



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:

**“RESISTENCIA BACTERIANA A FLUOROQUINOLONAS EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL IESS DE AMBATO”.**

Requisito previo para optar por el título de Licenciado en Laboratorio Clínico

Autor: ILijama Chimbolema, Raúl Luis

Tutora: Dra.Tabares Rosero, Lourdes Gioconda

Ambato – Ecuador

Octubre, 2014

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del Trabajo de Investigación sobre el tema:

“RESISTENCIA BACTERIANA A FLUOROQUINOLONAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL IESS DE AMBATO”, de. Raúl Luis Ilijama Chimbolema, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Julio del 2014

EL TUTOR

.....
Dra. Lourdes Gioconda Tabares Rosero

AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO

Los criterios emitidos en el trabajo de investigación **“RESISTENCIA BACTERIANA A FLUOROQUINOLONAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL IESS DE AMBATO”**, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuesta son de exclusiva responsabilidad de mi persona, como autor de éste trabajo de grado.

Ambato, Julio del 2014

EL AUTOR

.....
Raúl Luis ILijama Chimbolema

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de esta tesis o parte de ella un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi tesis, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de esta tesis, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, Julio del 2014

EL AUTOR

.....
Raúl Luis ILijama Chimbolema

APROBACIÓN DEL JURADO AXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Informe de Investigación, sobre el tema: **“RESISTENCIA BACTERIANA A FLUOROQUINOLONAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL IESS DE AMBATO”**, de Raúl Luis ILijama Chimbolema, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Ambato, Octubre del 2014

Para constancia firman

PRESIDENTA/E

1er VOCAL

2do VOCAL

DEDICATORIA

A Dios por estar a mi lado en todo momento, darme fortaleza para alcanzar mis metas y la oportunidad de ser mejor con cada amanecer.

A mis padres, por su apoyo incondicional, por sus sabios consejos y estar a mi lado en los momentos que realmente los necesitaba.

Y a todos quienes con sus enseñanzas y apoyo me orientaron para alcanzar una meta más en mi vida.

Ilijama Chimbolema Raúl Luis

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, por haberme dado a mis padres que con su esfuerzo me han brindado la oportunidad de educarme profesionalmente.

A la Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, a los Docentes de la Carrera de Laboratorio Clínico, quienes han contribuido en mi formación científica y personal, me han transmitido tanto la formación científica, tecnológica y sobre todo llena de valores.

A mi tutora de tesis Dra. Lourdes Tabares por mostrar su profesionalismo tanto científica como éticamente, teniendo gran transcendencia en la culminación exitosa de mi proyecto de investigación

Y a todas las personas que de una u otra manera hicieron posible la culminación de mis estudios y de esta tesis de grado.

ILijama Chimbolema Raúl Luis

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

PAGINAS PRELIMINARES

APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO.....	iii
DERECHOS DE AUTOR.....	iv
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL.....	v
DEDICATORIA.....	vi
AGRADECIMIENTO.....	vii
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xiv
ÍNDICE DE CUADROS.....	xvi
RESUMEN.....	xviii
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1.- TEMA.....	3
1.2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.2.1.- CONTEXTUALIZACIÓN.....	3
MACRO.....	3
MESO.....	4
MICRO.....	4
1.2.2.- ANÁLISIS CRÍTICO.....	5
1.2.3.- PROGNOSIS.....	6
1.2.4.- DELIMITACIÓN.....	6
1.2.5.- FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	6
1.2.6.- PREGUNTAS DIRECTRICES.....	6
1.3.- JUSTIFICACIÓN.....	7
1.4.- OBJETIVOS.....	8

1.4.1.- OBJETIVO GENERAL	8
1.4.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8

CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO

2.1.- ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	9
2.2.- FUNDAMENTACIÓN FILOSÓFICA.....	10
2.2.1.- FUNDAMENTACIÓN EPISTEMOLÓGICA	11
2.2.2.- FUNDAMENTACIÓN AXIOLÓGICA.....	11
2.3.- FUNDAMENTACIÓN LEGAL.....	11
2.4.- CATEGORÍAS FUNDAMENTALES	13
2.5.- FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.	14
2.5.1.- INFECCIÓN.....	14
2.5.2.- INFECCIÓN BACTERIANA	16
PERÍODO DE INCUBACIÓN.....	16
PERÍODO PRODRÓMICO	17
PERÍODO DE LA ENFERMEDAD	17
PERÍODO DE DECLINACIÓN	17
2.5.3.- INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS.....	17
ETIOLOGÍA.....	18
INCIDENCIA Y PREVALENCIA	18
CLASIFICACIÓN:.....	20
PATOGENIA	22
VÍAS DE INFECCIÓN:.....	22
VÍA HEMÁTICA.....	23
VÍA LINFÁTICA.....	23
MICROORGANISMOS PATÓGENOS URINARIOS.....	23
DEFENSAS NATURALES DE LAS VÍAS URINARIAS	24
REGIÓN PERIURETRAL Y URETRAL	24
DIAGNÓSTICO.....	27

TRATAMIENTO	30
2.5.4.-FACTORES DE VIRULENCIA	32
ADHESINAS.....	32
INVASINAS.....	33
CÁPSULAS	33
INTRACELULARIDAD.....	34
RESISTENCIA A LA LISIS POR COMPLEMENTO.....	34
CAMBIOS ANTIGÉNICOS	34
OCULTACIÓN DE ANTÍGENOS	35
PROTEASAS PARA IG A.....	36
SIDERÓFOROS	36
ENDOTOXINA.....	36
EXOTOXINAS.....	37
CITOTOXINAS	37
INHIBIDORAS DE SÍNTESIS PROTÉICA	38
INHIBIDORAS DEL RECICLAJE DE ATP.....	38
SUPERANTÍGENOS.....	38
METABOLISMO Y VIRULENCIA.....	38
MOVIMIENTO Y VIRULENCIA.....	38
2.5.5.- RESISTENCIA BACTERIANA	39
2.5.6.- RESISTENCIA BACTERIANA A FLUOROQUINOLONAS.	44
2.6.- HIPÓTESIS.....	49
2.7.- SEÑALAMIENTO DE VARIABLES DE LA HIPÓTESIS	49
2.7.1.- VARIABLE INDEPENDIENTE.	49
2.7.2.- VARIABLE DEPENDIENTE.	49

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1.- ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN.....	50
--	----

3.2.- MODALIDAD BÁSICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	50
3.3.- NIVEL DE LA INVESTIGACIÓN.....	50
3.4.- POBLACIÓN Y MUESTRA.....	51
3.4.1.- POBLACIÓN	51
3.4.2.- MUESTRA.....	51
3.5.- OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	52
3.5.1.- VARIABLE DEPENDIENTE: INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS.....	52
3.5.2.- VARIABLE INDEPENDIENTE: RESISTENCIA BACTERIANA A FLUOROQUINOLONAS	53
3.6.- RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	54
3.7.- PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS.....	55
ANÁLISIS PREVIOS AL UROCULTIVO	55
PREPARACIÓN DE AGARES	57
ANTIBIOGRAMA.....	61

