resistencia antimicrobiana para establecer un uso adecuado de los fármacos.
- Observar si existen factores propios del paciente asociados al problema de resistencia que se presente.

A continuación, en el siguiente capítulo se explicaran los conceptos teóricos más relacionados con la investigación, donde se explicarán definiciones desde un punto de vista científico, así como diferentes métodos de análisis, ilustraciones, tablas entre otras herramientas que ayudarán al lector a tener una mejor comprensión con respecto al proyecto.

## Capítulo II

### Marco teórico

Un medicamento se puede definir, según la Organización Mundial de la Salud, como cualquier sustancia o producto de la combinación de las mismas que posee ciertas propiedades para el tratamiento y/o prevención de enfermedades en los seres humanos, las mismas pueden usarse también para restaurar, corregir o modificar alguna función del organismo ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica. (p.18)

Dentro de toda la gran gama de fármacos que existen se encuentra un tipo de medicamento sumamente importante para el sistema de salud mundial, se trata de los antimicrobianos.

### Tratamiento antimicrobiano

En el libro de los señores Goodman & Gilman, en su libro “Pruebas bases farmacológicas”, se definen los antimicrobianos como un grupo diverso de compuestos con estructuras diversas que poseen miles de mecanismos de acción contra bacterias, virus, hongos, parásitos. Estos generalmente se derivan de sustancias producidas en la misma naturaleza.

Para lograr entender el uso que se le da a los tratamientos antimicrobianos en la actualidad en los servicios médicos de salud en contra de enfermedades asociadas a la colonización de patógenos en diferentes zonas anatómicas del cuerpo en primer lugar se deben de sentar algunas bases farmacológicas sobre el tratamiento antimicrobiano. (Gumbo, 2012, p.1365)

Las moléculas de los *Antimicrobianos* se deben concebir como un grupo de ligandos cuyos receptores son las proteínas que se encuentran en las membranas y estructuras de los microorganismos propiamente. Además, Ehrlich define farmacóforo como la fracción activa del antimicrobiano que se une a la zona receptora en el micro patógeno.

Esas proteínas del microorganismo donde actúa el antimicrobiano son esenciales para llevar a cabo procesos bioquímicos y, por lo tanto, la acción en la interferencia de dichos procesos

termina por modificar estructuras o funciones metabólicas de las bacterias lo que lleva a la destrucción o inhibición de los patógenos. (Gumbo, 2012, p.1365)

*Tipos y objetivos de un tratamiento antimicrobiano.*

Según Gumbo, en el momento en que un patógeno infecta un organismo, se encuentra en una cantidad relativamente baja, el grado de contaminación va a aumentar a medida que pase el tiempo, ya que se lleva a cabo el proceso de replicación del microorganismo. En casos cuando la carga patógena no es tan grande, el mismo sistema inmunológico resuelve la infección.

En algunos casos el microorganismo puede quedar escondido debajo de las células o inhibido e cual en el momento que se debilite la inmunidad del hospedero puede lograr replicarse de nuevo y conlleva a producir mayores daños, es por ello que algunas ocupan de la ayuda de tratamiento con antimicrobianos. (Gumbo, 2012, p.1373)

La forma más útil para clasificar los tipos y los objetivos de dichos tratamientos es considerando, según el periodo evolutivo de la enfermedad, el momento en el cual se iniciaría el tratamiento, estos tipos son: profiláctica, empírico, definitivo o supresor. A continuación, se va a explicar cada uno por separado de manera para una mejor comprensión de los tratamientos antimicrobianos.

Profiláctico: Este término denota a la condición donde el paciente aún no está infectado o no se le ha desarrollado la enfermedad como tal, el principal objetivo de este tratamiento es evitar que se dé la infección o impedir que se desarrolle alguna enfermedad peligrosa. El principio básico de la profilaxis es ser un tratamiento dirigido a un blanco específico, sin embargo, muy frecuentemente se intenta evitar la colonización o infección por cualquier microorganismo o por todos los presentes en el entorno del paciente.

Este tipo de tratamiento se utiliza principalmente en pacientes con deficiencias en sus sistemas de defensa como por ejemplo pacientes con el virus del HIV-SIDA, los que acaban de recibir un trasplante o personas que toman algún tipo de fármaco contra el rechazo del injerto, además se

puede también utilizar para evitar infecciones en personas a quienes se les ha hecho algún tipo de procedimiento quirúrgico.

Empírico: Cuando una persona asocia con fiebre a infecciones tratables y se administra los antimicrobianos sin una valoración adicional de un profesional en salud, por lo que se automedica siendo esta una actividad irracional y peligrosa. En este caso, los antimicrobianos pueden llegar a ser tóxicos y esta puede ser una práctica que fomente el aumento de las resistencias de microorganismos particulares.

Definitivo: Cuando a un paciente se le aísla un microorganismo patógeno, se procede a realizar un análisis de susceptibilidad a antibióticos para elegir la mejor opción de tratamiento; en este caso, se aplica una monoterapia de manera que se reduce el riesgo de toxicidad del antimicrobiano así como la selección y producción de resistencia por parte de las bacterias.

En estos casos es de suma importancia las dosis así como los regímenes para llevar a cabo un máximo en la eficacia y un mínimo riesgo de toxicidad en las drogas, además este debe ser lo más breve posible para que el microorganismo se encuentre el menor tiempo posible en contacto con el fármaco, esto porque cuando son tratamientos indefinidos sin justificación alguna culminan con la aparición de las resistencias de antibióticos. (Gumbo, 2012, p.1375)

Como se indicó anteriormente, el concepto antimicrobiano engloba todos los tratamientos que se utilizan contra bacterias, virus, parásitos, hongos. Sin embargo; se hará enfoque en el término antibiótico, que es el que se utiliza para tratamientos de infecciones dadas por bacterias.

### *Antibioticoterapia*

Etimológicamente, este término viene del griego anti “contra” y bios “vida”. Según la Real Academia Española, citado por Moran (2014), un antibiótico es la “sustancia química producida por un ser vivo o fabricada por síntesis, capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida”. (Morán, 2014)

Dicho de otra manera más coloquial son sustancias que matan a las bacterias o hacen que estas dejen de crecer. Es muy importante entender que son sustancias que únicamente afectan a las bacterias, no a los virus. Es decir, si se tiene una gripe que es provocada por un virus, un antibiótico no vale para nada.

Según la OMS, los antibióticos son medicamentos potentes que combaten las infecciones bacterianas. Su uso correcto puede salvar vidas. Actúan matando las bacterias o impidiendo que se reproduzcan. Después de tomar los antibióticos, las defensas naturales del cuerpo son suficientes. (Organización Mundial de la Salud, 2012)

Los antibióticos no son útiles en enfermedades de tipo viral como: resfríos, gripes, la mayoría de patologías que producen tos o bronquitis, dolores de garganta exceptuado únicamente los que se producen por *Streptococcus* sp. Es por ello que el uso adecuado de los antibióticos es necesario para que no se desarrollen fenómenos como la resistencia, la cual trae como consecuencia la lenta recuperación del paciente.

### *Clasificación de los antibióticos*

Cordies Jackson et al (1998), en su artículo, muestran una clasificación basándola en tres características principales: según el efecto que ejerce sobre la bacteria, su método de acción y según su composición química (p. 14), con el fin de destacar diferencias importantes y puntuales en cada uno de los grupos para una mejor comprensión de los mismos.

Según el efecto que ejerzan se puede dividir en bactericidas y bacteriostáticos, los primeros se refieren a aquellos que poseen la propiedad de destruir la bacteria, su acción terapéutica sería irreversible mientras que los bacteriostáticos inhiben la multiplicación bacteriana, la cual se va a lograr reanudar una vez que se suspenda el tratamiento, en la tabla 1 se puede observar ejemplos de dicha clasificación.

Estos conceptos pueden variar según el tipo de microorganismo, por ejemplo, la penicilina G benzatinica suele ser bactericida para cocos Gram positivos pero solo es bacteriostático contra los enterococos, además el cloranfenicol suele ser bacteriostático incluso a concentraciones muy

altas sin embargo frente a *Hemophilus influenzae* se comporta como bactericida. (Cordiés Jackson et al. 1998, p. 14)

**Tabla 1 Clasificación de los antibióticos según su efecto**

<b>Bactericidas</b>	<b>Bacteriostáticos</b>
Penicilinas	Tetraciclinas
Cefalosporinas	Eritromicina
AminoglucoSIDOS	Sulfonamida
Rifampicina	Novobiocina
Quinolonas	Cloranfenicol
Monobactámicos	
Polimixinas	

**Fuente: Principios generales de la terapéutica antimicrobiana (Cordiés Jackson, 1998)**

Otra clasificación que expresan los autores es la que se basa en el mecanismo acción de la droga, la cual resulta de gran utilidad, sobre todo si se tiene que realizar combinación de agentes para que actúen sobre un mismo microorganismo.

A) Inhibidores de la síntesis de la pared celular: La pared celular es una estructura rígida que actúa de protección permitiendo a las bacterias soportar grandes presiones osmóticas. Esta estructura es característica de las bacterias, solo la tienen ellas, por lo que parece una diana muy apropiada, la cual es un polímero denominado peptidoglicano, cuya síntesis se da en 3 etapas principales, importantes porque en estas son en las que actúan las drogas.

Al impedir que las bacterias fabriquen correctamente esta pared, este tipo de antibióticos provocan que la célula se rompa y muera. Pertenecen a este grupo las penicilinas, como la amoxicilina y las cefalosporinas, como la cefuroxima, fosfomicina, entre otros. (Cordiés Jackson et al. 1998, p. 14)

B) Antimicrobianos que actúan sobre membranas celulares: La membrana citoplasmática es fundamental para que se dé una regulación entre los medios intercelular e intracelular, esta es una estructura diferente entre bacterias y hongos por ejemplo, por lo tanto, hace que los antibióticos

actúen sobre ella y realicen un efecto más selectivo. Los fármacos que actúan sobre ella alteran la capacidad para actuar como barreras selectivas.

Poseen una desventaja porque frecuentemente son sustancias bastante tóxicas que también actúan sobre las membranas eucarióticas (las que tiene las células de nuestro cuerpo) y, por lo tanto, producir daños. Entre los ejemplos encontramos: polimixina, pristanamicina y anfotericín B. (Cordiés Jackson et al. 1998, pp. 14-15)

C) Inhibidores de los ácidos nucleicos: Generalmente, impiden las síntesis de estos ácidos, con lo que evitan la multiplicación de las bacterias, los ácidos nucleicos son las moléculas que contienen todo el material genético que se transfiere de generación en generación. Estos actúan inhibiendo a la enzima ARN polimerasa dependiente del ADN, lo cual cataliza la transcripción de la información genética contenida en el ARN mensajero convirtiéndose así en un potente bactericida. Ejemplos de estas son la rifampicina, las quinolonas como ciprofloxacino. (Cordiés Jackson et al. 1998, pp. 15-16)

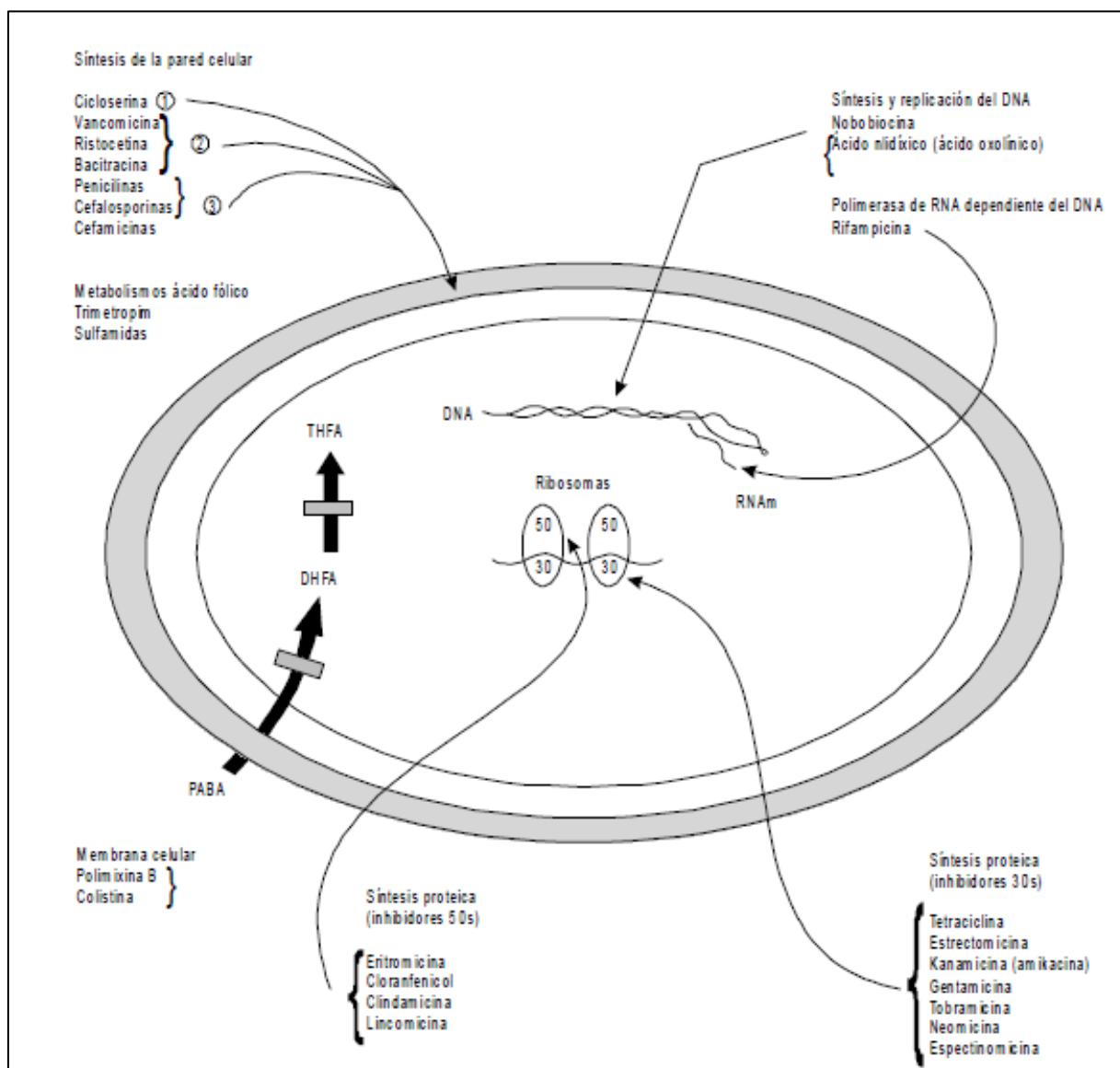
D) Inhibidores de la síntesis de proteínas: Impiden que las bacterias fabriquen proteínas, es decir, las moléculas que forman la estructura de sus cuerpos. En este caso las bacterias tienen los ribosomas más pequeños que los de los mamíferos, cuentan con dos subunidades 50S y 30S, el antibiótico por lo tanto se va a unir a los ribosomas bacterianos y de esta manera bloquea la acción del ARN mensajero.

Algunos ejemplos son los aminoglucósidos (gentamicina), las tetraciclinas como la doxiciclina o los macrólidos (eritromicina). En la figura 1 se puede observar las diferentes zonas donde pueden ejercer su mecanismo de acción los antibióticos, en la misma encontramos una especie de esquema o dibujo que representa a una bacteria y de ahí se derivan los mecanismos que se pueden generar para ejercer el mecanismo en la bacteria. (Cordiés Jackson et al. 1998, p. 18)

La última y no menos importante es la clasificación que se le da a los antibióticos dependiendo de su estructura química, esta es muy importante porque va muy ligado a lo que es el mecanismo de acción, ya que por medio de la química medicinal es posible realizarle a las moléculas las

optimizaciones y los cambios suficientes para que estas se dirijan específicamente a las dianas y hagan su efecto. En la tabla 2 se puede observar dicha clasificación.

**Figura 1 Mecanismo de acción de los antibióticos**



**Fuente: Principios generales de la terapéutica antimicrobiana (Cordiés Jackson, 1998)**

A continuación, se va a estudiar cada uno de los grupos de la clasificación según su estructura química para observar sus principales características de manera que se puedan comprender de una mejor manera el mecanismo de acción de los mismos así su espectro de acción.

Betalactámicos: Este es un grupo de antibióticos tanto naturales como sintéticos que se derivan de hongos con una potente acción sobre microorganismos que son sensibles a estos, su mecanismo de acción se basan principalmente en alterar las etapas finales de la síntesis de la pared celular de las bacterias. Son muy activos contra muchas bacterias, especialmente las Gram positivos y generalmente presentan una baja toxicidad para las células de los organismos humanos. (Quintana, 2002)

**Tabla 2 Clasificación de antibióticos según su estructura química**

<b>BETA LACTAMICOS</b> Penicilinas y derivados Cefalosporinas Cefamicinas Carbapenem Monobactamicos Inhibidores de las betalactamasas	<b>QUINOLONAS</b> Ácido nalidíxico Pipemídico Quinolonas fluoradas: Pefloxacina, Ciprofloxacina Norfloxacina Sparfloxacina.
<b>AMINOGLUCOSIDOS</b> Espectinomina, Gentamicina, Amikacina Neomicina Kanamicina	<b>DERIVADOS NITROIMIDAZÓLICOS</b> Metronidazole Tinidazole, Ornidazole
<b>TETRACICLINAS</b> Oxitetraciclina Doxiciclina	<b>POLIMIXINA</b> Polimixina B y E
<b>MACROLIDOS</b> Eritromicina Claritromicina Roxytromicina, Azitromicina	<b>RIFAMPICINA</b>
<b>SULFONAMIDAS</b> Sulfametoxazole Sulfisoxazole	<b>NITROFURANTOINA</b>

**Fuente: Antibióticos: Bases microbiológicas del uso de antimicrobianos. Alvaro Quintana, 2002**

Son derivados del ácido 6-aminopenicilánico y contienen un anillo betalactamico, el cual es esencial para que se dé su actividad antibacteriana, las subclases poseen sustituyentes químicos adicionales que les confieren diferentes actividades antibacterianas, mecanismos de resistencia a enzimas que las destruyen y cambios en la biodisponibilidad. Son polares, no se metabolizan por

completo, se excretan por riñón, la vida media varía de 30-60 días, ya que penetran en el torrente sanguíneo de forma muy lenta y las mismas atraviesan la barrera hematoencefálica solo en casos de meningitis. (Quintana, 2002)

El mecanismo de acción de los betalactámicos es inhibir la síntesis de la pared al unirse a las proteínas fijadoras de la penicilina y bloquean, por lo tanto, la actividad de enzimas transpeptidasas, las cuales son las que se encargan de catalizar los enlaces cruzados de las cadenas de peptidoglucanos que conforman la pared. Además, dichos fármacos activan otro tipo de enzima con actividad autolítica que lesiona la pared y por lo tanto hacen que la bacteria muera por un efecto osmótico.

El mecanismo de resistencia que generan las bacterias frente a este tipo de medicamentos es mediado por destrucción de enzimas hidrolíticas denominadas betalactamasas que por lo general esta mediada por plásmidos, rara vez este se relaciona con cromosomas, además hay una falta de unión a receptores por modificación de membranas y también se alteran las proteínas fijadoras de los mismos.

Estos son antibióticos muy eficaces y con un perfil farmacológico seguro y predecible, son de fácil difusión tisular, se van a excretar principalmente en la orina a concentraciones terapéuticas, son de amplio espectro, poseen presentaciones parenterales que se usan principalmente en cirugías, al existir una gran variedad de penicilinas significa que existe un fármaco adecuado en este grupo para casi todas las situaciones clínicas.

Dentro de las desventajas que presentan la hipersensibilidad es un efecto bastante común, pueden variar desde rash cutáneo hasta anafilaxis letal, ocurre frecuentemente con diarrea en las presentaciones orales, puede presentarse también colitis pseudomembranosa, desequilibrio electrolítico ya que las presentaciones están formados en forma sódica y potásica. (Mendoza, 2002, pp. 57-62)

Aminoglucosidos: Constituyen un grupo heterogéneo y variado de antibióticos con un efecto bactericida que estructuralmente son similares a los aminoazúcares unidos por enlaces

glucosídicos a núcleos de hexosa. La estreptomycin es el primer fármaco de este grupo en ser comercializado y fue descubierta en el año 1943 por Salman Waskman.

El mecanismo de acción se da porque los aminoglucósidos son sustancias policatiónicas que se van a unir a las cargas negativas del lipopolisacarido de la pared bacteriana, penetran en la pared de la bacteria probablemente dado por un mecanismo de transporte activo. Se unen a las subunidades 30s y 50s del ribosoma y van a inhibir la síntesis proteica del patógeno, ese efecto lo hace un potente bactericida y con acción rápida, son activos sobre bacterias en fase estacionaria.

Los aminoglucósidos tienen un efecto postantibiótico que puede persistir por varias horas, la anaerobiosis y el medio ácido, hiperosmolar o rico en  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  o poliaminas, dificultan la entrada del amino glucósido al interior de la bacteria y aumentan por lo tanto la concentración mínima inhibitoria. La resistencia antibacteriana en este caso está dada por la resistencia ribosómica (que rara vez se observa con la estreptomycin), alteración del transporte, inactivación enzimática que es el proceso más frecuente, además se produce resistencia por procesos de acetilación, adenilación y fosforilación.

Estos fármacos son ventajosos con respecto a otras familias, ya que tienen una actividad bactericida rápida y potente, además que su espectro abarca a los patógenos intrahospitalarios más importantes, no presentan interacciones con otros antibióticos, lo cual los hace una excelente opción para tratamientos combinados. Estos se excretan intactos por vía renal, pues se encuentran en altas concentraciones en las vías urinarias.

Sin embargo, como todos los fármacos también presentan desventajas como por ejemplo que son muy nefrotóxicos y ototóxicos principalmente en pacientes geriátricos y con nefropatías severas, además se produce un bloqueo neuromuscular. (Mendoza, 2002, pp. 71-75)

Tetraciclinas: Son fármacos que presentan actividad bacteriostática en los microorganismos, son activos a pH ácido y se van a acumular en las bacterias, se unen a la subunidad 30s del ribosoma bacteriano y por lo tanto interfieren en la síntesis de proteínas. Son ampliamente activas

contra cocos Gram positivos y la *E. coli*, sin embargo, algunas cepas de carácter intrahospitalario pueden presentar resistencia.

El mecanismo de resistencia que producen las bacterias frente a las tetraciclinas se basa en la alteración de la penetración del fármaco en la bacteria, el mismo puede ser mediado por plásmidos. Las tetraciclinas son bien absorbidas, alcanzan concentraciones máximas entre una y tres horas más o menos después de la administración, la absorción se ve afectada por la presencia de alimentos, iones como el calcio, magnesio, bismuto, leche, hierro o el aluminio de los antiácidos, se distribuyen ampliamente y son excretadas principalmente por riñón. (Mendoza, 2002, pp.77-78)

Macrólidos: Son antibióticos que se unen a la porción 50s del ribosoma e inhiben la síntesis de las proteínas, pueden comportarse como bacteriostáticos o bactericidas según la concentración en el medio, según el microorganismo, la densidad de la población bacteriana o la fase de crecimiento en la cual se encuentre el patógeno; son más activos a pH alcalino y poseen un efecto pos antibiótico.

La ERITROMICINA es el medicamento estrella de este grupo, esta inhibe la síntesis proteica dependiente de ARN por una unión de carácter reversible a los ribosomas 50s, impidiendo es este modo la elongación de las cadenas, es bacteriostática y tiene un amplio espectro antimicrobiano, los mecanismos de resistencia de los macrólidos se dan por procesos que involucran permeabilidad disminuida, alteración de los receptores en los ribosomas 50s, alteración del ARN de los ribosomas 23s por una metilación de la adenina y además una inactivación por hidrólisis enzimática.

Otros macrólidos muy comunes en la práctica de la antibioticoterapia son la claritromicina, roxitromicina y la azitromicina, a excepción de la roxitromicina todas se comportan similar a la eritromicina; sin embargo poseen ciertas diferencias en parámetros farmacocinéticos principalmente, ya que se han mejorado para tener una mejor biodisponibilidad. (Mendoza, 2002, pp. 79-81)

Sulfonamidas: Son estructuralmente similares al ácido paraaminobenzoico (PABA), el cual utilizan las bacterias para que se sintetice el ácido fólico. Por lo tanto, el mecanismo de acción se basa en competir contra el PABA por la unión de la enzima encargada de la síntesis del nutriente, teniendo así un efecto bacteriostático. Son activas contra un amplio espectro de bacterias tanto de origen Gram negativas como Gram positivas, la resistencia es común en este grupo y por ello se limita mucho su utilidad.

Estos fármacos son muy bien absorbidos en el tubo digestivo se distribuyen a través de líquidos corporales como el líquido cefalorraquídeo, son metabolizadas por procesos de acetilación y glucuronidación en el hígado, sus metabolitos se excretan por orina. (Mendoza, 2002, pp. 84-85)

Quinolonas: Son productos derivados del ácido nalidixico, un antiséptico que se utiliza en las vías urinarias. La ciprofloxacina fue creada en el año 1985, tanto de uso oral como parenteral y se utiliza en la práctica general y a nivel hospitalario. Este grupo está restringido para utilizar en pacientes adolescentes y niños debido a los efectos adversos que produce en animales jóvenes.

El mecanismo de acción de las quinolonas se basa en la inhibición de la síntesis de ADN en las células bacterianas, mas no en las de los mamíferos, esto mediante la inhibición de la topoisomerasa del ADN (también conocida como girasas). Son efectivas en bacterias en fase de crecimiento estacionario. En su espectro se abarcan gran cantidad de bacterias Gram negativas incluyendo las *Pseudomonas spp.* Las de primera generación se derivan del ácido nalidixico principalmente mientras que las de segunda generación son denominadas fluoroquinolonas y son consideradas más potentes.

La resistencia presentada por las bacterias contra las quinolonas se basa principalmente en mutaciones en la codificación genética de las enzimas girasas del ADN y además mutaciones que van a cambiar las porinas de las membranas externas de la bacterias, lo que impide que el fármaco ingrese o en su defecto si ingresó lo expulsa. La resistencia la presentan principalmente bacterias como el *S.aureus* o *Pseudomonas*.

Las quinolonas son una buena opción de tratamiento porque presentan ventajas como un amplio espectro bacteriano que abarca tanto Gram positivos como Gram negativos, además de microorganismos poco comunes como Mycobacterias, Chlamydia, entre otros, se presentan en formulaciones orales e inyectables lo cual da una excelente flexibilidad para la administración.

Sin embargo, este grupo también presenta desventajas como que no pueden ser utilizadas en niños ni adolescentes, además se han reportado efectos secundarios sobre el SNC, mareos, confusión así como convulsiones y anafilaxis en pacientes VIH positivos y, por último, presenta interacción con la administración conjunta con teofilina. (Mendoza, 2002, pp. 86-89)

Nitroimidazólicos: El principal antibiótico de este grupo es el Metronidazol, este es un potente antimicrobiano con un espectro no tan amplio, ya que abarca bacterias anaerobias pero con poca actividad contra otro tipo de bacterias, es un fármaco que se va a absorber de una forma adecuada y se distribuye ampliamente, incluso en el líquido cefalorraquídeo. Es utilizado también como tratamiento para las amebiasis, giardiasis y tricomoniasis. (Mendoza, 2002, p. 94)

Polimixina: El mecanismo de acción de esta se basa en la interacción con la membrana citoplasmática y la pared celular de la bacterias, con ello se distorsiona la estructura lipídica de la misma, por lo tanto se altera la permeabilidad y el metabolismo celular. Esto les confiere una propiedad de acción bactericida.

Estos medicamentos no se absorben a nivel de intestino y, por lo tanto, no alcanzan concentraciones en sangre muy altas por lo que la mejor forma de administrarlos es vía parenteral, tienen una alta afinidad para unirse a dentritus celulares, fosfolípidos, exudados purulentos y endotoxinas de bacterias Gram negativos. Se excretan por riñón. (Mendoza, 2002, pp.69-71).

Rifampicina: Es un derivado semisintético de un compuesto macrolítico producido por un *Streptomyces sp.* Su mecanismo se basa en la inhibición del ARN polimerasa dependiente del ADN, lo cual impide el inicio de la síntesis de la cadena polipeptídica. Es espectro de acción es

amplio, es muy activo contra *S. aureus* y *S. epidermidis* además de varias especies Gram negativas.

Las bacterias desarrollan de forma muy rápida la resistencia a este medicamento producto a las mutaciones que desarrollan en la subunidad beta de la ARN polimerasa dependiente de ADN. Por esta razón, la rifampicina no se recomienda usar en monoterapia, sino que se debe combinar con otros antimicrobianos. (Mendoza, 2002, pp.95-96).

Nitrofurantoina: Este medicamento es activo contra diferentes patógenos que producen infecciones urinarias a excepción de las que se dan por *Pseudomonas sp* y *Proteus sp*, se absorbe muy bien cuando se administra por vía oral y esta se elimina en un alto porcentaje por el riñón por procesos de filtración y secreción. La nitrofurantoina es un fármaco que puede provocar nefrotoxicidad en casos de disfunción renal, además producen trastornos gastrointestinales, erupción a nivel de piel, neuropatías y hemólisis en pacientes que tengan un déficit importante de la enzima glucosa 6- fosfato deshidrogenasa. (Mendoza, 2002, p.95).

### **Microorganismos bacterianos**

Ya que se habló un poco acerca de los conceptos propios de la antibioticoterapia y la clasificación que se le da a los antibióticos como tal, es de suma importancia conocer más a fondo las bacterias, su clasificación de dichos microorganismos, las estructuras así como ciertos mecanismos que generan la resistencia de los fármacos, esto último de suma importancia para el desarrollo de la investigación.

Las bacterias son organismos unicelulares más abundantes en el planeta tierra, formados por un citoplasma que se delimita por una membrana celular, y alrededor de esta existe una pared rígida que se compone químicamente por una estructura glicopeptídica, en el citoplasma se observan organelas denominadas ribosomas donde se efectúa la síntesis de las proteínas, no posee otras estructuras membranosas y el material genético formado por ADN se halla compactado pero no en un núcleo.

Las células procariotas (bacterias) presentan entre ellas diferencias importantes a nivel de estructura, sin embargo la mayoría muestran una uniformidad en forma y tamaño. A pesar de ser seres bastante pequeños, tienen gran variedad de vías metabólicas mediante las cuales obtienen energía a través de la oxidación de sustratos inorgánicos y orgánicos o también por medio de la captación de la luz solar; estos últimos denominados procesos de biosíntesis. (Prats, 2005, p. 1)

Son ubicuas, se encuentran en todo hábitat de la tierra, crecen en el suelo, en manantiales calientes y ácidos, en desechos radioactivos, en las profundidades del mar y de la corteza terrestre. Algunas bacterias pueden incluso sobrevivir en las condiciones extremas del espacio exterior. Se estima que hay en torno a 40 millones de células bacterianas en un gramo de tierra y un millón de células bacterianas en un mililitro de agua dulce. En total, se calcula que hay aproximadamente  $5 \times 10^{30}$  microorganismos bacterianos en el mundo. (Prats, 2005, p.1)

### *Clasificación de las bacterias*

Dependiendo de su morfología las bacterias, se pueden clasificar en cocos, bacilos y espiroquetas. Los cocos son bacterias esféricas que se encuentran en abundancia principalmente en los organismos, los mismos se encuentran divididos principalmente en tres grandes grupos: estafilococos (agrupados), estreptococos (cadenas) y los diplococos (en parejas).

Los bacilos, por su parte, son bacterias en forma de bastón alargado y también se pueden denominar de diferentes maneras de acuerdo a su agrupamiento en diplobacilos (pares), estreptobacilos (cadenas) y en empalizada (agrupamiento de muchos), mientras que la última clasificación según la morfología son las espiroquetas o espirilos que tienen forma helicoidal.

Las bacterias se van a clasificar en dos grandes grupos según las condiciones en las cuales se desarrollen, las que crecen en la atmosfera normal, ósea en presencia de oxígeno, se denominan *aerobias* mientras que las que crecen en ausencia del mismo se llaman *anaerobias*. Cabe destacar que las aerobias se pueden diferenciar a su vez en estrictas o facultativas, siendo las primeras microorganismos que solo pueden desarrollarse obligatoriamente si hay oxígeno mientras que las facultativas pueden crecer aún con ausencia del mismo. (Prats, 2005, p. 33)

Esta característica es sumamente importante a la hora de realizar algún análisis para la identificación o crecimiento de esta pues dependiendo de las condiciones de la bacteria que se sospeche que esté presente o que se desee aislar así tienen que ser los medios de cultivo y el ambiente en el que se desarrolle, existen bacterias aerobias que no necesariamente crecen en un medio con presencia de oxígeno, ya que requieren de CO<sub>2</sub>. (Prats, 2005, p. 33)

Para que se llegue a una identificación de la bacteria, se puede clasificar mediante una aptencia tintórea en la que se dividirían en dos grandes grupos, Gram positivas y Gram negativas, dicha clasificación existe por un método denominado tinción de Gram en la cual debido a las características de la pared celular de la bacteria así va a ser su afinidad por cierto colorante y por lo tanto logra diferenciarse. (Prats, 2005, p.33)

Este método fue desarrollado por el doctor Christian Gram en 1884, y hoy en día es una de las técnicas más utilizadas en los laboratorios de bacteriología porque permite de acuerdo a la estructura y grosor de la pared celular agrupar las bacterias en los dos grupos antes mencionados. Los Gram positivos poseen una capa gruesa de peptidoglicán y carecen de membrana externa, mientras que las Gram negativas tienen una estructura más delgada de la capa de peptidoglicán y si poseen una membrana externa. (Rodríguez Cavallini, Gamboa Coronado, Hernandez Chavarría, & García Hidalgo, 2010)

El fundamento y proceso se describe a continuación: la tinción inicial se da cuando las bacterias se tiñen con **crystal violeta**, el cual es un colorante primario afín a la pared de la célula, en este momento todas las bacterias son moradas. Luego, se le añade un mordente derivado del yoduro (**lugol**) que reacciona con el cristal violeta y se forma un complejo colorante-mordente.

Seguidamente, se adiciona un solvente no polar (**alcohol acetona**), que actúa lavando el complejo colorante-mordente de las células Gram negativas, de esta manera ese complejo se mantiene unido a las Gram positivas que hasta este momento son moradas mientras que las Gram negativas están incoloras, este paso es de suma importancia, pues es la clave para que se dé una buena identificación y clasificación del microorganismo.