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1.- ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN.....	66
ÁCIDO NALIDÍXICO.....	67
CIPROFLOXACINA	68
NORFLOXACINA	69
OFLOXACINA.....	70
LEVOFLOXACINA	71
MOXIFLOXACINA	72
PRINCIPALES PATÓGENOS URINARIOS	73
ENCUESTA DIRIGIDA A LOS PACIENTES HOSPITALIZADOS.....	74
GÉNERO.....	86
EDAD.....	87
GRUPO ÉTNICO.....	88
4.2.-COMPROBACIÓN DE HIPÓTESIS	89

4.2.1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	89
MODELO LÓGICO.....	89
MODELO ESTADÍSTICO	89
4.2.2 CALCULO DE CHI CUADRADO	90
MATRIZ DE FRECUENCIA OBSERVADA DEL X^2C	90
4.3 DECISIÓN DE HIPÓTESIS	92
4.4 GRAFICO DE VERIFICACIÓN DE HIPÓTESIS	93

CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES	94
5.2 RECOMENDACIONES	945

CAPÍTULO VI PROPUESTA

6.1 DATOS INFORMATIVOS	97
TEMA:.....	97
LUGAR:.....	97
INSTITUCIÓN EJECUTORA:	97
BENEFICIARIOS:	97
EQUIPO TÉCNICO RESPONSABLE:	97
TIEMPO ESTIMADO PARA LA EJECUCIÓN	97
COSTO:	98
6.2.- ANTECEDENTES DE LA PROPUESTA	98
6.3.- JUSTIFICACIÓN.....	98
6.4.- OBJETIVOS.....	99
6.4.1.- OBJETIVO GENERAL	99
6.4.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	99
6.5.- FACTIBILIDAD	99

6.6.- FUNDAMENTACIÓN CIENTÍFICA TÉCNICA.....	100
6.8.- ADMINISTRACIÓN DE LA PROPUESTA.....	100
6.9.- MODELO OPERATIVO	101
6.9.- PLAN DE MONITOREO Y EVALUACIÓN.....	102
GLOSARIO	103
BIBLIOGRAFÍA:	108
ANEXOS	111

ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO No 1.- CATEGORÍAS FUNDAMENTALES.....	13
GRÁFICO No 2.- ESTRUCTURA QUÍMICA DE CIPROFLOXACINA.....	44
GRÁFICO No 3.- METABOLISMO DE LAS QUINOLONAS EN <i>E. coli</i>	49
GRÁFICO No 4.- CRECIMIENTO BACTERIANO EN UNA PLACA DE AGAR.....	61
GRÁFICO No 5.- VISUALIZACIÓN DE LA ESCALA DE McFarland	63
GRÁFICO No 6.- MEDICIÓN DEL HALO DE INHIBICIÓN.....	64
GRÁFICO No 7.- ÁCIDO NALIDÍXICO.....	67
GRÁFICO No 8.- CIPROFLOXACINA.....	68
GRÁFICO No 9.- NORFLOXACINA.....	69
GRÁFICO No 10.- OFLOXACINA.....	70
GRÁFICO No 11.- LEVOFLOXACINA.....	71
GRÁFICO No 12.- MOXIFLOXACINA.....	72
GRÁFICO No 13.- PRINCIPALES PÁTOGENOS URINARIOS.....	73
GRÁFICO No 14.- QUE ES UNA INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS.....	74
GRÁFICO No 15.- CAUSAS DE UNA INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS.....	75
GRÁFICO No 16.- PRINCIPALES SINTOMAS DE LA INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS.....	76
GRÁFICO No 17.- CUÁNTAS VECES HA CONTRAÍDO INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS EN LOS ÚLTIMOS DOS AÑOS	77
GRÁFICO No 18.- COMPLICACIONES SI NO ES TRATADA A TIEMPO LA INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS.....	78
GRÁFICO No 19.- HA SIDO HOSPITALIZADO POR INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS ANTERIORMENTE.....	79
GRÁFICO No 20.- INFECCIÓN POR AGENTES NOSOCOMIALES.....	80
GRÁFICO No 21.- CONOCE LOS MEDICAMENTOS PARA TRATAR INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS.....	81
GRÁFICO No 22.- MEDICACIÓN CON CIPROFLOXACINA, NORFLOXACINA U OTRO MEDICAMENTO.....	82

GRÁFICO No 23.- RECUPERACIÓN SATISFACTORIA.....	83
GRÁFICO No 24.- CONOCE QUE SIGNIFICA EL TÉRMINO RESISTENCIA BACTERIANA.....	84
GRÁFICO No 25.- CONOCE LAS CAUSAS DE LA RESISTENCIA BACTERIANA.....	85
GRÁFICO No 26.- GÉNERO.....	86
GRÁFICO No 27.- EDAD.....	87
GRÁFICO No 28.- GRUPO ÉTNICO.....	88
GRÁFICO No 29.- CHI CUADRADO.....	93

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA No 1.- PERIODO DE INCUBACIÓN DE BACTERIAS PATÓGENAS.....	16
TABLA No 2.- VARIABLE DEPENDIENTE.....	52
TABLA NO 3.- VARIABLE INDEPENDIENTE.....	53
TABLA No 4.- RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	54
TABLA No 5.- TABLA DE INTERPRETACIÓN DEL CLSI.....	65
TABLA No 6.- ÁCIDO NALIDÍXICO.....	67
TABLA No 7.- CIPROFLOXACINA.....	68
TABLA No 8.- NORFLOXACINA.....	69
TABLA No 9.- OFLOXACINA.....	70
TABLA No 10.- LEVOFLOXACINA.....	71
TABLA No 11.- MOXIFLOXACINA.....	72
TABLA No 12.- PRINCIPALES PÁTOGENOS URINARIOS.....	73
TABLA No 13.- QUE ES UNA INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS.....	62
TABLA No 14.- CAUSAS DE UNA INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS.....	75
TABLA No 15.- PRINCIPALES SINTOMAS DE LA INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS.....	76
TABLA No 16.- CUÁNTAS VECES HA CONTRAÍDO INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS EN LOS ÚLTIMOS DOS AÑOS	77
TABLA No 17.- COMPLICACIONES SI NO ES TRATADA A TIEMPO LA INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS.....	78
TABLA No 18.- HA SIDO HOSPITALIZADO POR INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS ANTERIORMENT.....	79
TABLA No 19.- INFECCIÓN POR AGENTES NOSOCOMIALES.....	80
TABLA No 20.- CONOCE LOS MEDICAMENTOS PARA TRATAR INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS.....	81
TABLA No 21.- MEDICACIÓN CON CIPROFLOXACINA, NORFLOXACINA U OTRO MEDICAMENTO.....	82
TABLA No 22.- RECUPERACIÓN SATISFACTORIA.....	83

TABLA No 23.- CONOCE QUE SIGNIFICA EL TÉRMINO RESISTENCIA BACTERIANA.....	84
TABLA No 24.- CONOCE LAS CAUSAS DE LA RESISTENCIA BACTERIANA.....	85
TABLA No 25.- GÉNERO.....	86
TABLA No 26.- EDAD.....	87
TABLA No 27.- GRUPO ÉTNICO.....	88
TABLA No 28.- FRECUENCIA OBSERVADA DEL CHI CUADRADO.....	90
TABLA No 29.- FRECUENCIA ESPERADA DEL CHI CUADRADO.....	91
TABLA No 30.- MATRIZ DEL CHI CUADRADO.....	92
TABLA No 31.- MODELO OPERATIVO.....	101
TABLA No 32.- PLAN DE MONITOREO Y EVALUACIÓN.....	102

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

**“RESISTENCIA BACTERIANA A FLUOROQUINOLONAS EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL IESS DE AMBATO”**

Autor: Ilijama Chimbolema Raúl Luis

Tutora: Dra. Tabares Rosero Lourdes Gioconda

Fecha: Julio del 2014

RESUMEN

La actual investigación se enfocó en la determinación de la resistencia bacteriana a las fluoroquinolonas en pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias, la cual es una enfermedad que afecta principalmente a mujeres de todas las edades, el agente causal de esta infección generalmente es una bacteria que en la mayoría de los casos es una microbiota intestinal, viajan por la uretra hasta la vejiga donde se instala causando la infección y posteriormente continua afectando a los demás órganos, siendo sus principales síntomas la sensación repentina de tener que orinar urgentemente, el dolor-escozor al orinar, la incontinencia y el dolor en la zona del pubis. Sin embargo, no es frecuente que haya fiebre.

Se realizó una investigación de campo, exploratorio descriptivo, asociando la variable dependiente con la independiente con un tipo de estudio prospectivo. Para la recopilación de la información se analizó las muestras de orina de 100 pacientes positivas para infección de vías urinarias, que era la población en estudio, mediante

análisis de Laboratorio como el Elemental y Microscópico de orina, Urocultivo y Antibiograma, probando a las medicamentos de la familia de las fluoroquinolonas como el Ácido Nalidíxico, Ciprofloxacina, Norfloxacina, Ofloxacina, Levofloxacina y Moxifloxacino, también se realizó una encuesta para conocer los principales factores para la causa de esta infección y la generación de resistencia bacteriana, arrojando los siguientes resultados: los rangos de edad de los pacientes en estudio fueron desde los 18 hasta los 80 años, es más frecuente en mujeres con un 83% principalmente de raza mestiza, encontrando a los principales patógenos causantes de infección de vías urinarias a las bacterias *Escherichia coli* (74%), *Klebsiella pneumoniae*(7%), *Enterobacter spp*(6%), *Enterococos faecalis* (4%),*Citrobacter freundii*(3%),*Proteus spp*(3%), *Pseudomona aeruginosa* (2%) y *Alcaligenos fecalis*(1%). El porcentaje de resistencia bacteriana fue para el Ácido Nalidíxico (67%), Ciprofloxacina (52%), Norfloxacina (55%), Ofloxacina (55%), Levofloxacina (44%) y Moxifloxacino (47%). Siendo las principales causas y factores para que el paciente genere resistencia bacteriana las infecciones recurrentes, infecciones con bacterias nosocomiales, la automedicación, tratamientos anteriores con estos fármacos, el desconocimiento de los signos y síntomas y sus posibles consecuencias a largo plazo al no ser tratadas a tiempo.

Por lo tanto podemos concluir que la resistencia bacteriana es significativa en todos los fármacos probados de la familia de las fluoroquinolonas por lo que el manejo terapéutico en pacientes hospitalizados se lo debe realizar con extremo cuidado, teniendo el Laboratorio que informar sobre los resultados de resistencia bacteriana de forma cuantitativa, para esto habrá que implementar nuevos métodos como el método de E-test.

PALABRAS CLAVES: MICROBIOTA, MULTIRRESISTENCIA, NOSOCOMIALES, FLUOROQUINOLONAS, TAMM-HORSFALL.

TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO

FACULTY OF HEALTH SCIENCES

CLINICAL LABORATORY CAREER

**“RESISTANCE BACTERIAL TO FLUOROQUINOLONES IN PATIENT
HOSPITALIZED WITH URINARY TRACT INFECTION IN HOSPITAL
IESS AMBATO”**

Author: ILijama Chimbolema Raül Luis

Tutor: Dra. Tabares Rosero Lourdes Gioconda

Date: July, 2014

SUMMARY

Current research is focused on the determination of bacterial resistance to fluoroquinolones in hospitalized patients with urinary tract infection, which is a disease that primarily affects women of all ages, the causal agent of this infection is a bacterium that usually in most cases it is an intestinal microbiota, travel through the urethra into the bladder where it is installed causing the infection and then continues to affect other organs, its main symptoms the sudden feeling of needing to urinate, itching urination, incontinence and pain in the pubic area. However, it is not usual to have fever.

A field study of type exploratory and descriptive was performed, also it had been associated the dependent variable with the independent variable with a prospective study. For information gathering, 100 urine samples of patients positive for urinary tract infection were taken, it was the study population which were done laboratory analysis as Elemental and Microscopic urine, urine culture and sensitivity, testing the

samples to the family of drugs called fluoroquinolones as Nalidixic acid, Ciprofloxacin, Norfloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin and Moxifloxacin, a survey was also carried out to determine the main factors for the cause of this infection and the generation of bacterial resistance, with the following results: the ranges age of patients in the study were from 18 to 80, it is more common in women with 83% primarily mixed race. The main pathogens causing urinary tract infection were: *Escherichia coli* (74%), *Klebsiella pneumoniae* (7%), *Enterobacter spp* (6%), *Enterobacter faecalis* (4%) *Enterococcus*, *Citrobacter freundii* (3%), *Proteus spp* (3%), *Pseudomonas aeruginosa* (2%) and *Alcaligenes fecalis* (1%). The percentage of bacterial resistance to nalidixic acid was (67%), ciprofloxacin (52%), Norfloxacin (55%), ofloxacin (55%), Levofloxacin (44%) and moxifloxacin (47%). Being the principal causes for the patient to generate bacterial resistance: recurrent infections by nosocomial bacteria, self-medication, previous treatment with these drugs, the ignorance of signs and symptoms and possible long-term consequences not being treated on time.

Therefore it was concluded that bacterial resistance is high in all tested the fluoroquinolone drugs, so the therapeutic management in hospitalized patients must be performed with extreme care and the laboratory should report the results of the bacterial resistance quantitatively, for this will have to implement new methods such as E-test method.