El último paso y no el menos importante es la contratinción, se realiza con **safranina** de manera que las bacterias Gram negativas que fueron decoloradas en el paso anterior se tiñen de rosado y las Gram positivas se mantienen moradas porque la contratinción no las afecta, por lo tanto, al finalizar el proceso se van a lograr diferenciar debido a ambos colores y así clasificarlas. (Rodríguez Cavallini et al, 2010, p.p 63-64)

### *Microorganismos Gram Negativos*

Dentro de las bacterias que producen más patogenicidad en el ser humano se encuentran las bacterias de tipo Gram negativas que a su vez se componen de diferentes grupos; sin embargo, para efectos de este proyecto el grupo que más no interesa es la familia taxonómica denominada *Enterobacteriaceae*, la cual se compone de aerobios y anaerobios facultativos que fermentan la glucosa. Son comensales en el tracto digestivo del hombre y de los animales de sangre caliente.

Dentro de los géneros podemos destacar *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*, además hay especies o bioserotipos patógenos como *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* y por supuesto el género *Escherichia* que es el que interesa en esta investigación, la relevancia médica de esta familia es alta debido a que especies comensales constituyen un grupo de gérmenes oportunistas y crean infecciones en pacientes sondados, intubados o inmunodeprimidos, produciendo principalmente infecciones a nivel de vías urinarias, colecistitis, neumonía, infecciones en heridas quirúrgicas y sepsis. (Prats, 2005, p.p 40-41)

### *Escherichia coli*

La *Escherichia coli* se descubrió por primer vez en 1885 por el pediatra alemán Theodore Escherich, fue nombrada inicialmente como “*Bacterium coli commune*”, no fue sino hasta en 1919 cuando fue renombrada con el nombre actual haciendo honor a su descubridor, dándole desde el punto de vista taxonómico la siguiente clasificación: (Romeu Alvarez, 2012)

<b>Phylum</b>	Proteobacteria	<b>Especie</b>	<i>Escherichia coli</i>
<b>Clase</b>	Gammaproteobacteria		
<b>Familia</b>	Enterobacteriales		

**Género** Enterobacteriaceae

**Orden** *Escherichia*

La *Escherichia coli* es un bacilo corto Gram- negativo, es la bacteria más constantemente encontrada en la materia fecal del hombre y de muchas especies animales. Su nicho ecológico natural es el intestino delgado y grueso y forma parte de la flora nativa intestinal siendo un microorganismo saprobio sin causar mayor daño. (Romero Cabello, 2007, p. 753)

Es la especie predominante de la flora anaeróbica facultativa del colon humano, las infecciones que producen ciertas cepas patógenas pueden estar limitadas a mucosas o bien diseminarse. Cuatro síndromes clínicos pueden resultar de la infección por cepas patogénicas: infecciones urinarias, sepsis, meningitis y enfermedad diarreica.

Al colonizar tejidos que son extraintestinales, la bacteria genera una serie de procesos inflamatorios piógenos similares a otras bacterias y muchas ocasiones de mayor intensidad por los factores propios de los mismos. Alrededor de un porcentaje mayor al 70% de los casos de infecciones urinarias son producidas por dicho patógeno. (Romero Cabello, 2007, p. 753)

Al ser uno de los principales agentes patógenos esta bacteria presenta mecanismo de resistencia contra mucho de los antibióticos utilizados en la práctica médica lo que genera mayores problemas para establecer un tratamiento exitoso. De igual forma, la *Escherichia coli* es un microorganismo precursor genéticamente de muchas otras bacterias, por lo que es importante determinar sus mecanismos de resistencia, porque pueden ser heredarse de cepa a cepa.

El fenotipo de resistencia antibiótico va a ser perceptible gracias a la presencia de uno o varios mecanismos moleculares implicados en la resistencia antibiótica en la bacteria. Dentro de los mecanismos destacan por su gran relevancia algunos como: inactivación de enzimas, alteraciones en el sitio blanco y alteraciones en la permeabilidad. (Romero Cabello, 2007, p. 753)

Las enterobacterias en general presentan a nivel mundial una alta tasa de resistencia a la ampicilina (betalactámico al igual que las cefalosporinas), trimetoprima sulfametoxazol,

tetraciclinas, cloranfenicol y al ácido nalidixico, por ello, es de suma importancia determinar la prevalencia de los genes relacionados en los procesos a nivel molecular. En la tabla 3 se pueden observar los principales mecanismos de resistencia antibiótica estudiados en *E.coli*. (Mosquito et al, 2011, págs. 648-656)

**Tabla 3 Principales mecanismos de resistencia estudiados en *E. coli***

<b>Familia de antibióticos</b>	<b>Mecanismo de Resistencia</b>	<b>Genes implicados</b>
Betalactámicos	Betalactamasas, enzimas que se caracterizan por hidrolizar el enlace amida del núcleo betalactámico, inactivando de esta manera el antibiótico.	Genes que codifican betalactamasas: <i>bla</i> TEM, <i>bla</i> SHV, <i>bla</i> CARB, <i>bla</i> OXA, <i>bla</i> CTX-M y <i>bla</i> GES.
Quinolonas	Mutaciones puntuales que generan cambio en aminoácidos en la enzima blanco del antibiótico.  Sistemas de expulsión  Presencia de genes plasmídicos de resistencia antibiótica.	Mutaciones a nivel de <i>gyrA</i> (gen que ADN girasa) y <i>parC</i> (gen que codifica una subunidad de la topoisomerasa IV)  AcrAB-like (sistemas presente en diferentes enterobacterias). Familias de genes <i>qnr</i> (A, B, C, D S) que codifican Qnr que impiden estéricamente la unión del antibiótico al blanco. Gen que codifica la variante cr de la acetiltransferasa 6' (AAC (6')-Ib-cr), capaz de acetilar fluoroquinolonas.
Tetraciclinas	Presencia de bombas de eflujo específicas para las tetraciclinas.	Genes <i>tetA</i> y <i>tetB</i> que codifican sistemas de eflujo.
Cloramfenicol	Inactivación enzimática por acetilación  Exportadores específicos de cloranfenicol	Gen <i>cat</i> que codifica a la enzima cloramfenicol acetiltransferasa.  Genes <i>florR</i> y <i>cmiA</i>
Trimetoprima Sulfametoxazol	Presencia de genes que codifican formas mutantes de la enzima blanco.	Genes <i>sul1</i> y <i>sul2</i> (sulfametoxazol) y genes <i>dfr</i> (trimetoprim)

**Fuente: Antibióticos: Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli*. Susan Mosquito, Joaquim Ruiz, José Luis Bauer, Theresa J. Ochoa, 2011.**

Como ya se mencionó anteriormente, la *Escherichia coli* es el patógeno más común en producir infecciones en el tracto urinario de aquí la importancia de conocer las características del microorganismo así como del medicamento para tratarla; sin embargo, es importante también conocer un poco acerca de la patología tanto su fisiopatología, incidencias y diagnóstico de esta.

### **Infecciones en el tracto urinario**

Esta patología es de las que se presentan con mayor frecuencia en las consultas de los centros médicos a nivel mundial, la gravedad va a ser variable pero usualmente sus tratamientos siempre presentan resultados satisfactorios. La primera fuente bacteriana para la infección del tracto urinario es el intestino, por lo tanto, ser portador de cantidades elevadas en el introito vaginal o zona periuretral incrementa las probabilidades de sufrir una infección urinaria.

Los agentes antibacterianos que se utilizan en el tratamiento de las infecciones urinarias suelen ser útiles, sin embargo, si se utilizan de una manera inadecuada pueden presentarse alteraciones en la flora fecal, lo que implica que se dé un aumento en la resistencia bacteriana y además un cambio en la flora lo que hace más difícil de combatir. (Pigrau, 2013, p. 11)

#### *Fisiopatología*

Las infecciones en el tracto urinario son el resultado de la interrelación entre un patógeno y el huésped, el patógeno produce una ruptura de los mecanismos de defensa del huésped o a la inversa, se puede producir una ruptura de dichos mecanismos que permiten el ingreso el patógeno. La infección se puede producir de varias maneras: la primera y más frecuente sería la ruta ascendente, aquí los microorganismos fecales cercanos a la uretra invaden, progresan hasta la vejiga y colonizan.

Por su parte, la ruta hematógena es menos frecuente y se inicia en un foco que se encuentra localizado fuera del tracto urinario, bien sea en piel, cavidad oral o en cualquier otro sitio. Para que se dé el paciente debe presentar un compromiso inmunológico para que las bacterias de otros sitios puedan diseminarse por vía sanguínea hasta el tracto urinario. Y, por último, la ruta

linfática es menos frecuente aun, se produce cuando existe una infección intestinal o un foco retroperitoneal. (Arango, 2005, p. 12)

### *Incidencia*

Las infecciones urinarias en Estados Unidos representan un total de siete millones de consultas anuales y un millón de hospitalizaciones. Esta patología es mucho más frecuente en mujeres que en hombres, un 1% de las mujeres en edad escolar presentan bacteriuria, mientras que las adultas jóvenes suben hasta el 4% y se incrementa 1% y 2% por década de vida.

Las personas que presentan una infección urinaria tienen un riesgo más elevado de seguir presentando infecciones urinarias a repetición, de aquí que se da el aumento de la resistencia antimicrobiana producto de la mayor exposición a los agentes de una misma bacteria debido a las recaídas de las personas. (Arango, 2005, p. 12)

### *Sintomatología*

Las infecciones urinarias pueden o no ser sintomáticas y es frecuente el paso de un estado al otro, las infecciones urinarias bajas rara vez se acompañan de infecciones renales que dejen cicatrices y que comprometan la función renal. Las infecciones del tracto urinario bajo se caracterizan por síntomas de irritación vesical, la triada clásica consiste en urgencia urinaria, disuria y polaquiuria.

La bacteriuria se halla entre un 3% y un 6% de las mujeres sexualmente activas, de estas, el 70% ha padecido síntomas de irritación vesical al menos un año antes de la detección de la bacteriuria, mientras que un 18% de aquellas a quienes no se les detecta bacteriuria han presentado síntomas de irritación un año antes de la evaluación. (Arango, 2005, p. 16)

### *Diagnóstico*

Históricamente, se ha dicho que un cultivo positivo para uropatógenos es aquel que tiene un recuento mayor a  $10^5$  unidades formadoras de colonias por ml de orina; sin embargo, si se ata a este criterio como único se quedarían por fuera entre un 20% y 40% de los pacientes que tienen

infecciones urinarias cuyos recuentos son menores a lo establecido, esto probablemente se debe a que la *E.coli* en la orina se demora entre 30 y 45 min en replicarse, mientras que los intervalos de micción para personas con infección urinaria sintomáticas son cortos, de alrededor de 15 a 30 min.

Por otra parte, puede existir una sobrestimación en el diagnóstico cuando se tienen mujeres con una gran colonización perineal de bacterias uropatógenas, o en hombres que no han sido circuncidados. Por lo tanto se estima que recuentos mayores de  $10^5$  UFC pueden ser causados por una contaminación hasta en un 20% de los pacientes. (Arango, 2005, p. 14)

Para una mejor comprensión del diagnóstico de las infecciones urinarias es de suma importancia estudiar conceptos importantes sobre las pruebas que se realizan, por ejemplo urocultivos, antibiogramas, exámenes generales de orina, así como conceptos importantes como concentración mínima inhibitoria entre otros.

En la naturaleza, existen diversos tipos de bacterias comparten su habitación con gran variedad de otros microorganismos; sin embargo, para un estudio se hace necesario que cada especie pueda ser obtenida en forma aislada en un medio específico, lo cual se denomina **cultivo puro**. En este proceso las bacterias necesitan condiciones de acidez específica, presión osmótica y atmósfera, entre algunos de los factores para un crecimiento adecuado.

Para iniciar un cultivo, en primer lugar, se da la *inoculación*, esto es cuando se transfiere un número de células o cierta cantidad de la muestra en un medio estéril, de esta forma los microorganismos se desarrollan y por lo tanto se pueden aislar sin otros contaminantes. Cuando los microorganismos forman un conglomerado de alrededor de cien millones de bacterias sobre un medio sólido que se llama *colonia*. Una vez que estos microorganismos son aislados se procede a identificar el tipo de bacteria. (Rodríguez Cavallini et al, 2010, pág. 101)

Propiamente un *UROCULTIVO* procede de la siguiente forma: una alícuota conocida de orina (10 µl aproximadamente) se cultiva en placas de medios sólidos a 37°C durante 24 horas. Como la mayoría de los uropatógenos más frecuentes si crecen en medios artificiales, se puede utilizar tanto medios generales (agar sangre) como medios selectivos diferenciales (McConkey, etc). Una

vez que transcurre el periodo de incubación, se podrá informar semi cuantitativamente del número de unidades formadoras de colonias por mililitro de orina (UFC/ml).

Posteriormente a que se define la colonia, se procede a identificar el agente aislado mediante diferentes métodos tanto manuales como automatizados, dentro de los manuales se pueden usar pruebas bioquímicas preestablecidas, o automatizadas como por ejemplo el más utilizado denominado VITEK<sup>®</sup>, que utiliza tarjetas de identificación con medios ya definidos y mediante patrones establecidos se denomina la bacteria. (Dalet & del Río, 1998, p.p 140-141). Una vez que los gérmenes o el germen son aislados en el cultivo se procede a la práctica de realizar una prueba de sensibilidad a antibióticos denominada también *ANTIBIOGRAMA*.

El antibiograma es un método de estudio *in vitro* del comportamiento de los antimicrobianos frente a los agentes infecciosos. Tiene como finalidad proporcionar información útil para la iniciación y marcha de la terapéutica anti infecciosa. Con los resultados obtenidos en la prueba y basándose en las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), las bacterias se pueden clasificar en sensibles, moderadamente sensibles o intermedios y las resistentes. (García Martos, Fernandez del Barrio, & Paredes Salido, 1997, p.p 111-114)

La información que brinda el antibiograma es muy valiosa; no obstante, no es suficiente para establecer el tratamiento adecuado, el medicamento se debe elegir basándose tanto en la prueba como en las características clínicas el proceso infeccioso y las características propias de cada paciente. Un estudio estadístico previo permitiría conocer la tendencia de sensibilidad de cada especie bacteriana, su coeficiente de benignidad y su índice de especificidad, que se va a traducir en la eficacia del fármaco tanto desde la terapéutica como de la epidemiología.

La realización del mismo se basa en poner al patógeno una vez aislado en un cultivo puro en presencia de diferentes antibióticos a concentraciones variables con el fin de conocer la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI), la cual se define como la menor concentración del antimicrobiano capaz de inhibir el crecimiento bacteriano en unas determinadas condiciones, con la misma y dependiendo de ya parámetros establecidos se clasifica el resultado en Sensible, Intermedio o Resistente según sea el caso. (García Martos et al, 1997, p.p 111-114)

## Capítulo III

### Marco metodológico

#### Enfoque

Existen dos tipos de enfoques que se le pueden dar a una investigación científica: cuantitativo o cualitativo. Cada uno con sus características específicas pero ambos comparten procesos cuidadosos, sistemáticos y empíricos en su esfuerzo por generar conocimiento. (Hernández Sampieri, Fernández Collado, & Baptista Lucio, 2006, p. 4)

Hernández (2006) define el enfoque cuantitativo como “Un enfoque que usa la recolección de datos para probar hipótesis, con base en la medición numérica y el análisis estadístico, para establecer patrones de comportamiento y probar teorías”. Y este tiene variedad de características que se van a mencionar a continuación:

- 1) El investigador debe realizar los siguientes pasos:
  - a) Plantear un problema de estudio delimitado y concreto
  - b) Revisa que se ha investigado previamente acerca del tema que se eligió.
  - c) Sobre la base la revisión de la literatura construye un marco teórico.
  - d) De esta teoría deriva hipótesis, estas son cuestiones que tiene que probar si son ciertas o no.
  - e) Se somete a pruebas las hipótesis mediante el empleo de los diseños de investigación apropiados, si los resultados corroboran las hipótesis o son congruentes con estas, se aporta evidencia a su favor. Si se refutan, se descartan en busca de mejores explicaciones y generar nuevas hipótesis. Al confirmas las hipótesis se genera confianza en la teoría que las sustenta. Si no es así, se descartan las hipótesis y eventualmente se puede descartar hasta la teoría.
  - f) Para obtener los resultados, los mismos son de carácter numérico de los objetos, fenómenos o participantes, que se estudian mediante análisis estadístico.
- 2) La hipótesis se van a generar antes de la recolección y el análisis mismo de los datos.

- 3) La recolección de los datos se va a fundamentar en un proceso de medición. Esta recolección se lleva a cabo con procedimientos estandarizados y aceptados por la comunidad científica, el seguimiento de estos procedimientos hace a una investigación creíble y es aceptada.
- 4) Por motivo de que los datos son medibles, estos se van a representar mediante números y se analizan a través de métodos de estadística.
- 5) Se busca siempre el máximo control para lograr que otras explicaciones posibles, diferentes o contrarias a las hipótesis sean desechadas y se excluya la incertidumbre y minimice el error, es por eso que se confía en la experimentación y el análisis causa efecto.
- 6) Los datos se fragmentan en partes para responder al planteamiento del problema, tales análisis se interpretan a la luz de las predicciones iniciales y de estudios previos que se mencionan en la teoría.
- 7) La investigación cuantitativa debe ser de carácter OBJETIVA, los fenómenos que se miden o se observan no deben ser afectados de ninguna manera por el investigador, este debe evitar que sus temores, creencias, deseos y tendencias influyan en los resultados de la investigación.
- 8) Estudios de cuantificación siguen un patrón predecible y estructurado y se debe tener en cuenta que las decisiones críticas son efectuadas antes de recolectar los datos.
- 9) En una investigación cuantitativa se pretende generalizar los resultados encontrados en un grupo (muestra) a una colectividad mayor (universo o población). También que los estudios efectuados se repliquen.
- 10) Con estos se pretende explicar y predecir los fenómenos investigados buscando regularidades y relaciones causales entre los elementos. Esto quiere decir que la meta principal es la construcción y demostración de teorías.
- 11) Se sigue rigurosamente el proceso, y de acuerdo con ciertas reglas lógicas, los datos generados poseen los estándares de validez y confiabilidad, las conclusiones derivadas contribuirán a la generación de conocimiento.
- 12) Se utiliza la lógica y el razonamiento deductivo, comienza con la teoría y de esta se derivan expresiones lógicas denominadas hipótesis que el investigador busca someter a prueba.
- 13) La búsqueda cuantitativa ocurre en la realidad externa del individuo, esto lo conduce a una explicación sobre como concibe la realidad con esta aproximación a la investigación. (Hernández Sampieri et al, 2006, p.p 4-7)

Basándose en la descripción de enfoque cuantitativo que da Hernández Sampieri, esta investigación se debe catalogar dentro de dicho enfoque. En primer lugar, como investigador me planteo un problema el cual es actual y de suma importancia como lo es la resistencia antimicrobiana, es un problema que si se ha investigado mucho acerca del tema, lo cual permite generar un marco teórico con todo lo referente a dicha situación.

De aquí que se pueden generar diferentes teorías o hipótesis acerca de cómo se comporta el fenómeno. Y mediante los datos que se van a recolectar a través del instrumento en la muestra determinadas, se podrá hacer un análisis de los mismos y un estudio estadístico para poder demostrar y apoyar las teorías planteadas previamente.

Este estudio se va a fragmentar en diferentes partes para lograr demostrar diferentes variables o factores que van a afectar el fenómeno, y se van a cuantificar para obtener resultados que se puedan extrapolar a lo que está sucediendo con la población en general, pues en este caso la muestra solamente incluye mujeres y de ciertas edades.

### **Diseño**

El diseño se define como el plan o la estrategia concebida para obtener la información que se desea, en el enfoque cuantitativo el investigador utiliza este para analizar la certeza de las hipótesis formuladas en un contexto en particular o para aportar la evidencia respecto de los lineamientos o parámetros de la investigación. En este enfoque se cuentan con dos clasificaciones de diseño: el experimental y el no experimental. (Hernández Sampieri et al, 2006, p 157)

Las experimentales se pueden dividir según las clásicas categorías de Campbell y Stanley (1966) como: Preexperimentales, experimentales puras y cuasiexperimentales, mientras que la clasificación de las no experimentales se dividen en dos tipos de diseños: los transversales y los diseños longitudinales.

En este caso la investigación se va a desarrollar bajo un diseño no experimental, esta define como el tipo de investigación adonde no se manipulan variables deliberadamente, es decir, en estos casos no se hacen variar en forma intencional las variables independientes para ver su

efecto sobre otras variables, solamente se observan fenómenos tal como se den en el contexto natural en el que se encuentren y luego se analizan.

En el caso de los *experimentos*, el investigador va a construir deliberadamente una situación a la que se van a exponer varios individuos, en otras palabras, es establecer un tratamiento, una condición o un estímulo bajo determinadas circunstancias para evaluar los efectos de esa exposición, mientras que en las *no experimentales* no se construye ninguna situación, sino que se van a observar situaciones ya existentes no provocadas intencionalmente en la investigación. (Hernández Sampieri et al, 2006, p.p 157-160)

En este caso la investigación no llevará a cabo ningún experimento, es por ello que se va a clasificar dentro del diseño *no experimental*, ya que en este caso solamente se van a tomar los datos de los antibiogramas de las pacientes y se van a tabular para cuantificar, analizar los resultados y dar un estudio estadístico. Las variables no se van a manipular, pues lo que se pretende es demostrar el comportamiento de un fenómeno o una situación que se está dando en la realidad, y no se va a crear para llevar a cabo la investigación.

### **Muestra de la investigación**

La muestra se va a definir en esencia como un subgrupo de la población, va a ser un subconjunto de elementos que pertenecen a ese conjunto definido en sus características al que llamamos población. Pocas veces es posible medir toda la población, por lo tanto, para ello es necesario establecer una muestra y desde luego lo que se pretende es que sea un reflejo fiel del conjunto de la población. (Hernández Sampieri et al, 2006, p 277)

Las muestras pueden clasificarse en dos categorías: **no probabilísticas**, en esta la elección de los elementos no depende de la probabilidad, sino de causas relacionadas con las características de la investigación o de quien hace la muestra, en estos casos el procedimiento no es mecánico, ni es con base en fórmulas de probabilidad, sino que depende de la toma de decisiones de una o varias personas por supuesto que obedeciendo criterios propios para la investigación.

Para el caso de las muestras **probabilísticas** todos los elementos de la población tienen la misma probabilidad de ser elegidos y estos se obtienen con la definición de las características propias de la población como tal además del tamaño que se prefiera la muestra, esta se hace por medio de una selección aleatoria (sorteo) o mecánica de las unidades de análisis. (Hernández Sampieri et al, 2006, p.p 240-245)

Basándose en lo descrito anteriormente por Hernández Sampieri, este estudio se va a trabajar con la modalidad de una muestra no probabilística, lo cual se va a cuantificar o estudiar va a ser los resultados de urocultivos positivos de pacientes que se hayan presentado en la cadena de Laboratorios LABIN ubicados en diferentes zonas de la gran área metropolitana.

Como es probabilística, el investigador decide que se van a cuantificar únicamente los urocultivos que son positivos por la *Escherichia coli* y solamente las de mujeres mayores a 21 años que se hayan presentado en el laboratorio, en un lapso de tiempo entre enero 2016 y diciembre 2016, esto porque dicho microorganismo es la enterobacteria que genera con más frecuencia cuadros de cistitis agudas y las mujeres son las que en su mayoría lo presentan, por lo tanto, esto le daría representatividad a la muestra.

Los Laboratorios LABIN se encuentran ubicados en diferentes zonas de las 4 principales provincias del país: San José, Alajuela, Cartago y Heredia. En los principales cantones de cada una, algunos de ellos serían: Cantón central de San José, Montes de Oca, Curridabat, Escazú, Santa Ana, Goicoechea, Moravia, Alajuela Centro, La Unión de Cartago, Heredia Centro, San Pablo de Heredia, Belén. Todos ubicados estratégicamente en centros comerciales de zonas residenciales de clase media y alta así como zonas industriales. (LABIN, 2017)

Laboratorios LABIN es una empresa que cuenta con una trayectoria de casi 50 años de existencia ininterrumpidos, adonde se ha brindado a la población servicios de análisis de laboratorio caracterizados siempre por la calidad y la excelencia, llegando a consolidarse en el país como un importante laboratorio con modernas instalaciones, tecnología de punta, profesionales en las diferentes ramas y una trayectoria intachable con el cuerpo médico nacional.

La misión de la empresa es *“Brindar servicios de análisis de laboratorio, que sirvan como herramienta para mejorar la calidad de vida de los clientes, con tecnología de punta y un equipo humano altamente capacitado, bajo los principios de honestidad, responsabilidad, transparencia y respeto”*.

Y la visión es *“Ser una de las mejores alternativas de laboratorio clínico de la región, reconocido por su compromiso con la gestión de calidad en todos sus procesos, con una amplia oferta de servicios bajo la consigna de innovación constante, todo orientado a superar las expectativas de nuestros clientes”*. (LABIN, 2017)

Se eligió realizar el muestreo en dicho lugar por la facilidad del investigador de recolectar los datos ya que el mismo tiene acceso a estos de forma fácil y segura, se consideró hacer el muestreo en ese tiempo porque en 12 meses se puede evaluar la condición con todas las variables que puede sufrir el fenómeno como lo son estaciones climáticas del año, tiempos de mayor flujo de pacientes en las sucursales, epidemiologías, etc.

Para esto se cuenta con el permiso para la obtención de los datos por la dirección técnica de la empresa, Doctor Alberto Bonilla Sequeira, además de utilizarlos de manera adecuada se mantendrá la confidencialidad de las pacientes, pues en el muestreo no se van a obtener datos personales de las mismas, pues estos son irrelevantes para la investigación, con excepción de la edad que se pueda utilizar para hacer una clasificación etaria de estas.

**Tabla 4 Cuadro de Variables**

<i>Objetivo Específico</i>	Variable	Definición	Instrumentación	Operacionalización
Evaluar estadísticamente cuales son los antibióticos que presentan mayor resistencia así	El antibiótico como tal y el resultado de si el mismo es sensible o no.	En este caso, se define como el resultado del antibiograma como tal, son los datos que se	Información referente en las columnas de la 2 a la 5 de la tabla de cotejo.	En los resultados se va a colocar un gráfico de barras en donde se diferencien la cantidad de casos por cada antibiótico.

como los mecanismos mismos que presenta el microorganismo para cada fármaco.		presenten en el reporte y que se indique para cada antibiótico si el mismo es sensible o resistente al fármaco.		
Identificar los factores que influyen en que se dé el problema de resistencia antimicrobiana.	Edad y Tiempo	Cantidad en años que se indica en el documento del resultado del análisis del urocultivo, edad de la paciente en el momento de realizarse la prueba.	Información referente en las columnas 1 en la tabla de cotejo.	Se procederá a definir intervalos de edad definidos según la cantidad de datos para observar si la edad es un factor determinante en el fenómeno de la resistencia. Además, se establecerán rangos de tiempo (bimestres) para clasificar por tiempo los datos.
Visualizar el patrón en el comportamiento del fenómeno para proyectar como será en un futuro bajo las mismas condiciones actuales.	Concentración mínima inhibitoria para el antibiótico (CMI)	Se define como el valor que se presente en el reporte y es la cantidad mínima que se requiere de antibiótico para que se inhiba el crecimiento de la bacteria.	Información referente en las columnas de la 6 a la 9 de la tabla de cotejo.	Se van a graficar las CMI de cada antibiótico por separado en gráficos de líneas para observar la tendencia en el tiempo y con ello estimar el comportamiento a futuro.

### **Instrumento**

Según Hernández Sampieri, en su libro de Metodología de la investigación, se define un instrumento como aquel que registra datos observables que representan verdaderamente los conceptos o las variables que el investigador tiene en mente. Es el que se va a utilizar para registrar la información o datos sobre las variables. Todo instrumento debe contar con tres características fundamentales: confiabilidad, validez y objetividad. (Hernández Sampieri et al, 2006, p 276)

Dentro de los instrumentos que se utilizan generalmente en las investigaciones cuantitativas, se encuentran las encuestas, entrevistas, cuestionarios, etc., las cuales se le realizan a personas y se toman sus opiniones o respuestas, se tabulan y, posteriormente, se les realiza un análisis estadístico para luego obtener conclusiones, otro instrumento que se utiliza es una Tabla de Cotejo.

Las listas o tablas de cotejo consisten en un listado de aspectos a evaluar (contenidos, capacidades, habilidades, conductas, etc.), al lado de los cuales se puede calificar, marcar o establecer si se presenta o no un fenómeno, y por lo tanto posteriormente evaluar y analizar mediante estudios estadísticos para obtener las conclusiones. (Hernández Sampieri et al, 2006, p 276)

En este caso se va a utilizar una tabla de cotejo porque lo que se va a encuestar no son personas, sino resultados de análisis de laboratorio, por lo tanto, en este caso lo que va a proceder es que el investigador mediante una tabla de cotejo vaya evaluando uno a uno cada reporte con el fin de ir tabulando los datos de si se presenta la resistencia o no, la edad de la paciente así como la concentración mínima inhibitoria para cada uno de los antibióticos que se eligieron.

### **Proceso para la recolección de los datos**

Los datos se van a tomar a partir de los registros que se tiene en la empresa Laboratorios LABIN, en su sistema de información integrada llamado Laboratus, donde se tiene acceso a la información que se desea y también en el sistema informático y de registro del equipo VITEK2;

sin embargo, se va a utilizar los libros de actas que lleva el departamento de bacteriología para poder saber qué orden buscar en el sistema.

Por lo tanto, se van a ir buscando uno a uno cada uno de los resultados de los antibiogramas que se le realizaron a todos los urocultivos positivos por *Escherichia coli* de mujeres que se presentaron en LABIN entre el 01 de enero del 2016 y 31 de diciembre del 2016 en los libros de actas o bitácoras para que posteriormente se busque el número de orden o paciente en el sistema de información.

Al encontrar la orden, se procederá a anotar cada una de las variables: edad, el resultado del antibiograma para cada uno de los antibióticos que se eligieron para la investigación y la correspondiente concentración mínima inhibitoria para luego colocar en las columnas respectivas del instrumento (tabla de cotejo) la información.

Este proceso va a ser lento, pues es solamente el investigador el que lo va a realizar y aparte grande la cantidad de datos que se tiene que tomar de los mismos, por ello, se llevará varias semanas acumular toda la información referente. Una vez que ya los datos han sido recolectados, se va a proceder a hacer la respectiva cuantificación y el análisis de los mismos para confeccionar los gráficos correspondientes y realizar el estudio estadístico de los mismos.

### **Método de análisis**

Se utilizará el programa Excel introduciendo los datos obtenidos a través del mismo de forma organizada según las categorías definidas para cada variable y las fórmulas para dar respuesta a la pregunta problema de la investigación que se está realizando.

## Capítulo IV

### Análisis de los Resultados

A continuación, se presentan los resultados del estudio realizado con el fin de evaluar el comportamiento del fenómeno de la resistencia bacteriana de la *Escherichia coli* contra 5 de los antibióticos más utilizados para tratar las infecciones del tracto urinario en mujeres mayores de 21 años que se presentaron a realizar la prueba de urocultivo en LABIN.

Se llenó la tabla de cotejo con la totalidad de antibiogramas de los urocultivos positivos por *Escherichia coli* en pacientes femeninas con edades igual o mayores a los 21 años. Se contabilizó un total de 1472 pruebas comprendidos entre el día 01 de enero del 2016 y el 31 de diciembre 2016, después de una clasificación tomando en cuenta los parámetros para descartar mencionados anteriormente se obtuvo una muestra de  $n = 744$  datos (50.5%).

El análisis de los resultados confirma lo descrito en la literatura y en diferentes artículos científicos revisados, en un estudio retrospectivo realizado en La Unión de Cartago, en el año 2012, indica que el patógeno aislado más frecuente en pacientes con infección urinaria es la *E.coli* y principalmente en mujeres. Otro estudio realizado en el distrito de Banes en Cuba, en el año 2013, arroja un resultado similar, siendo un 73% de los urocultivos analizados positivos por *E. coli* lo que confirma aún más la teoría. (Weber, 2012; Marrero et al., 2015)

En el estudio se puede reafirmar lo anterior ya que un alto porcentaje del total de los antibiogramas que se realizaron en los laboratorios LABIN son positivos por dicho microorganismo, aunque la muestra del estudio (744 datos) representa un 50.5% del total, este porcentaje no contempla hombres ni mujeres menores de 21 años, por lo que se podría suponer que incluso el porcentaje podría aumentar, lo cual implica que se cumple la tendencia mundial que se presenta desde hace varios años.

“Este microorganismo cuenta con fimbrias que le facilitan la adherencia a receptores específicos de carbohidratos situados en la superficie de las células del tracto urinario, lo cual

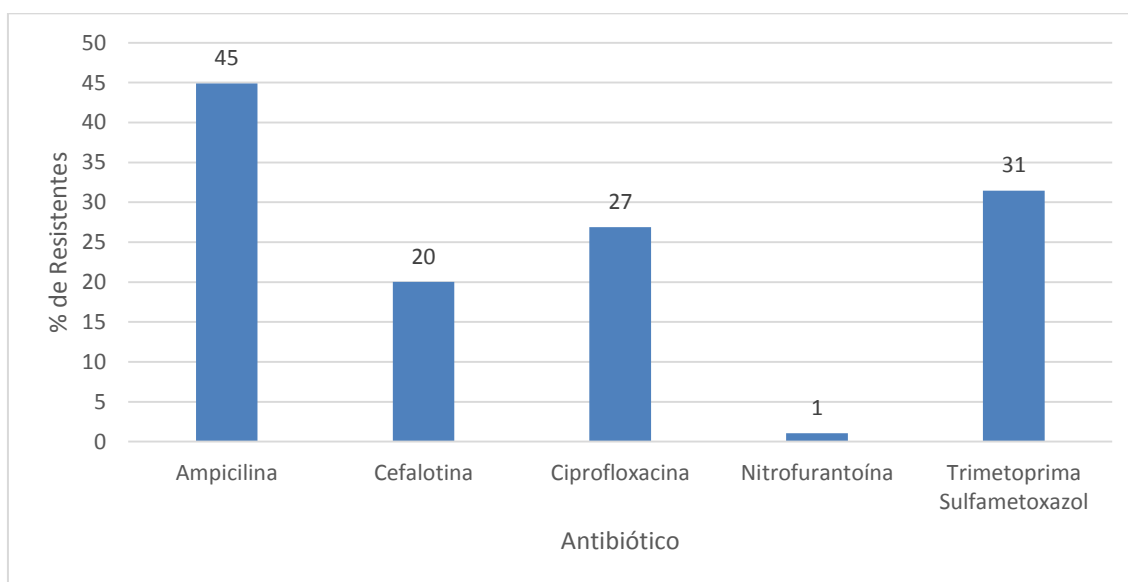
impide que sean arrastradas por el flujo urinario y favorece el establecimiento de una infección por esta bacteria en esta zona anatómica”. (Chindembele et al., 2015)

Seguidamente, se evaluarán los resultados para determinar cuáles son los antibióticos que presentan mayor fenómeno de resistencia así como los que presentan menos y evaluar los mecanismos propios del microorganismo con el fin de determinar si es posible el uso de estos de forma empírica además de evaluar la forma en que se están utilizando y ver si es la óptima.