KEYWORDS. MICROBIOTA, MULTIRRESISTENCIA, NOSOCOMIAL, FLUOROQUINOLONES, TAMM-HORSFALL.

INTRODUCCIÓN

La actual investigación se enfocó en la resistencia bacteriana a las fluoroquinolonas en pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias. En el primer capítulo se detalla esta problemática a nivel mundial, Latinoamérica, Ecuador a nivel de la provincia de Tungurahua, cantón Ambato principalmente de los pacientes atendidos en el hospital IESS, el tiempo, las razones que justifican la realización de este trabajo investigativo, los objetivos a alcanzar al concluir la misma.

En el segundo capítulo trata de investigaciones anteriores realizados en los años de 2005, 2006, 2007, 2008, las cuales han tratado de identificar las alteraciones a nivel celular para que se de resistencia bacteriana hacia este grupo de fármacos. Además enfoca la capacidad y los valores éticos del investigador al tratar directamente con personas, todo esto dentro del marco legal estipulado en la constitución de la república del Ecuador. También señala la fundamentación teórica tanto de la variable dependiente como de la variable independiente y la formulación de la hipótesis.

Seguidamente se describe el tercer capítulo, el cual trata del enfoque cuantitativo, cualitativo, la investigación de campo, el nivel exploratorio, nivel explicativo, la asociación de variables la población y la muestra con que se trabajó durante la realización de esta investigación. También se describe la operacionalización de la variable dependiente e independiente, los pasos que se siguieron para el procesamiento y análisis de las muestras. Según los datos obtenidos en el cuarto capítulo se procedió al análisis e interpretación de resultados tanto de las encuestas como de las pruebas de cultivo y antibiogramas realizados a los pacientes hospitalizados. Además se comprobó la hipótesis planteada mediante un estadígrafo estadístico como el chi cuadrado, obteniendo como resultado la hipótesis nula.

Las conclusiones y recomendaciones arrojadas de esta investigación se detallan en el quinto capítulo, mientras que en el sexto capítulo al llegar a una conclusión de la investigación se enfoca a la presentación de una propuesta, al probar que la resistencia bacteriana no es tan elevada pero si está presente en un porcentaje alto es

necesario implementar un protocolo en antibiogramas para determinar la sensibilidad bacteriana a las fluoroquinolonas por el método de E-test.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1.- Tema.

Resistencia bacteriana a fluoroquinolonas en pacientes hospitalizados con infecciones de vías urinarias atendidos en el Hospital IESS de Ambato.

1.2.- Planteamiento del problema

1.2.1.- Contextualización.

Macro

En las últimas décadas a nivel mundial una de las principales enfermedades de mayor prevalencia son las infecciones de vías urinarias, siendo uno de los principales patógenos causantes de dicha infección en humanos la bacteria *Escherichia coli*, en el 90% de los casos. Además puede causar infecciones intestinales y extraintestinales generalmente graves tales como cistitis, meningitis, peritonitis, mastitis, septicemia, neumonía (Donnenberg, 2002).

En América Latina se presentan algunos datos de resistencia bacteriana a diferentes antimicrobianos utilizados para tratar las infecciones de vías urinarias especialmente en pacientes hospitalizados. Según los datos extraídos del programa Sentry, en un plazo de 3 años se estudiaron más de 11.000 muestras bacterianas provenientes la mayoría de hospitales de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Uruguay y Venezuela. Obteniendo los siguientes resultados, los principales patógenos en Latinoamérica son: *E.coli* 56%, *Klebsiella spp* 12%, *P.aeruginosa* 8%, *Enterococcus spp* 4%, *Enterobacter spp* 4%, *Proteus spp* 2%, *Acinetobacter spp* 2%, *Serratia spp*

2%. La mayoría de los laboratorios informaron de resistencia a las cefalosporinas, a penicilinas de amplio espectro y a monobactámicos como aztreonam, sugiriendo como opciones terapéuticas para este grupo de bacterias a las cefalosporinas de cuarta generación y cuando es posible las fluoroquinolonas (Sader, 2002).

Meso

En una investigación realizada por diario El Comercio indica que en el Ecuador hay más de 200 cepas de la bacteria *Escherichia coli* de las cuales la mayoría son inofensivas y su reservorio principal es el organismo humano, animales, verduras y hortalizas crudas. Ximena Villalba, jefa de microbiología del Hospital Baca Ortiz de Quito explica que en esta casa de salud se registró 361 casos de infección en las vías urinarias en el 2010. “Casi el 90% de estos casos fueron causados por la bacteria *Escherichia coli*”. En los últimos años se ha detectado una progresiva disminución en la sensibilidad de este microorganismo a los antimicrobianos utilizados habitualmente para el tratamiento de infección de vías urinarias. Entre los factores de riesgo descritos para el desarrollo de resistencia bacteriana, figuran la edad avanzada, tratamiento antimicrobiano previo, cateterización con sonda urinaria, infección urinaria complicada e infección de vías urinarias a repetición (El comercio, 2011).

Micro

En la provincia de Tungurahua principalmente en la ciudad de Ambato en el Hospital del IESS se registraron durante el año 2011 un total de 385 urocultivos positivos solo en el área de hospitalización. Siendo los principales patógenos encontrados las bacterias *Escherichia coli*, *Proteus spp* y *P.seudomona spp*, teniendo una alta prevalencia en esta casa de salud. Además durante este año se presentó una alta tasa de resistencia a la mayoría de antibióticos empleados para estos casos. La aparición y diseminación de resistencias entre otros factores, motiva a que el tratamiento de las infecciones del tracto urinario constituya en algunos casos un importante problema terapéutico, afectando consecuentemente a la institución la cual tiene que invertir más recursos humanos y financieros para tratar este problema de salud.

1.2.2.- Análisis crítico.

Una de las causas más comunes para que exista resistencia bacteriana en infección de vías urinarias (IVU) es la automedicación, el paciente se administra antibióticos sin prescripción médica y sin realizar los respectivos exámenes como el urocultivo y antibiograma, para saber cuál es el agente causal de dicha infección y con qué medicamentos se puede tratar. En muchos de los casos agravando su sintomatología teniendo que ser hospitalizado y sometido a una larga y costosa terapia afectando el estado emocional y económico del paciente.

En nuestro país las IVU son a menudo recurrentes sea por diferentes factores como: embarazo, diabetes, menopausia, relaciones sexuales, cálculos renales, métodos anticonceptivos, anomalías del aparato urinario, etc. Todo esto influye para que haya una resistencia bacteriana de *Escherichia coli*, *Proteus spp*, *Enterobacter spp*, que son los principales patógenos urinarios en nuestro medio, teniendo que con cada nueva infección prescribir fármacos más potentes y distintos a los administrados anteriormente.

El incumplimiento de la dosis y el tiempo de administración de un determinado fármaco es una de las principales causas para que haya resistencia bacteriana a los fármacos de primera elección en el tratamiento de IVU, por lo tanto en una nueva infección al paciente se le administraran fármacos de mayor espectro, de los cuales un gran porcentaje tienen efectos adversos severos para nuestro organismo y son mucho más catastróficos.

Esta investigación tiene el objetivo de determinar la resistencia bacteriana a fluoroquinolonas en pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias atendidos en el Hospital IESS Ambato, con la finalidad de servir de guía al médico tratante para que recete un antibacteriano eficaz y así reducir el porcentaje de resistencia bacteriana vigente en la actualidad en nuestro país.

1.2.3.- Prognosis.

Siendo las infecciones de vías urinarias uno de los principales problemas que afecta a todos los estratos sociales en nuestro medio y contar con poca información acerca del porcentaje de pacientes con resistencia bacteriana a las fluoroquinolonas. El personal de salud de esta institución no tendrá una cifra exacta del porcentaje de los pacientes hospitalizados con resistencia bacteriana y cuál es el principal agente causal de las infecciones de vías urinarias, ni cuál es el medicamento más efectivo para tratar dicha infección.

1.2.4.- Delimitación.

- **Temporal:** Periodo año 2014.
- **Espacial:** Laboratorio de bacteriología del Hospital IESS Ambato
- **Declinación de contenidos:** Área de bacteriología.
- **Aspecto:** Resistencia bacteriana
- **Objeto de estudio:** Todos los pacientes de 18 a 80 años que estuvieron hospitalizados en el Hospital IESS Ambato con urocultivos positivos.

1.2.5.- Formulación del problema.

¿Cuál es la resistencia bacteriana a fluoroquinolonas en los pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias atendidos en el hospital IESS Ambato?

1.2.6.- Preguntas directrices.

¿Qué bacterias son las que con mayor frecuencia causan IVU en pacientes hospitalizados?

¿Cuáles son las fluoroquinolonas que se puede utilizar en pacientes hospitalizados?

¿Cómo se podría solucionar este problema de investigación?

1.3.- Justificación

El presente trabajo investigativo tiene el propósito de ayudar a las personas con IVU hospitalizados, que previamente han tenido sesiones de terapias con antibióticos a los que ya han desarrollado resistencia bacteriana, en especial a la familia de las fluoroquinolonas, las cuales son muy utilizadas en nuestro medio y por lo tanto colaborar con el médico tratante para que recete un tratamiento eficaz, mejorando así la economía y bienestar del paciente.

El aporte realizado es original ya que se va a estudiar a toda la familia de fluoroquinolonas, pues no se han realizado estudios de resistencia y sensibilidad bacteriana de IVU en esta Institución de salud. El número de muestras escogido para la investigación es el adecuado y es representativo para la población total que es atendida en este Hospital, pues alrededor de 380 pacientes son hospitalizados al año con este diagnóstico.

Es factible realizar el siguiente trabajo investigativo por contar con el apoyo de las principales autoridades del Hospital del IESS, en especial de la jefa del área del laboratorio clínico. También cuenta con el apoyo del personal que labora aquí, el cual está muy capacitado y dispuesto a ayudar ante cualquier duda que se presente durante el desarrollo de esta investigación. Los materiales y reactivos utilizados son accesibles en el mercado nacional, además el hospital tiene todos los equipos necesarios para la correcta realización de este trabajo de investigación.

Por lo mencionado anteriormente el presente trabajo investigativo presenta sugerencias para mejorar el uso de fluoroquinolonas en pacientes con IVU hospitalizados. De esta forma los pacientes obtendrán beneficios tanto económicos, como en su calidad de vida al tener una mejora rápida y reintegrarse en un menor tiempo a su vida diaria.

1.4.- Objetivos.

1.4.1.- Objetivo General.

Determinar la resistencia bacteriana a fluoroquinolonas en pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias atendidos en el Hospital IESS Ambato.

1.4.2.- Objetivos específicos.

- Identificar las principales bacterias causantes de IVU en pacientes hospitalizados.
- Establecer las fluoroquinolonas que son efectivas para el tratamiento de IVU en pacientes hospitalizados.
- Proponer una solución al problema de investigación.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1.- Antecedentes investigativos

Un estudio realizado en el año 2008, indica que en la última década el uso de fluoroquinolonas ha sido masivo, dado los excelentes resultados clínicos que aportaban, pero por el progresivo aumento de las resistencias aparecidas principalmente en *E. coli* hay que valorar su uso como tratamiento de primera línea, ya que si esta situación se generaliza llevaría al uso basado en la sensibilidad in vitro sobre todo en infecciones urinarias graves. Las nuevas fluoroquinolonas, si bien mejoran sus características farmacocinéticas y de tolerabilidad, no parecen incrementar en gran medida su actividad antimicrobiana, por las resistencias cruzadas con las fluoroquinolonas clásicas. Las estadísticas sobre la prevalencia de uropatógenos y sensibilidad solo son vigentes a corto plazo y a nivel local, es decir para la propia área sanitaria de donde proceden los datos. Es probable que el “uso racional de quinolonas” descienda los niveles de resistencia a cifras más aceptables (Queipo, Budía, & Mascaros, 2008).

En una investigación realizada por doctores reconocidos, establecieron que el grupo antimicrobiano que más ha visto afectada su actividad durante el período de estudio han sido las quinolonas. Al comienzo de su comercialización en 1986, Norfloxacin era activo frente al 100% de las cepas de los principales causantes de IVU, sufrió después una progresiva disminución de actividad (85% de sensibilidad en 1994) y en la actualidad en nuestro medio no supera el 66,6%. Este descenso espectacular de la sensibilidad de las quinolonas frente a uropatógenos puede atribuirse a su utilización masiva e incontrolada en la práctica clínica y veterinaria desde su introducción. Teniendo en cuenta que el porcentaje de resistencia global frente a las

fluoroquinolonas, tanto en el medio hospitalario como en la comunidad, no se deberían utilizar como antimicrobianos de primera elección en el tratamiento de la IVU (Junquera, Loza, & Baquero, 2005).

El estudio realizado en un Hospital Terciario. Indica que el antibacteriano usado desde animales en veterinaria para controlar sus infecciones son quinolonas, de manera que el consumo humano de carnes procedentes de estos animales determina la inoculación crónica de pequeñas dosis, lo cual es un factor determinante para la selección de cepas resistentes. En los animales la resistencia también es importante, constatando que en las aves el 32% de cepas de *E. coli* son resistentes a fluoroquinolonas, y el 9% en el ganado porcino, llegando a la conclusión de que también en animales se debería realizar el control de resistencia bacteriana a fluoroquinolonas para evitar consumir esas cepas resistentes (Queipi Zaragoza, 2007).