**Tabla 5 Total de casos resistentes para cada antibiótico analizado.**

ANTIBIÓTICO	CASOS RESISTENTES	
	Absoluto	Relativo (%)
<b>Ampicilina</b>	334	45
<b>Cefalotina</b>	149	20
<b>Ciprofloxacina</b>	200	27
<b>Nitrofurantoína</b>	8	1
<b>Trimetoprima sulfametoxazol</b>	234	31

**Figura 2 Total de casos resistentes para cada antibiótico analizado.**



En la figura 2, se observa los porcentajes que representan la cantidad total de casos resistentes para cada uno de los antibióticos seleccionados en el total los datos analizados, en los cuales se puede observar claramente un mayor porcentaje para la ampicilina, seguido por trimetoprima sulfametoxazol y ciprofloxacina, mientras que las que presentan un dato considerablemente menor sería la cefalotina y la nitrofurantoína.

En un estudio realizado en el distrito de Banes, Cuba por la Universidad de Médica de Holguín entre noviembre del 2012 y octubre del 2013 para evaluar la prevalencia y susceptibilidad de los antibióticos en su campo, se pudo demostrar que la *Escherichia coli* presentó el mayor porcentaje de resistencia contra el antibiótico ampicilina (87.3%), al ácido nalidixico (72.1 %), al cotrimoxazol (57,3%) y a la ciprofloxacina (49.2 %).

En este mismo estudio se indica que en años anteriores en España y otros países de la región europea se habían detectado variaciones en la sensibilidad a varios antibióticos empleados en el tratamiento empírico de las ITU extrahospitalarias, y se reportó, por lo tanto, que el total de las cepas de *E.coli* son resistentes a Ampicilina y más de un 20% al cotrimoxazol, lo cual hizo que se motivara al uso de fármacos alternativos en la patología. (Marrero et al., 2015)

El estudio realizado en Costa Rica, en 2012, demuestra claramente resistencia antimicrobiana de la *E. coli* con valores promedio para antibióticos como el trimetoprima sulfam de 38.4%, quinolonas como la ciprofloxacina con un 9.9%, cefalotina un 45%, amoxicilina un 56% y nitrofurantoína presenta una resistencia de apenas un 11% (Weber, 2012). Cabe destacar que en dicho estudio no se contempló el antibiótico ampicilina como en el anterior o en este estudio; sin embargo, la amoxicilina es un betalactámico y de igual forma la bacteria presentó mayor resistencia a este.

En otro estudio realizado a pacientes del hospital general de Huambo, Angola, entre febrero 2014 y enero 2015, en el que se les realizó un estudio de urocultivo con diagnóstico clínico de infección del tracto urinario por *E.coli*, además de que fue el microorganismo más aislado en el estudio, demostró que el mayor número de cepas fueron resistentes al antibiótico betalactámico ampicilina (96.4%), seguido por la cefalexina, trimetoprima sulfametoxazol (52.6%), ceftriaxona,

cloranfenicol, gentamicina, ácido nalidixico, ciprofloxacino (26.3%), norfloxacino, nitrofurantoína (23.6%). (Chindembele et al., 2015)

Al igual que en los estudios anteriormente mencionados, nuestro estudio coincide con la tendencia de presentar una mayor resistencia al antibiótico ampicilina, como se observa en la figura 2 es la que muestra el mayor porcentaje del fenómeno (45%), seguido por el trimetoprima sulfametoxazol con un 31% (que para algunos casos es el cotrimoxazol), y la ciprofloxacina 27%, además se observa también la tendencia de ser la nitrofurantoína la que presenta menor resistencia.

El alto porcentaje de la resistencia a ampicilina se puede explicar basándonos en que la resistencia bioquímica a los  $\beta$ -lactámicos se puede atribuir principalmente a 4 mecanismos diferentes: inactivación enzimática de las drogas, alteración en el sitio blanco, incapacidad de la droga de alcanzar su sitio blanco debido a la modificación de las porinas a nivel de la pared celular y un eflujo de la droga una vez que ingresa a la bacteria. (Perozo-Mena et al. 2007, p.p 92-93)

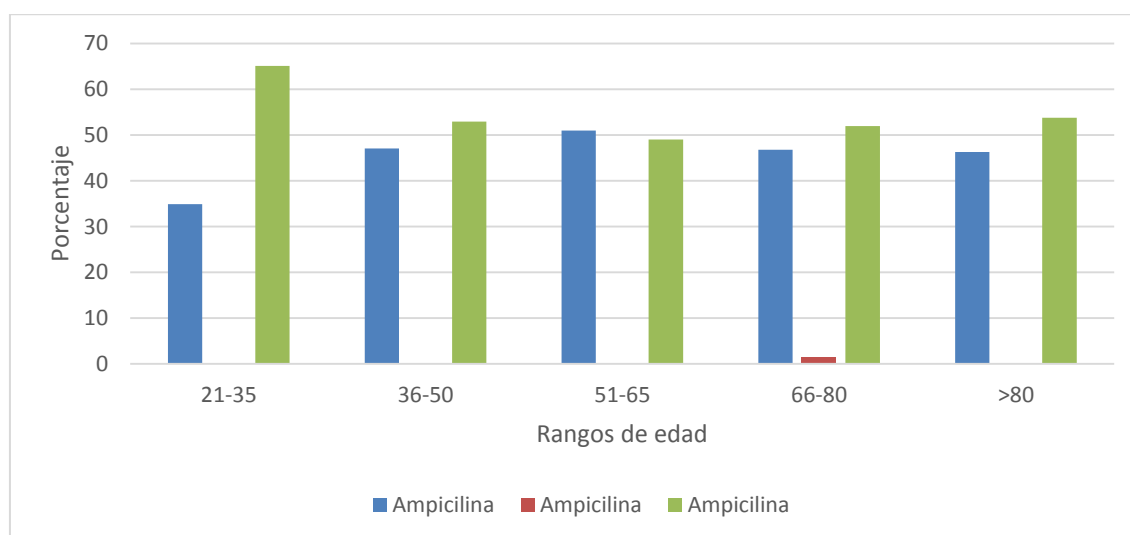
El mecanismo más utilizado por los bacilos Gram-negativos para adquirir resistencia a los betalactámicos en general, ya sea que ocurra producto de la naturaleza o adquiridos, es la inactivación de la droga por medio de enzimas  $\beta$ -lactamasas, estas abren el anillo de las penicilinas entre los átomos de carbono y nitrógeno para con ello formar compuestos inactivos y por lo tanto que el medicamento no pueda ejercer el efecto esperado. (Perozo-Mena et al. 2007, p.p 92-93)

Una vez que se observó la tendencia de cuál fue el antibiótico que presentó la mayor resistencia se procedió a realizar una clasificación etaria y otra clasificación según el bimestre en el que se presentó la paciente con el fin de comenzar a estudiar si existen ciertos factores asociados a que se al fenómeno así como lo que conlleva a eso, en cuanto a la edad son 5 grupos de un promedio de 15 años cada uno y en cuanto al tiempo se dividió el periodo en 6 grupos de 2 meses (bimestres).

**Tabla 6 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico ampicilina clasificados según rangos de edad**

Rangos de edad (años)	Ampicilina			Total casos
	Resistente	Intermedio	Sensibles	
<b>21-35</b>	60		112	172
<b>36-50</b>	80		90	170
<b>51-65</b>	78		75	153
<b>66-80</b>	73	2	81	156
<b>&gt;80</b>	43		50	93

**Figura 3 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico ampicilina clasificados según rangos de edad**

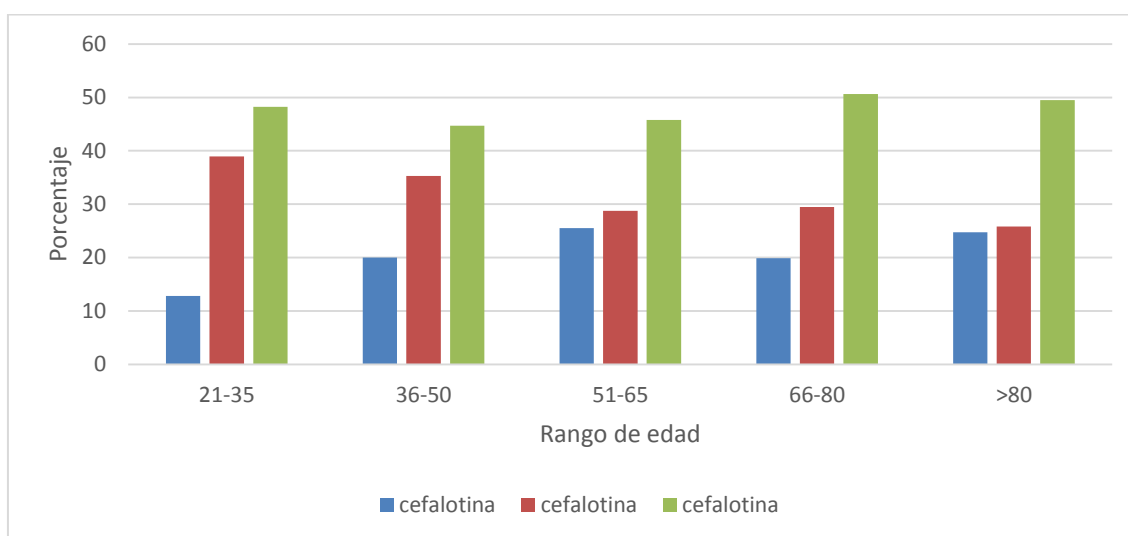


En la figura 3 se observan los resultados para el antibiótico ampicilina según la edad de la paciente, en este caso las resistencias se mantienen en porcentajes relativamente altos en cada grupo etario; sin embargo, cabe destacar que el mayor porcentaje se presenta principalmente en el rango que va desde los 51 hasta los 65 años (51%). Esto hace suponer que ese grupo presenta características propicias para que se dé el fenómeno. Lo mismo se analizará más adelante en conjunto con todos los antibióticos.

**Tabla 7 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico cefalotina clasificados según rangos de edad**

Rangos de edad (años)	Cefalotina			Total casos
	Resistente	Intermedio	Sensibles	
<b>21-35</b>	22	67	83	172
<b>36-50</b>	34	60	76	170
<b>51-65</b>	39	44	70	153
<b>66-80</b>	31	46	79	156
<b>&gt;80</b>	23	24	46	93

**Figura 4 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico cefalotina clasificados según rangos de edad**



La figura 4 representa los datos tabulados para el antibiótico cefalotina clasificados en los grupos etarios, este caso en particular es interesante, pues como se observa en la figura este antibiótico presenta bastantes casos intermedios; sin embargo, el punto de interés se enfoca en los casos resistentes y como en el caso anterior, el mayor porcentaje se presenta nuevamente en el rango que va desde los 51 hasta los 65 años. Con ello se puede observar una tendencia al aumento en estas edades y definir factores que más adelante podemos destacar.

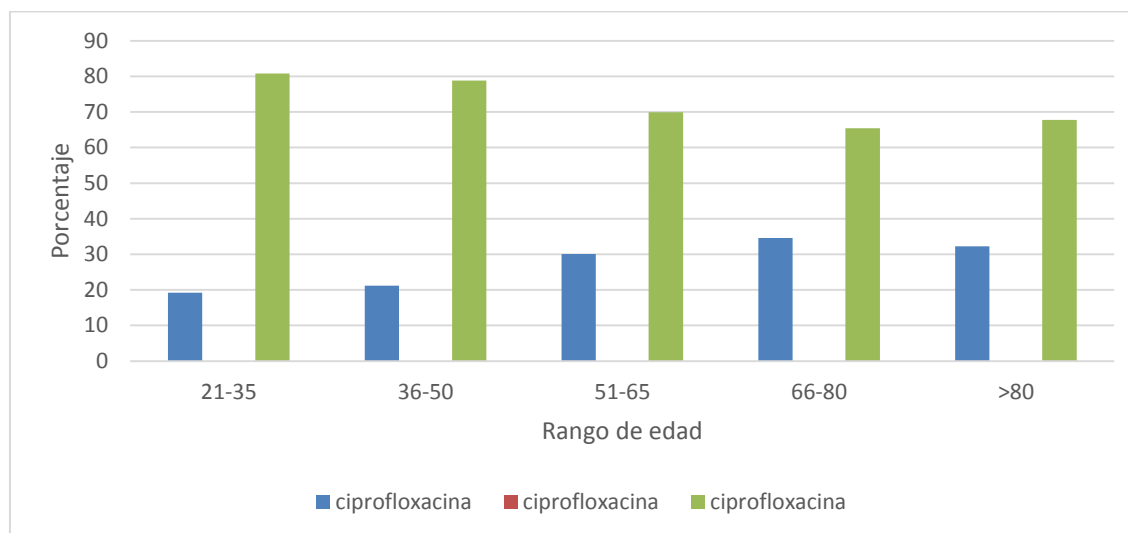
El porcentaje de este grupo representa alrededor de un 25% de la totalidad de casos con ese rango, si bien es cierto este no es tan alto como el anterior este puede verse influenciado por lo

antes descrito de los casos intermedios. Esto se va a evaluar al final con todos los antibióticos en conjunto.

**Tabla 8 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico ciprofloxacina clasificados según rangos de edad**

Rangos de edad (años)	Ciprofloxacina			Total casos
	Resistente	Intermedio	Sensibles	
<b>21-35</b>	33		139	172
<b>36-50</b>	36		134	170
<b>51-65</b>	46		107	153
<b>66-80</b>	54		102	156
<b>&gt;80</b>	30		63	93

**Figura 5 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico ciprofloxacina clasificados según rangos de edad**



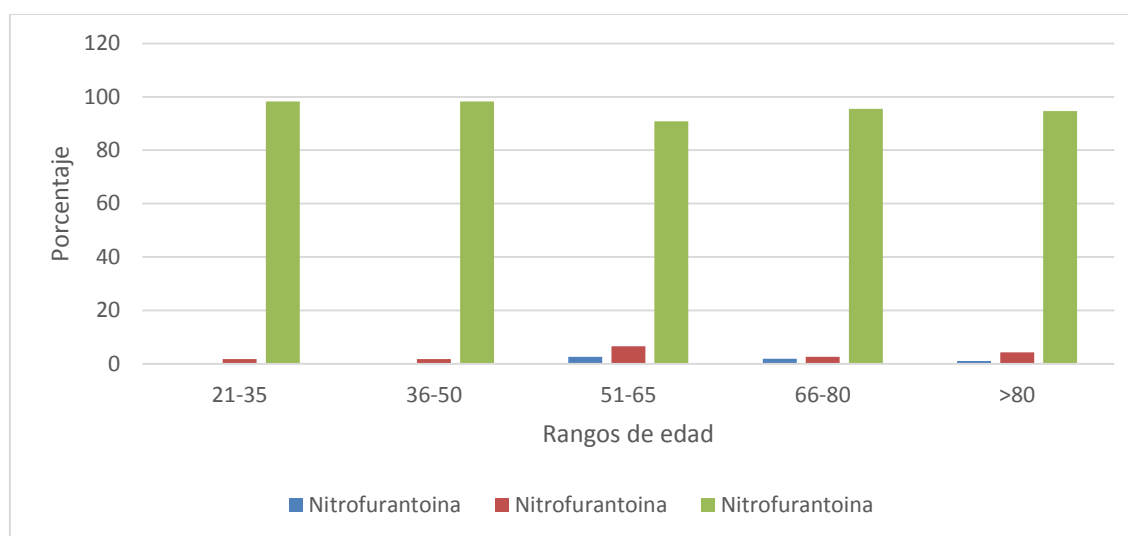
En la figura 5, se observan los resultados para el antibiótico ciprofloxacina clasificados según el rango etario ya establecido, en este caso se observa un aumento en la resistencia en rangos de edades mayores a los anteriores, pues aquí el mayor porcentaje (34%) se observa en el grupo que comprende edades entre los 66 años y los 80 años; sin embargo, el aumento significativo se

observa a partir de los 51 años de igual manera que los antibióticos anteriores, lo que indica que se sigue la tendencia.