En una investigación realizada en nuestro país arrojo resultados sobre la resistencia a las nuevas fluoroquinolonas como gatifloxacino, levofloxacino y moxifloxacino manifestando que es infrecuente, aunque si se han descrito casos en los que hay resistencia. Se debe a la mutación en los genes *parC* y *gyrA* que codifican las enzimas involucradas en el enrollamiento del ADN, esto da lugar a una disminución en la sensibilidad a fluoroquinolonas. Cuando existen altos niveles de resistencia es una consecuencia de múltiples mutaciones en varios genes como *parC*, *parE*, *gyrA*, y *gyrB*. La resistencia puede también ser debida a eflujo, eliminando al medicamento fuera de la bacteria (Zurita Salinas, 2006).

2.2.- Fundamentación filosófica

El presente estudio tiene un punto de vista crítico y propositivo: Crítico porque la investigación se basa y palpa la realidad social que viven a diario los pacientes con infección de vías urinarias del Hospital IESS Ambato. Puesto que la resistencia bacteriana a ciertos antibióticos especialmente a fluoroquinolonas provoca efectos que limitan la calidad de vida de los pacientes hospitalizados. Propositivo porque esta investigación tiene un claro propósito de encontrar una alternativa de solución para

tratar la resistencia bacteriana a la familia de fluoroquinolonas, permitiendo al paciente poder tener una mejora rápida y favorable de la infección, también tratar de evitar que el paciente contenga una nueva reinfección.

2.2.1.- Fundamentación epistemológica

Dado los conocimientos científicos obtenidos durante los años de estudio y la evolución diaria de los trabajos investigativos, podemos profundizar y aplicar conocimientos de las variables en estudio, tanto de infecciones de vías urinarias como de la resistencia bacteriana a fluoroquinolonas, revelando como esta enfermedad afecta a un grupo determinado de personas, siendo el laboratorio clínico fundamental para el diagnóstico y confirmación de esta patología, por lo que es necesario contar con todos los conocimientos relacionados a esta investigación, tanto en la parte teórica como en la práctica para poder enfrentar con fundamentos científicos ante cualquier eventualidad.

2.2.2.- Fundamentación axiológica

Sea cual sea el resultado obtenido durante nuestra investigación, nosotros como profesionales de la salud tenemos la obligación moral de la confiabilidad de los resultados del paciente, fomentando el respeto, la honestidad, la confianza y la ética con que el profesional de la salud sabe realizar su trabajo a diario.

2.3.- Fundamentación legal.

CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR

LEY ORGANICA DE SALUD

CAPITULO I

Del derecho a la salud y su protección

Art. 1.- La presente Ley tiene como finalidad regular las acciones que permitan efectivizar el derecho universal a la salud consagrado en la Constitución Política de la República y la ley. Se rige por los principios de equidad, integralidad, solidaridad,

universalidad, irrenunciabilidad, indivisibilidad, participación, pluralidad, calidad y eficiencia; con enfoque de derechos, intercultural, de género, generacional y bioético.

Art. 3.- La salud es el completo estado de bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. Es un derecho humano inalienable, indivisible, irrenunciable e intransigible, cuya protección y garantía es responsabilidad primordial del Estado y el resultado de un proceso colectivo de interacción donde estado, sociedad, familia e individuos convergen para la construcción de ambientes, entornos y estilos de vida saludables.

De las acciones de salud

Art. 12.- La comunicación social en salud estará orientada a desarrollar en la población hábitos y estilos de vida saludables, desestimular conductas nocivas, fomentar la igualdad entre los géneros, desarrollar conciencia sobre la importancia del autocuidado y la participación ciudadana en salud (Constitucional, 2008).

NORMAS DEL BUEN VIVIR, SECCIÓN SEGUNDA: SALUD

Art. 358.- El sistema nacional de salud tendrá por finalidad el desarrollo, protección y recuperación de las capacidades y potencialidades para una vida saludable e integral, tanto individual como colectiva y reconocerá la diversidad social y cultural. El sistema se guiará por los principios generales del sistema nacional de inclusión y equidad social, y por los de bioética, suficiencia e interculturalidad, con enfoque de género y generacional.

Art. 362.- La atención de salud como servicio público se prestará a través de las entidades estatales, privadas, autónomas, comunitarias y aquellas que ejerzan las medicinas ancestrales alternativas y complementarias. Los servicios de salud serán seguros, de calidad y calidez y garantizarán el consentimiento informado, el acceso a la información y la confidencialidad de la información de los pacientes (Ecuador, 2008).

2.4.- Categorías fundamentales

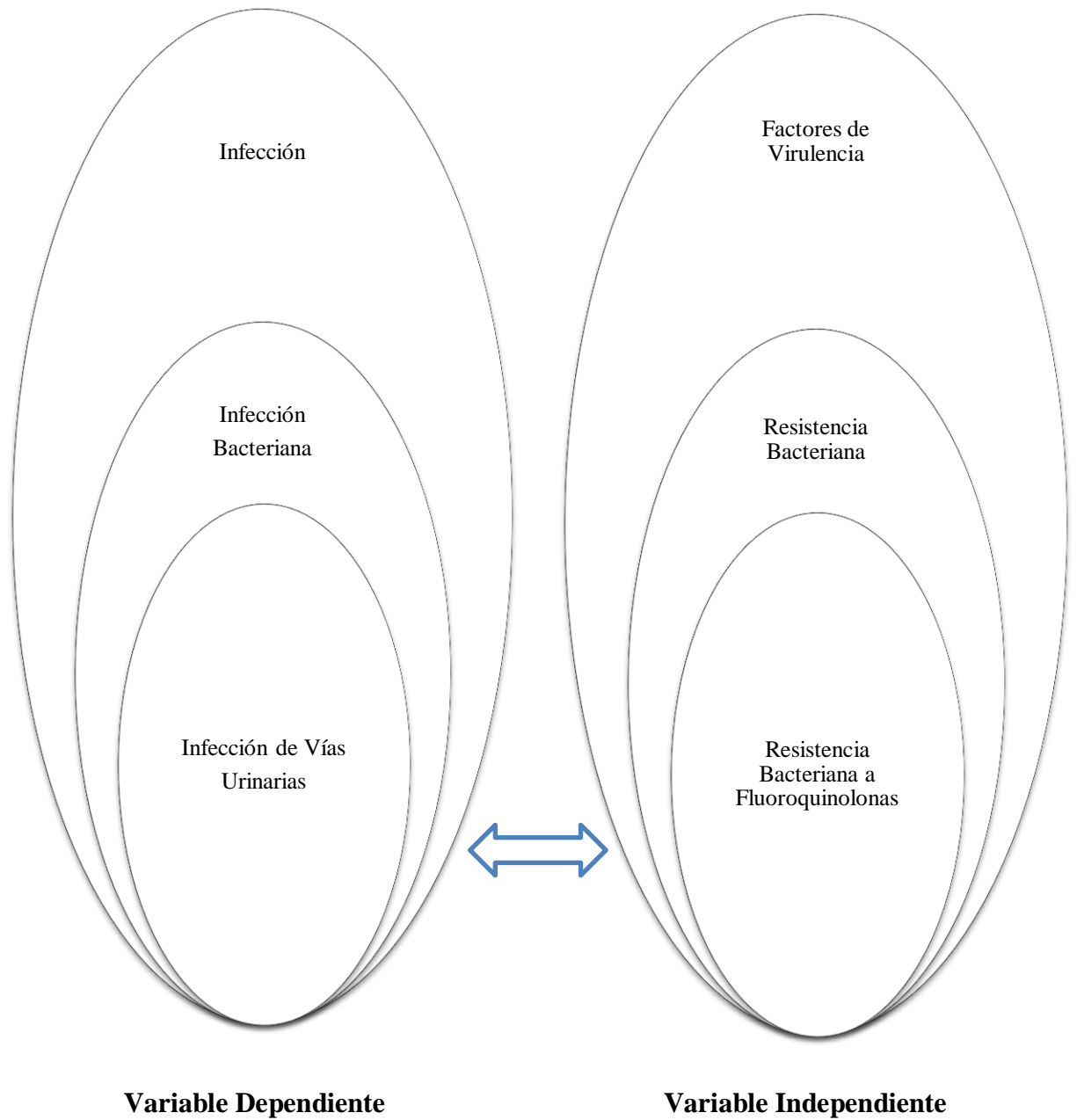


Grafico N°1.- Categorías fundamentales

Fuente: El investigador

2.4.- Fundamentación teórica.

2.4.1.- Infección

Es un término clínico que indica la contaminación, con respuesta inmunológica y daño estructural de un hospedero, causada por un microorganismo patógeno, es decir, que existe invasión con lesión tisular por esos mismos gérmenes (hongos, bacterias, protozoos, virus), sus productos (toxinas) o ambos a la vez. Esta infección puede ser local limitada a una zona específica o sistémica cuando se disemina a otros órganos (Cambell & Walsh, 2008).

Para que un agente etiológico llegue a producir una infección, deben producirse una secuencia definida de eventos.

- Debe haber un reservorio como fuente de patógenos.
- El patógeno debe ser transmitido al huésped susceptible.
- Se debe producir un proceso de invasión en el que el microorganismo ingresa en el huésped y se multiplica.
- El microorganismo lesiona al huésped dependiendo de sus mecanismos de patogenicidad.

Tipos de infecciones:

Infecciones activa: Es el efecto de una lucha en la cual el organismo infectante trata de utilizar los recursos del huésped para multiplicarse, a costa del mismo. El estado de la infección es de manera frecuente, simplemente cuestión de las circunstancias. Casi todo organismo en las condiciones adecuadas puede volverse patógeno y casi ningún organismo, si está presente en pequeñas cantidades y en áreas bien protegidas por el sistema inmunitario del huésped puede llevar a cabo una infección comprometedora.

Infecciones cruzada: Es la transmisión de agentes infecciosos entre los pacientes y el personal en un entorno clínico. La transmisión puede ser el resultado del contacto directo, persona a persona o indirecto mediante objetos contaminados.

Infecciones durmientes: En las que se puede aislar el microorganismo del paciente. Usualmente se usa el término “portador” para designar a aquellas personas que continúan diseminado el microorganismo después de haberse recuperado de la enfermedad.

Infecciones latentes: en las que no se puede aislar el microorganismo y sólo pueden ser reconocidos por métodos indirectos o cuando aparecen los síntomas de la enfermedad.

La probabilidad que la infección por un patógeno dé origen a una enfermedad va a depender de:

a. La virulencia: Mientras mayor sea la virulencia mayor será la probabilidad de éste para causar enfermedad.

b. El número de gérmenes patógenos que infecten el huésped.

c. La resistencia del huésped: Mientras mayor sea la resistencia del huésped, menor será la probabilidad de éste de sufrir enfermedad, como consecuencia de la infección por el germen patógeno.

Infecciones nosocomiales

Son aquellas infecciones adquiridas en las instituciones de salud (clínicas, hospitales, dispensarios, etc). Generalmente no se presentan en personas sanas, sino que son causadas por microorganismos oportunistas que sólo resultan patógenos para los pacientes cuyas defensas han sido debilitadas por una enfermedad o por un tratamiento. En algunos casos estas infecciones son producidas por cepas resistentes a algunos agentes antimicrobianos presentes en las instituciones de salud. En los últimos años estas infecciones han ido en aumento, convirtiéndose en un grave problema de salud pública. Las infecciones nosocomiales son el resultado de varios factores, entre ellos tenemos:

- a) Aglomeración de pacientes
- b) Deficiencias del personal
- c) Uso inadecuado e indiscriminado de antibióticos
- d) Procesos quirúrgicos complicados

- e) Pacientes debilitados o inmunosuprimidos
- f) Uso de equipos o dispositivos medios contaminados

El control de las infecciones nosocomiales puede hacerse a través del uso de técnicas que reduzcan la transmisión de microorganismos patógenos (asepsia médica), y prácticas de esterilización de áreas y objetos involucrados en procedimientos quirúrgicos (asepsia quirúrgica), (Delet & Del rio, 1998).

2.4.2.- Infección bacteriana

Es cuando en el interior del cuerpo se reproducen bacterias de alguna variedad nociva. Las bacterias están en todas partes: en el suelo, el agua, el aire y en cada persona y animal. Estos microorganismos constituyen una de las formas de vida más numerosas de la Tierra. La mayoría de las bacterias son inofensivas, muchas son útiles y algunas incluso esenciales para la vida. Pero al igual que los virus, las bacterias pueden ser causa de muchas enfermedades. Hay infecciones bacterianas propias de la infancia, como la faringitis estreptocócica o las infecciones de los oídos. Otras dan origen a enfermedades graves como la tuberculosis, la peste bubónica, la sífilis o el cólera (Delet & Del rio, 1998).

Una vez que el microorganismo se desarrolla y sobrepasa las defensas del huésped, la enfermedad se desarrolla siguiendo una secuencia que tiende a ser similar independientemente que la enfermedad sea aguda o crónica. Así que el curso de una infección se puede dividir en varios períodos:

Período de incubación

Es el tiempo que transcurre desde la infección inicial y la aparición de cualquier signo o síntoma. En algunas enfermedades el período de incubación es siempre el mismo, en otros es absolutamente variable.

Tabla 1: Periodo de incubación de bacterias patógenas

MICROORGANISMO	ENFERMEDAD	PERIODO DE INCUBACIÓN

<i>Vibrio cholerae</i>	Cólera	1-3 días
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Neumonía nemocócica	Variable
<i>Bordetella pertussis</i>	Tosferina	12-20 días

Fuente: Libro Diagnostico Microbiológico

La duración del período de incubación de una determinada enfermedad depende del agente patógeno involucrado, de su virulencia, del tamaño del inóculo, de la distancia entre el sitio de entrada y el foco de infección y la resistencia del huésped.