**Tabla 9 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico nitrofurantoina clasificados según rangos de edad**

Rangos de edad (años)	Nitrofurantoina			Total casos
	Resistente	Intermedio	Sensibles	
<b>21-35</b>		3	169	172
<b>36-50</b>		3	167	170
<b>51-65</b>	4	10	139	153
<b>66-80</b>	3	4	149	156
<b>&gt;80</b>	1	4	88	93

**Figura 6 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico nitrofurantoina clasificados según rangos de edad**

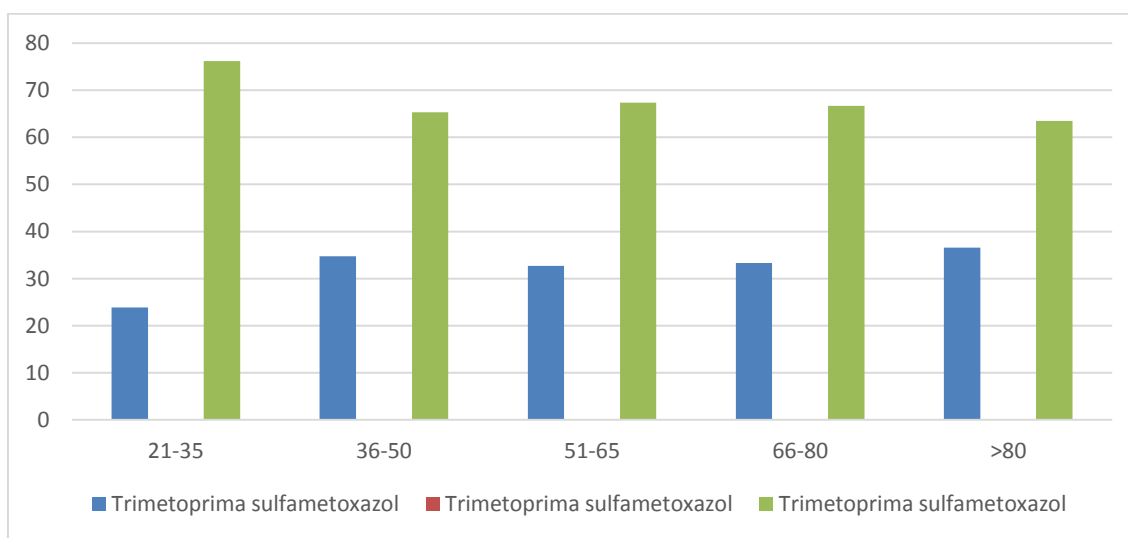


En el caso de la nitrofurantoina es particular, en un análisis hecho anteriormente en el proyecto se dijo que este antibiótico es el que presenta menor resistencia y como se observa en la figura 6 claramente los porcentajes de casos de resistencia son muy bajos; no obstante, se puede ver un aumento considerable en el rango 51-65 (2%), lo que hace valorar que de igual forma se sigue la tendencia, incluso en este caso que la resistencia es un fenómeno que casi no se presenta para dicho antimicrobiano.

**Tabla 10 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico Trimetoprima Sulfametoxazol clasificados según rangos de edad**

Rangos de edad (años)	Trimetoprima Sulfametoxazol			Total casos
	Resistente	Intermedio	Sensibles	
<b>21-35</b>	41		131	172
<b>36-50</b>	59		111	170
<b>51-65</b>	50		103	153
<b>66-80</b>	52		104	156
<b>&gt;80</b>	34		59	93

**Figura 7 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico Trimetoprima Sulfametoxazol clasificados según rangos de edad**

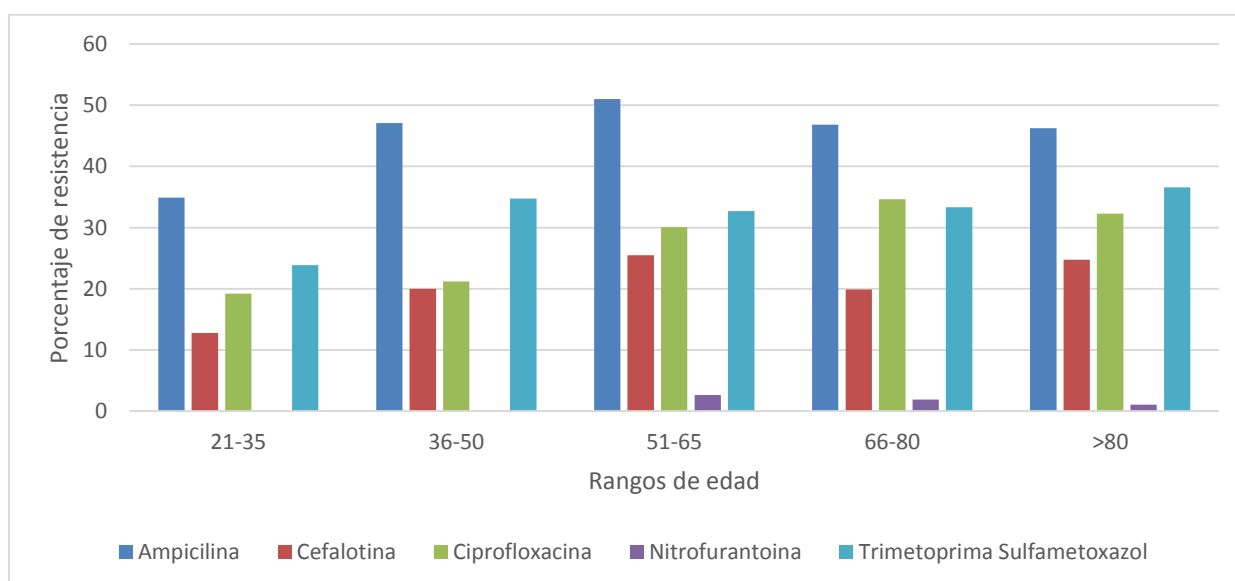


Por último y no menos importante, en la figura 7 se observan los casos de resistencia al trimetoprima sulfametoxazol, este caso es interesante ya que aquí la resistencia aumenta en edades más tempranas siendo el rango de 36-50 años porcentajes altos (34%) con respecto a los demás; sin embargo, el mayor porcentaje para este antibiótico es en el rango de mujeres mayores a los 80 años (36%), lo que se sale completamente de la tendencia de mostrar porcentajes altos en las edades comprendidas entre los 51 y 65 años.

**Tabla 11 Clasificación total en porcentaje de los casos de resistencias para los antibióticos de mayor uso en Infecciones urinarias dadas por *E.coli* según rangos de edad**

Rango de edad	Ampicilina	Cefalotina	Ciprofloxacina	Nitrofurantoina	Trimetoprima sulfa	Total del número de casos
21-35	35	13	19	0	24	172
36-50	47	20	21	0	35	170
51-65	51	25	30	3	33	153
66-80	47	20	35	2	33	156
>80	46	25	32	1	37	93

**Figura 8 Clasificación total de los casos de resistencias para los antibióticos de mayor uso en Infecciones urinarias dadas por *E.coli* según rangos de edad**



En la figura 8 se observa la clasificación de los casos de resistencia basados en grupos etarios conformados en cinco categorías mujeres desde los 21 años en adelante con un promedio de 15 años cada uno, cada color de columna representa un antibiótico específico y la altitud corresponde al porcentaje de casos en los cuales la bacteria *E.coli* presenta resistencia hacia el medicamento.

Un estudio publicado en el año 2005, hecho por la Universidad de Göttingen en Alemania, titulado **Resistencia Antibiótica de Patógenos Urinarios en Mujeres en la Práctica Médica General**, realizó entrevistas a médicos generales para determinar la frecuencia relativa de ITUI

en mujeres sintomáticas en Alemania y la prevalencia de resistencia a antibióticos en pacientes con infecciones complicadas y no complicadas. (Hummers-Pradier et al, 2005)

En este caso los resultados reflejaron que más de la mitad de la población participante es mayores de 50 años, se presentó un alto porcentaje (>30%) de resistencias antimicrobianas de la *E.coli* a antibióticos betalactámicos y cefalosporinas de primera generación, alrededor de un 30% a Trim- sulfa y un alto porcentaje de susceptibilidad a la nitrofurantoína. El estudio indica que la alta resistencia se puede obedecer en cierta parte a la elevada edad de las pacientes enfermas. (Hummers-Pradier et al., 2005)

Si bien es cierto, no se encontraron diferencias importantes entre los grupos etarios de menos de 50 años con aquellos de 50-74 años, la resistencia del germen a la cefalozina, flouroquinolonas, Trim-Sulfa fue más común en pacientes mayores a 74 años. Además, la resistencia fue mayor en pacientes con infecciones urinarias del tracto urinario bajo complicadas que estuvieron expuestas anteriormente a tratamiento antibiótico. (Hummers-Pradier et al, 2005)

Otro estudio realizado en el año 2008 en el municipio de Boyeros en Cuba analizó la resistencia a antibióticos en aislamientos de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario inferior adquiridas en la comunidad y su relación con la edad de las pacientes, en ese caso se observó que el fenómeno está relacionado principalmente para antibióticos como la ampicilina, la cefalozina, el trimetoprima sulfametoxazol y la ciprofloxacina. (Muiños et al., 2008)

En el estudio predominaron las mujeres menores de 45 años; sin embargo, las resistencias aparecieron en mujeres de mayor edad, esto se intentó explicar diciendo que con el avance de la edad aparecen factores de riesgo para la multiplicación bacteriana además aumenta la probabilidad de la aparición de bacteriuria por los cambios fisiológicos que ocurren en el tracto urogenital. Empero, el aumento en los casos de menor edad puede ser producto de mayor actividad sexual. (Muiños et al, 2008)

En el estudio, al igual que en los dos anteriores, se demuestra una tendencia importante al aumento del porcentaje de resistencia en las mujeres con edades mayores a los 50 años, como se

observa en la figura 8 los valores de resistencia aumentan para el rango 51-65 años en los antibióticos ampicilina (51%) y cefalotina (25%), además se observa un incremento del porcentaje en la ciprofloxacina en ese rango para llegar a un máximo (35%) en el rango de 65-80, en la nitrofurantoína se incrementó los casos en este rango, sin embargo, al presentar tan bajo porcentaje su dato es irrelevante.

Un alto porcentaje de las pacientes que presentan infecciones urinarias bajas no complicadas son personas adultas mayores de 50 años, esto podría ser una de las causas a que la resistencia se presente más en personas con estas edades; sin embargo, en el estudio se puede observar que la cantidad mayor de casos de urocultivos positivos se presentó en pacientes menores de 50 años a pesar que la resistencia se mantiene en los rangos de edad mayores.

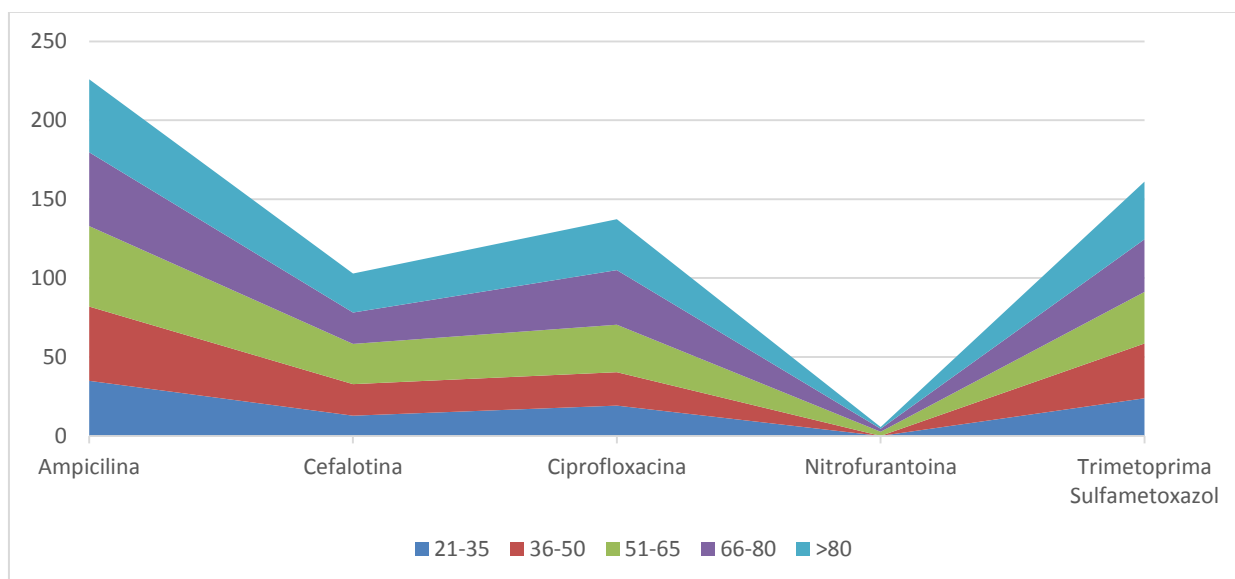
Con lo anterior se puede suponer una posible asociación del fenómeno de la resistencia a la edad de las pacientes, la Asociación Española de Urología en el 2013 sugiere que en las mujeres menopáusicas poseen factores como la dificultad en el vaciado vesical (cistocele, residuo postmiccional, cirugía ginecológicas previas) tienen un papel fundamental, además factores anatómicos y funcionales que afectan el vaciado vesical se asocian con las ITU. (Asociación Española de Urología [AEU], 2013, pp.15-16)

En las mujeres en edades postmenopáusicas se ha sugerido que las infecciones urinarias están asociadas con valores bajos de estrógenos vaginales, lo cual condicionaría un descenso en la concentraciones de glucógeno y secundariamente un descenso en la carga bacteriana de *Lactobacillus sp.* (flora normal), esto produce aumentos de pH vaginal y se crea un ambiente idóneo para la colonización de enterobacterias, las cuales al estar en ambientes óptimos para su crecimiento permiten su fácil replicación y por consiguiente generar mecanismos de resistencia. (AEU, 2013, p.16)

Otro factor que se puede asociar a la presencia de resistencia antimicrobiana en mujeres con edades mayores a los 50 años es que debido a la reincidencia en casos de infección que presentan, las mismas han tenido más exposición a tratamientos antimicrobianos, por lo tanto esto hace que las bacterias creen mecanismos de defensa y generen resistencia, por ende, trae como

consecuencia una disminución en los casos de tratamientos antimicrobianos exitosos y consecuente un aumento en las fallas terapéuticas.

**Figura 9 Clasificación total de los casos de resistencias para los antibióticos de mayor uso en Infecciones urinarias dadas por E.coli según rangos de edad**



En la figura 9 lo que se quiere representar son los antibióticos que presentan mayor porcentaje de casos de resistencia en el estudio basándonos principalmente en la clasificación etaria de que se ha venido hablando, los colores representan cada uno de los rangos de la edad, en la parte inferior se observa cada antibiótico y el amplitud del área el porcentaje que representan los casos de resistencia. Por lo tanto, a mayor porcentaje, más amplia la franja en la figura.

Claramente se observa una elevación considerable en las líneas de los antibióticos ampicilina y trimetoprima sulfametoxazol, representando los que presentan mayores casos de resistencia en el estudio. En el estudio realizado en Alemania, se presentó que los niveles de la resistencia de la *E.coli* estuvieron entre el 25% y 40% para amoxicilina (betalactámico) y Trim Sulfa. Por otra parte, en el estudio realizado en el distrito de Boyeros en Cuba mostro tasas de resistencia para ampicilina fue de 71.9%, trim sulfa 58.7%. (Hummers-Pradier et al., 2005; Muiños et al., 2008)

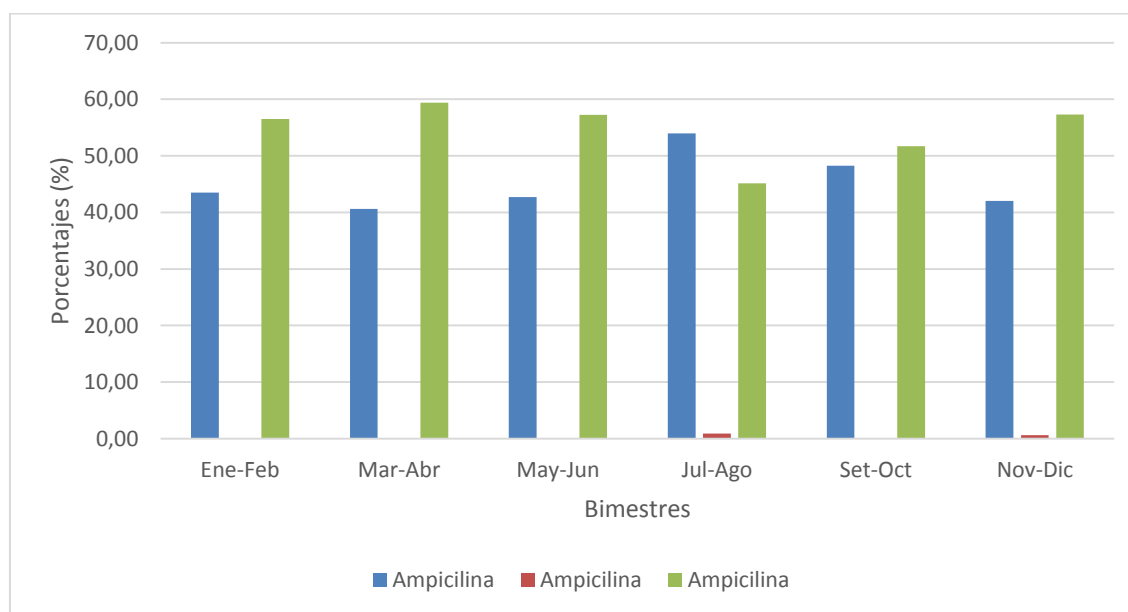
En el estudio realizado en la Unión de Cartago (2010), se observó un alto porcentaje de resistencia para amoxicilina, y el que se realizó en Angola muestra la misma tendencia, lo que

hace intuir que el comportamiento de las resistencias es general y muy similar en todos los continentes del mundo, siguiendo básicamente el mismo patrón que encontramos en el estudio; por lo tanto, se puede decir que se cumple con las revisiones en la bibliografía y sigue la misma tendencia desde hace varios años. (Weber, 2012; Chindembele et al., 2015)

**Tabla 12 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico ampicilina clasificados según el bimestre en el que se presentó la paciente**

Bimestre	Ampicilina						Total casos
	Absolutos			Relativos (%)			
	R	I	S	R	I	S	
Ene-Feb	50		65	43,48	0,00	56,52	115
Mar-Abr	54		79	40,60	0,00	59,40	133
May-Jun	47		63	42,73	0,00	57,27	110
Jul-Ago	61	1	51	53,98	0,88	45,13	113
Set-Oct	56		60	48,28	0,00	51,72	116
Nov-Dic	66	1	90	42,04	0,64	57,32	157

**Figura 10 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico ampicilina clasificados según el bimestre en el que se presentó la paciente**



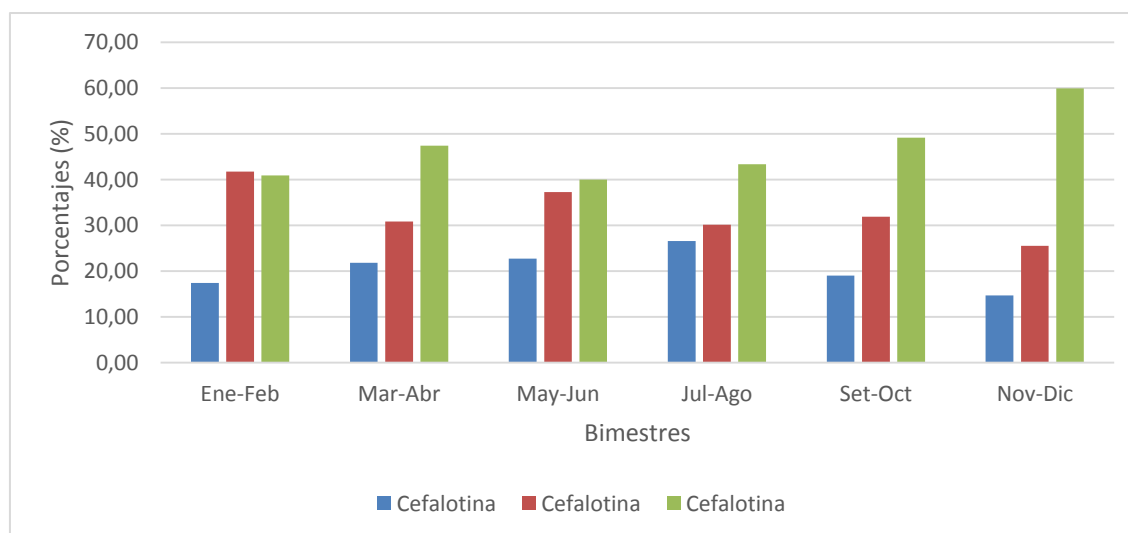
En la figura 10, se observan los resultados para el antibiótico ampicilina basados en una clasificación dada según el bimestre del año 2016 en el cual se haya presentado la paciente, los colores de las columnas representan cada uno de los resultados (Resistente, Sensible o Intermedio) y la altitud de las columnas el porcentaje que representan del total de casos por

periodo, en este caso se observa un importante aumento de la resistencia en el bimestre que comprende los meses julio y agosto.

**Tabla 13 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico cefalotina clasificados según el bimestre en el que se presentó la paciente**

Bimestre	Cefalotina						Total casos
	Absolutos			Relativos (%)			
	R	I	S	R	I	S	
<b>Ene-Feb</b>	20	48	47	17,39	41,74	40,87	115
<b>Mar-Abr</b>	29	41	63	21,80	30,83	47,37	133
<b>May-Jun</b>	25	41	44	22,73	37,27	40,00	110
<b>Jul-Ago</b>	30	34	49	26,55	30,09	43,36	113
<b>Set-Oct</b>	22	37	57	18,97	31,90	49,14	116
<b>Nov-Dic</b>	23	40	94	14,65	25,48	59,87	157

**Figura 11 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico cefalotina clasificados según el bimestre del año 2016 en el que se presentó la paciente**

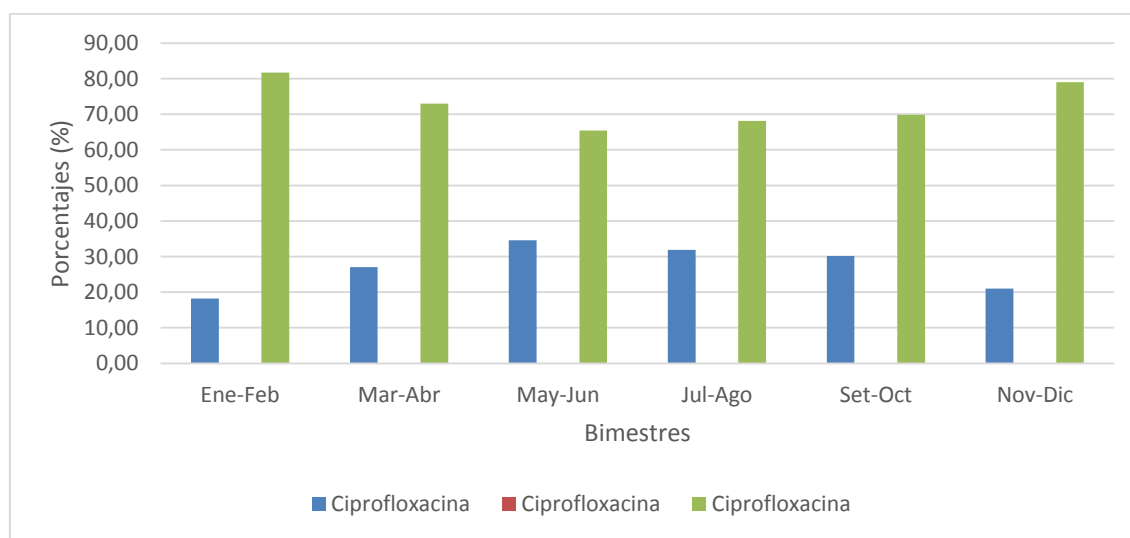


La figura 11, de igual forma, representa los datos para la cefalotina bajo la misma clasificación, en este caso al igual que la ampicilina se representan los resultados por colores, en este en particular se pueden observar una considerable cantidad de casos intermedios; sin embargo, el estudio se va a interesar los casos de resistencias representados en las columnas que son de color azul, aquí al igual que con la ampicilina se observa un importante aumento en el porcentaje durante los meses de julio y agosto, claramente observando una tendencia.

**Tabla 14 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico ciprofloxacina clasificados según el bimestre del año 2016 en el que se presentó la paciente**

Bimestre	Ciprofloxacina						Total casos
	Absolutos			Relativos (%)			
	R	I	S	R	I	S	
Ene-Feb	21		94	18,26	0	81,74	115
Mar-Abr	36		97	27,07	0	72,93	133
May-Jun	38		72	34,55	0	65,45	110
Jul-Ago	36		77	31,86	0	68,14	113
Set-Oct	35		81	30,17	0	69,83	116
Nov-Dic	33		124	21,02	0	78,98	157

**Figura 12 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico ciprofloxacina clasificados según el bimestre del año 2016 en el que se presentó la paciente**

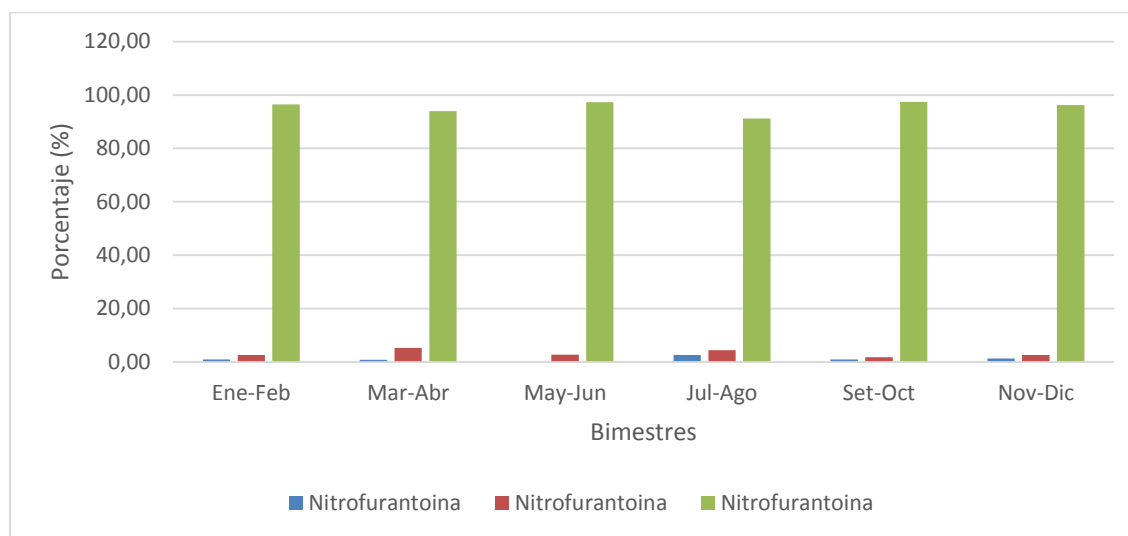


En el caso del antibiótico ciprofloxacina, se puede observar en la figura 12 de igual forma la clasificación dada por el factor tiempo, en este caso se puede observar los valores de porcentaje de las resistencias son mucho más bajos comparados con los dos anteriores medicamentos; no obstante, aun así en la totalidad de los bimestres se observan valores relativamente altos. Otra diferencia con respecto a los dos anteriores, es que el porcentaje más alto este lo presenta en el bimestre que comprende los meses de mayo y junio.

**Tabla 15 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico Nitrofurantoína clasificados según el bimestre del año 2016 en el que se presentó la paciente**

Bimestre	Nitrofurantoína						Total casos
	Absolutos			Relativos (%)			
	R	I	S	R	I	S	
Ene-Feb	1	3	111	0,87	2,61	96,52	115
Mar-Abr	1	7	125	0,75	5,26	93,98	133
May-Jun		3	107	0,00	2,73	97,27	110
Jul-Ago	3	5	103	2,65	4,42	91,15	113
Set-Oct	1	2	113	0,86	1,72	97,41	116
Nov-Dic	2	4	151	1,27	2,55	96,18	157

**Figura 13 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico nitrofurantoína clasificados según el bimestre del año 2016 en el que se presentó la paciente**

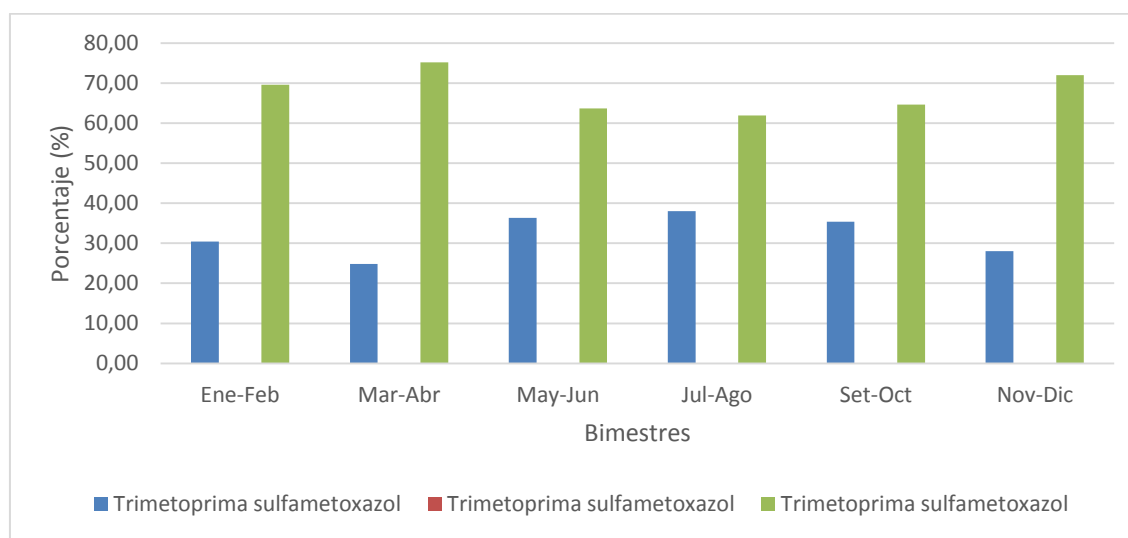


En reiteradas ocasiones se ha venido recalando que el antibiótico nitrofurantoína es el que presenta los valores de susceptibilidad más altos y, por ende, este presentará un menor porcentaje de los casos de resistencia en la investigación. Sin embargo, en la figura 13 se observa que en cuanto a la clasificación con el factor tiempo la nitrofurantoína presenta un incremento considerable en el porcentaje del bimestre julio y agosto con respecto a los demás bimestres que presentan valores casi en cero o muy cercanos.

**Tabla 16 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico Trimetoprima sulfametoxazol clasificados según el bimestre del año 2016 en el que se presentó la paciente**

Bimestre	Trimetoprima sulfametoxazol						Total casos
	Absolutos			Relativos (%)			
	R	I	S	R	I	S	
Ene-Feb	35		80	30,43		69,57	115
Mar-Abr	33		100	24,81		75,19	133
May-Jun	40		70	36,36		63,64	110
Jul-Ago	43		70	38,05		61,95	113
Set-Oct	41		75	35,34		64,66	116
Nov-Dic	44		113	28,03		71,97	157

**Figura 14 Resultados de antibiogramas para urocultivos positivos por *E.coli* para el antibiótico Trimetoprima sulfametoxazol clasificados según el bimestre del año 2016 en el que se presentó la paciente**

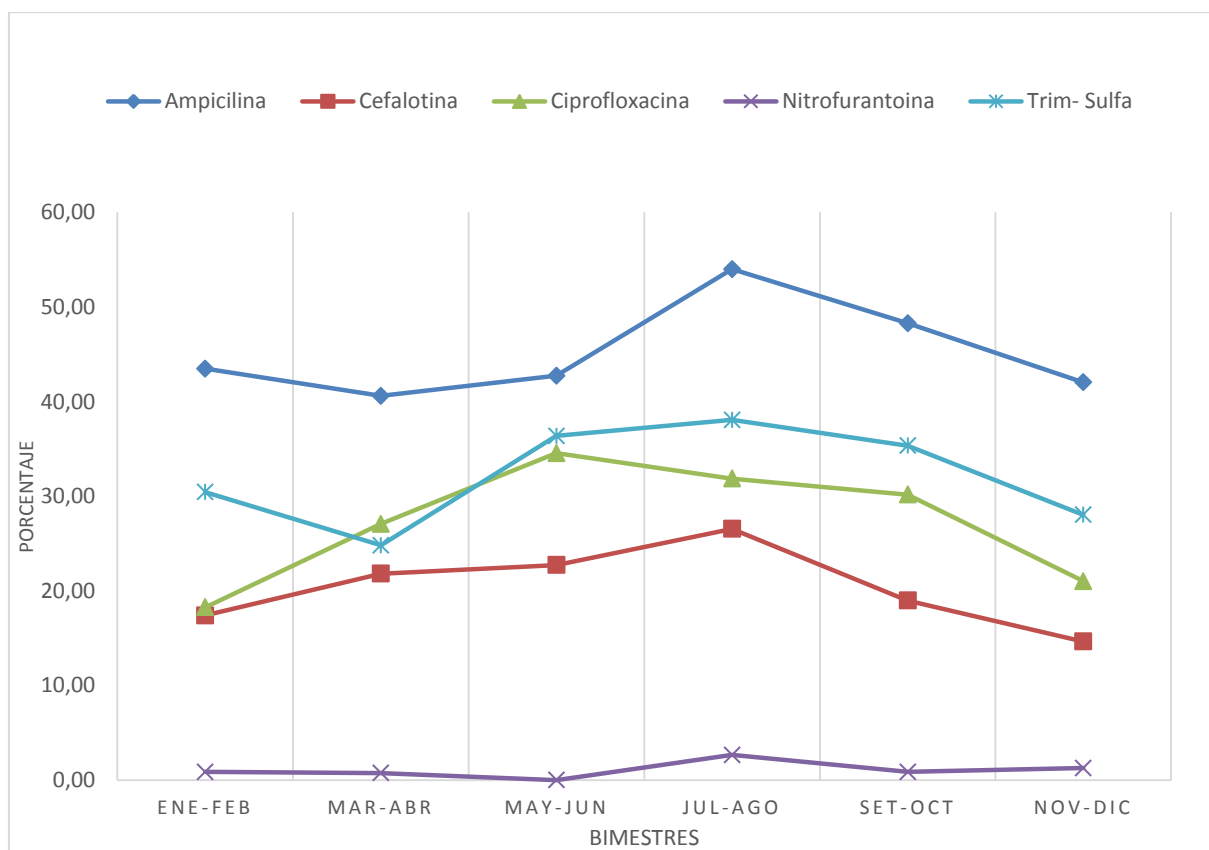


Para el caso del antibiótico trimetoprima sulfametoxazol, se puede demostrar en la figura 14 que las tasas de resistencia se presentan relativamente altas a lo largo de todo el año 2016 que fue el tiempo que abarco el estudio, empero, en esta caso se puede observar como en casi la totalidad de los antibióticos que se eligieron para el estudio un aumento en los valores porcentuales un aumento pronunciado en el bimestre de julio y agosto, lo cual supone que pudieron existir factores propios de ese periodo que hiciera un incremento en el fenómeno resistencia.

**Tabla 17 Porcentajes de resistencia para los diferentes antibióticos clasificados según el bimestre en el que se haya presentado la paciente**

Bimestre	Ampicilina	Cefalotina	Ciprofloxacina	Nitrofurantoina	Trim- Sulfa
	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente	Resistente
Ene-Feb	43,48	17,39	18,26	0,87	30,43
Mar-Abr	40,60	21,80	27,07	0,75	24,81
May-Jun	42,73	22,73	34,55	0,00	36,36
Jul-Ago	53,98	26,55	31,86	2,65	38,05
Set-Oct	48,28	18,97	30,17	0,86	35,34
Nov-Dic	42,04	14,65	21,02	1,27	28,03

**Figura 15 Porcentajes de resistencia para los diferentes antibióticos clasificados según el bimestre en el que se haya presentado la paciente**



En la figura 15 se pueden observar las variaciones en los porcentajes de resistencia para cada medicamento con respecto al paso del tiempo, en este caso se presenta en rangos determinados por el investigador de un lapso de dos meses cada uno; se puede destacar una marcada tendencia en casi todos los antibióticos al aumento de la resistencia en los meses de julio y agosto, con aumentos de hasta un 10% en el caso de la ampicilina, incluso en el antibiótico nitrofurantoina (2%) se puede observar un aumento pronunciado aún así siendo el menos resistente.

Se realizó una extensa revisión para determinar si existían datos relevantes que pudieran demostrar la relación de los factores presentes en esos meses con respecto al aumento del fenómeno de la resistencia; sin embargo, no se encontraron datos relevantes que pueda justificar la tendencia, intuimos que este aumento puede estar relacionado con la cepa epidemiológica de dicho bimestre, no obstante, el presente estudio no se tenía alcance a esa información, por lo que podría ser material para un estudio a futuro, evaluar las cepas las cepas aisladas durante el año.

Parte de las hipótesis que podemos generar para explicar estos aumentos pueden estar relacionados con las condiciones climatológicas de dicho periodo, según el Instituto Meteorológico Nacional de Costa Rica para dichos meses en el Valle Central se produjo un aumento considerable de las precipitaciones y la humedad, lo cual trae como consecuencia la producción de un ambiente óptimo para la proliferación de las bacterias debido a la humedad relativa.

Otra hipótesis para las mismas se relaciona con la posible re exposición de las bacterias producto de la reincidencia en las infecciones urinarias de las pacientes, quiere decir que las pacientes pueden haber presentado en meses anteriores infecciones adonde se expuso la bacteria a varios de los antibióticos, se dio el tratamiento pero no se resolvió, por lo tanto, reincide la infección y ya la bacteria para los meses posteriores es posible que haya creado mecanismos de defensa lo que conlleva a que se dé resultado resistente.

El 10 de junio del año 2016 la Organización Panamericana de la Salud emitió una alerta epidemiológica relacionada con la resistencia antimicrobiana transferible relacionada la aparición de cepas de *Escherichia coli* resistentes a antibióticos de última línea como la colistina, en

informe indica la relación de la presencia del fenómeno con el gen MCR-1. En abril del 2016, se detectaron cepas en Brasil, en mayo del 2016 en Colombia y más tarde ,en junio del 2016, se reportó el primer caso en Estados Unidos, Si bien es cierto no se menciona a Costa Rica en la alerta, se envía a todos los países para tomar medidas higiénicas necesarias. (Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud, 2016)

En el informe la OMP y OMS indican que en Estados Unidos se detectaron cepas resistentes a la ampicilina, estreptomocina, sulfisoxazol y tetraciclinas relacionadas con el gen mcr-1. Por lo tanto, se puede generar una teoría sobre la tendencia a aumentar las resistencias en el estudio y que estén relacionadas a dichas cepas que se desarrollaban en ese periodo en la región, sin embargo, esto se podría confirmar únicamente con el estudio propio de las cepas y el estudio no conlleva ese alcance. (OPS/ OMS, 2016)

**Tabla 18 Datos de las concentraciones mínimas inhibitorias iniciales y finales para cada antibiótico estudiado**

<b>Antibiótico</b>	<b>CMI inicial enero (µg/ml)</b>	<b>CMI inicial diciembre (µg/ml)</b>
<b>Ampicilina</b>	≥32	≥32
<b>Cefalotina</b>	≥ 64	≥ 64
<b>Ciprofloxacina</b>	≥4	≥4
<b>Nitrofurantoina</b>	N/a	N/a
<b>Trimetoprima sulfametoxazol</b>	≥320	≥320

En el tercer y último objetivo del proyecto se buscaba visualizar si las concentraciones mínimas inhibitorias cambiaron al final con respecto a las iniciales. En la Tabla 18 se puede observar claramente que son exactamente iguales tanto al inicio como al final del estudio, por lo que no es posible determinar una predicción a futuro, pues estas no cambiaron los valores para considerar a la cepa de *Escherichia coli* resistente a lo largo de todo el año 2016.

La explicación a lo mismo se puede realizar desde muchos factores, en LABORATORIOS LABIN se utilizan criterios descritos en la guía *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* edición 26, documento hecho por *The Clinical and Laboratory Standards*

*Institute (CLSI)*. Este es un documento donde se proporcionan tablas actualizadas para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana del CLSI bajo las *Normas M02-A12, M07-A10 y M11-A8*.

Dicho documento fue publicado en enero del 2016 y rige durante un año, por lo que los criterios para evaluar los antibiogramas no cambian a lo largo de 12 meses, a menos que el ente así lo indique por requerimientos propios del transcurso del año, al ser nuestro estudio durante solamente el año 2016 las CMI no varían y, por lo tanto, no es posible observar si existe una tendencia al cambio de estas para poder visualizar lo que se busca en el objetivo.

## Capítulo V

### Conclusiones y Recomendaciones

#### Conclusiones

- Con este estudio se logró observar que la resistencia antimicrobiana es una problemática actual en los servicios de atención médica a nivel mundial, cada día son más los casos que se presentan dificultando aún más el tratamiento de los procesos infecciones y que, en consecuencia, es de suma importancia para nosotros como profesionales en salud tomar medidas y crear conciencia en la población para hacerle frente al fenómeno insistiendo principalmente en el uso adecuado de los antibióticos.
- En primer lugar, se puede, concluir basándose en la cantidad total de urocultivos positivos que se realizaron en los Laboratorios LABIN (1472) durante el año 2016, que la *Escherichia coli* es el microorganismo que produce mayor cantidad de infecciones a nivel tracto urinario, pues en nuestro estudio se contabilizaron 744 casos, que corresponden a 50.5% del total, tomando en cuenta únicamente las pacientes con las características que el estudio requería, no se tomó en cuenta a la demás población, por lo tanto, ese porcentaje puede que aumente.
- Si se considera lo establecido internacionalmente sobre que para prescribir un antibiótico de forma empírica el porcentaje de resistencia para este tiene que estar en valores menores al 20%, de los medicamentos estudiados y basándonos en los resultados globales de la investigación se puede concluir que solamente la nitrofurantoína se puede utilizar de esta forma; sin embargo, la misma es un antibiótico poco utilizado bajo este método por los efectos secundarios que presenta por lo tanto hay que evaluar el beneficio-riesgo.
- Los resultados que genera el estudio nos hace concluir que la *Escherichia coli* presenta mayor resistencia al antibiótico ampicilina y con la revisión de las fuentes bibliográficas en realidad se puede confirmar que la resistencia es elevada a todos los antibióticos betalactámicos, en general, lo que sugiere que se valore el uso de los mismos de forma empírica debido a que el problema de la resistencia de estos podría aumentar aún más.

- En este estudio, según la clasificación etaria que se realizó, se pudo observar que es posible que exista una relación importante entre el factor edad de las pacientes y la aparición del fenómeno de la resistencia antimicrobiana, esto porque se observó una tendencia importante al aumento en los resultados de cada uno de los antibióticos en las mujeres con edades postmenopáusicas lo que hace concluir que pueden presentar factores predisponentes a la aparición del problema.

- En cuanto a la posible relación que se da del fenómeno de la resistencia con respecto al tiempo en el cual se presente la paciente se pudo observar que si se presentó una tendencia a aumentar la resistencia en los meses medios del año; sin embargo, no se pudo concluir a ciencia cierta porque este aumento fue tan marcado en ese bimestre, por lo tanto, se concluye que el tiempo a pesar de generar una tendencia no es un factor determinado para que se dé el fenómeno.

## Recomendaciones

- No se recomienda el uso de la ampicilina como tratamiento empírico para tratar los problemas generados por infecciones urinarias debido al alto porcentaje de resistencia que se presentó en el trabajo, se podrían valorar otras opciones de tratamiento que resulten menos riesgosas y que en estudios previos se haya demostrado para el medicamento un porcentaje relativamente bajo de casos de resistencia antimicrobiana.
- Para disminuir el incremento de los casos del fenómeno de la resistencia antimicrobiana, se debe realizar un adecuado uso de los antibióticos desde todos los puntos, tanto de los pacientes como del personal en el área de salud para garantizar que su uso conlleve al alivio de la patología contrario a generar un mayor aumento en el problema.
- A personal de salud encargado de la prescripción de los antibióticos se le puede informar que basándonos en los resultados del proyecto, los antibióticos que presentan mayor resistencia como la ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacino y cefalotina, se deben considerar no apto su uso de forma empírica en el tratamiento de las infecciones urinarias. También los farmacéuticos acatar la orden despachar antibióticos únicamente con receta médica.
- Para los pacientes, los profesionales en salud y especialmente en el área de los medicamentos es de suma importancia educarlos para que los mismos no utilicen antibióticos sin ser prescritos por un médico, además en el caso de las personas que se encuentran con algún tratamiento inculcarles la importancia de administrarlo durante todo el tiempo prescrito con el fin de no aumentar el problema.
- Como se observó en las conclusiones, se pudo determinar la existencia de cierta relación entre la edad y el factor para que aparezca el fenómeno de resistencia antimicrobiana, por lo tanto, para las mujeres en el rango determinado como riesgoso es de suma importancia que mantengan un adecuado aseo personal, evitar el uso de duchas vaginales o productos relacionados con el fin de evitar que se produzca una ITU.

- Para llevar a cabo una mejor comprensión sobre la relación del factor tiempo con la aparición de la resistencia antimicrobiana, se recomienda seguir la línea de estudio enfocándose también en la epidemiología y estudios genéticos de las cepas de la bacteria, pues en este estudio no se llegó a ese alcance; sin embargo, con los resultados aquí propuestos se podría a dar pie a futuros descubrimientos que podrían llevar a encontrar soluciones preventivas para que no se aumente el problema.
- Si bien es cierto no se pudo visualizar el comportamiento de la resistencia antimicrobiana a futuro como se buscaba en el tercer objetivo específico, como investigador recomiendo que se siga o se repita el estudio en corto o mediano plazo con el fin de poder comparar las CMI con las obtenidas aquí y, por lo tanto, observar si existen cambios lo que supondría que se puede visualizar el patrón que se buscaba.
- Cabe destacar que se debe abogar en la importancia de diferenciar las diferentes formas de presentarse una infección urinaria con el fin de establecer el tratamiento apropiado para cada una de ellas y con el fin de destacar adecuadamente la importancia de la resistencia antimicrobiana relacionada con el tratamiento propio para cada patología.

## Bibliografía

- Arango Zuluaga, J. (2005). Infección urinaria en el adulto. En J. de los Ríos Osorio, & S. de los Ríos Osorio, *Cirugía Urología* (págs. 11-29). Antioquia: Editorial Universidad de Antioquia.
- Asociación Española de Urología. (2013). *Guía de Práctica clínica: cistitis no complicada en la mujer*. Madrid. Recuperado el 7 de Marzo de 2017
- Cabrera, C. E., Gomez, R. F., & Zúñiga, A. E. (2007). La resistencia de bacterias a antibióticos, antisépticos y desinfectantes. *Colombia médica*, 38(2), 149-158. Recuperado el Junio de 2016
- Chindembele Camulombo, J. M., Romeu Alvarez, B., Chivela Jala, M., & Resto Chantez, G. A. (2015). Evaluación de la resistencia antimicrobiana de cepas de. *Revista cubana de Ciencias biológicas*, 71-77.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. (2015). *Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria*. Wayne: CLSI guideline M45.
- Cordiés Jackson, L., Machado Reyes, L. A., & Hamilton Cordiés, M. L. (1998). Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. *Acta médica*, 13-27.
- Dalet, F., & del Río, G. (1998). *Infecciones Urinarias*. España: Editorial médica panamericana.
- García Martos, P., Fernandez del Barrio, M. T., & Paredes Salido, F. (1997). *Microbiología clínica aplicada*. Madrid: Díaz de Santos S.A.
- Gumbo, T. (2012). Principios generales del tratamiento antimicrobiano. En A. Goodman, & L. Gilman, *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (12 ed., págs. 1365-1381). México: Mc Graw Hill.
- Guzmán, M. (2014). Resistencia antimicrobiana: el gran reto para la infectología contemporánea. *Biomédica*, 34. Recuperado el 21 de julio de 2016
- Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C., & Baptista Lucio, P. (2006). *Metodología de la Investigación* (Cuarta ed.). México Distrito federal: Mc Graw Hill.
- Hummers-Pradier, E., Koch, M., & Ohse, A. (2005). Resistencia Antibiótica de Patógenos Urinarios en Mujeres en la Práctica Médica General. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 37(4), 256-261. Recuperado el 5 de Marzo de 2017
- LABIN. (2017). *LABIN*. Recuperado el 21 de Agosto de 2016, de <http://www.labinlab.com/>

- Marrero Escalona, J. L., Leyva Toppes, M., & Castellanos Heredia, J. E. (2015). Infección del tracto urinario y resistencia antimicrobiana en la comunidad. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 31(1), 78-84. Recuperado el 1 de Marzo de 2017
- Morán, A. (17 de Diciembre de 2014). *Dciencia*. Recuperado el 16 de Enero de 2017, de Dciencia: Antibióticos: <http://dciencia.es/antibioticos/>
- Mosquito, S., Ochoa, T. J., Ruiz, J., & Bauer, J. (2011). Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociados a diarrea. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 28(4), 648-656.
- Muñón Torres, J. C., Alvarez Varela, E., Caravia Pubillones, I., & Peña Brito, I. (2008). Resistencia a antibióticos en aislamientos de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario inferior adquiridas en la comunidad: diferencias en relación con la edad. *Revista CENIC Ciencias biológicas*, 39(3), 179-182.
- Organización Mundial de la Salud. (2012). *Glosario de Términos Farmacéuticos*. Vienna: Gesundheit Österreich.
- Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud. (2016). *Alerta Epidemiológica: Enterobacterias con resistencia transferible a la colistina, Implicaciones para la salud pública de las américas*. Washington DC: OPS/ OMS. Recuperado el 11 de Marzo de 2017
- Perozo-Mena, A., Castellano-González, M., Ginestre-Pérez, M., & Harris, B. (2007). Caracterización molecular y detección de betalactamasas de espectro extendido de cepas de *E.coli* y *K.pneumoniae* aisladas en las unidades de cuidados intensivos de un hospital universitario. *Kasmera*, 35(2), 91-106. Recuperado el 8 de Marzo de 2017
- Pigrau, C. (2013). *Infección del tracto urinario*. Madrid: SALVAT.
- Ponce de León Rosales, S., Arredondo Hernandez, R., & López Vidal, Y. (2015). La resistencia a los antibióticos: Un grave problema global. *Gaceta médica de México*, 681-689. Recuperado el 21 de Julio de 2016
- Prats, G. (2005). *Microbiología Clínica*. Madrid: Panamericana.
- Quintana, A. (2002). *Antibióticos: Bases microbiológicas del uso de antimicrobianos*.
- Rodriguez Avial , C., Rodriguez Avial, I., Hernandez, E., & Picazo, J. J. (2013). Aumento significativo de la resistencia a fosfomicina en cepas de *E.coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido aislados en urocultivos (2005-2009-2011). *Revista española de quimioterapia*, 43-46. Recuperado el 24 de julio de 2016

- Rodríguez Cavallini, E., Gamboa Coronado, M. d., Hernandez Chavarría, F., & García Hidalgo, J. D. (2010). *Bacteriología General: Principios y prácticas de laboratorio*. San José: Editorial Universidad de Costa Rica.
- Romero Cabello, R. (2007). *Microbiología y Parasitología Humana: Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias* (3era ed.). México: Médica Panamericana.
- Romeu Alvarez, B. (2012). *Caracterización de las cepas de Escherichia coli de importancia clínica humana aisladas en ecosistemas dulceacuícolas de la Habana*. La Habana.
- Suárez Trueba, B., Milián Samper, Y., Espinosa Rivera, F., Hart Casares, M., Llanes Rodríguez, N., & Martínez Batista, M. L. (2014). Susceptibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia de Escherichia coli aisladas a partir de urocultivos en un hospital de tercer nivel. *Revista Cubana de Medicina*, 53(1), 3-13. Recuperado el 02 de Agosto de 2016
- Torres Manrique, C. (2012). *La resistencia bacteriana a los antibioticos, siete décadas después de Fleming*. Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza, Zaragoza. Recuperado el 1 de Agosto de 2016
- Troya, C., Herrera, D., Guevara, A., Obregón, M., Gaus, D., Larcos, D., & Sánchez, X. (2015). Monitoreo local de resistencia a los antibióticos en Escherichia coli en una zona rural de Ecuador: más allá del modelo biomédico. *Práctica familiar rural*.
- Weber Estrada, N. (2012). Estudio retrospectivo sobre resistencia Antibiótica en la población del Área de Salud de La Unión entre enero y Diciembre 2010. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*, 41-45. Recuperado el 15 de Junio de 2016