Período prodrómico

Es un tiempo relativamente corto que sigue al período de incubación en algunas enfermedades. Este período se caracteriza por los síntomas iniciales y moderados de la enfermedad, tales como dolor y malestar general.

Período de la enfermedad

Esta etapa puede ser subclínica o presentarse los signos y síntomas evidentes de la enfermedad. Generalmente la respuesta inmune del paciente, los mecanismos de defensa y el tratamiento actúan sobre el patógeno y el período de la enfermedad termina o puede hacerse latente. En esta etapa las personas sirven como reservorio de la enfermedad y la enfermedad se transmite fácilmente.

Período de declinación

Este período puede durar desde menos de 24 horas hasta varios días los signos y síntomas cesan. En esta etapa el paciente es vulnerable a una infección secundaria (Murray, Rosenthal, Kobayashi, & Pfaller, 2004).

2.4.3.- Infección de vías urinarias

Es la inflamación de las estructuras del aparato urinario, ocasionada por un agente infeccioso (Acosta , 2005).

Etiología

Los gérmenes que infectan el tracto urinario pueden ser de distintos tipos, generalmente hay predominio de los gramnegativos. En el 80% a 90% de los casos se individualiza *Escherichia coli*, *Proteus spp.* También se pueden encontrar gérmenes grampositivos, en particular *Staphylococcus aureus*. Son menos frecuentes las infecciones ocasionadas por *Chlamydia trachomatis*. En el principio el germen originalmente infectante puede desaparecer, para dejar su lugar a otro que a su vez, puede pertenecer a una especie similar a la del primitivo o ambos pueden estar por lo menos en apariencia, totalmente desvinculados entre sí. Esto puede ocurrir en el transcurso y como consecuencia de un tratamiento antibiótico o más excepcionalmente en forma espontánea. También puede existir una asociación de gérmenes es decir, que la infección puede producirse como consecuencia de la acción simultánea de más de uno de ellos (Delet & Del rio, 1998).

Las infecciones de las vías urinario (IVU) son frecuentes afectando a hombres y mujeres de todas las edades y sus presentaciones y secuelas son muy variables. Esta enfermedad es causa común de morbilidad y se puede asociar con una tasa de mortalidad significativa. Si bien en condiciones normales las vías urinarias están libres de bacterias, las bacterias que ascienden desde el reservorio rectal pueden ocasionar IVU. Cuando la virulencia bacteriana aumenta o los mecanismos de defensa del huésped disminuyen, se puede producir inoculación bacteriana, colonización e infección de las vías urinarias (Cambell & Walsh, 2008).

Incidencia y prevalencia

Las IVU causan más de 7 millones de consultas médicas y requiere o complica más de 1 millón de consultas en el consultorio y 1 millón de consultas al departamento de emergencias lo que determina 100.000 internaciones por año, solo en los Estados Unidos. La prevalencia global de bacteriuria en las mujeres es de 3.5% y esta suele aumentar con la edad en forma lineal, en las evaluaciones sistemáticas para detectar bacteriuria se determinó que alrededor del 1% de los niños en edad escolar (entre 5-14 años) tenían bacteriuria y que esta cifra aumenta hasta alrededor del 4% en la

adulthood temprana y luego entre 1 y 2% adicional por década, casi el 30% de las mujeres habrá desarrollado una infección urinaria sintomática que requiere tratamiento antibiótico hacia los 24 años y casi la mitad de las mujeres experimenta una infección urinaria en algún momento de su vida. La prevalencia de bacteriuria en mujeres jóvenes es 30 veces mayor que en los hombres, sin embargo, a medida que aumenta la edad la relación entre mujeres y hombres con bacteriuria disminuye de manera progresiva. Por lo menos el 20% de las mujeres y el 10% de los hombres mayores de 65 años poseen bacteriuria (Ingraham & Ingraham, 1998).

La incidencia de bacteriuria también aumenta con la internación o el ingreso de un individuo en una institución de salud y con la presencia de enfermedades concurrentes. En un estudio de mujeres y hombres mayores de 68 años de edad observaron que el 24% de los residentes de instituciones con alteraciones funcionales tenían bacteriuria en comparación de los 12% de los individuos sanos que vivían en sus hogares. Las IVU son responsables de alrededor de 38% de las 2 millones de infecciones intrahospitalarias que se producen por año, más del 80% de las infecciones urinarias intrahospitalarias son secundarias a la presencia de una sonda urinaria permanente. La incidencia de infección urinaria también aumenta durante el embarazo y en los pacientes con lesión de médula espinal, diabetes, esclerosis múltiple e infección por (HIV) O (SIDA). Se sabe poco acerca de la evolución natural de la bacteriuria no tratada en las mujeres porque la mayoría recibe tratamiento cuando se diagnostica, pero se desarrollaron unos pocos estudios en los que se comparó el tratamiento con antibióticos con placebo. Estos estudios mostraron que en el 57 al 80% de las mujeres con bacteriuria no tratadas o tratadas con placebo la infección desaparecía en forma espontánea, se observó también que 8 de cada 53 mujeres restantes se curaron sin tratamiento luego de un mes, que en 43 de los 45 se produjo una desaparición espontánea de la bacteriuria luego de 5 meses y que solo 2 mujeres presentaron bacteriuria persistente (Ingraham & Ingraham, 1998).

Clasificación:

Según su gravedad y la presencia de sintomatología aguda, se diferencian tres entidades clínicas:

- IVU no complicadas: Uretritis y Cistitis
- IVU complicadas: Pielonefritis

Las IVU no complicadas se aplica a la infección que afecta a un paciente sano con vías urinarias normales desde el punto de vista estructural y funcional. La mayoría de estos pacientes son mujeres con cistitis bacteriana que se produce por primera vez o es recurrente y los patógenos responsables, suelen ser susceptibles y se pueden erradicar con antibióticos poco costosos por vía oral durante un periodo breve (Delet & Del rio, 1998).

Uretritis.- Es la sensación de ardor y dolor durante la micción, asociada frecuentemente a la eliminación de secreciones anormales por la uretra, principalmente de característica mucopurulenta, de comienzo intermitente y predominantemente de origen infeccioso, en las mujeres en edad reproductiva está asociada a un 3 al 10 % de los casos de disuria.

Cistitis.-La cistitis bacteriana aguda es una infección de la vejiga causada principalmente por gérmenes gramnegativos, es un síndrome clínico compuesto por disuria, polaquiuria, tenesmo vesical y en ocasiones dolor supra púbico, aunque estos síntomas suelen indicar cistitis bacteriana también se puede asociar con infección de la uretra o la vejiga. En cambio los pacientes pueden permanecer asintomáticos mientras desarrollan una infección en la vejiga (Veléz, Rojas, Borrero, & Restrepo, 2003).

Una infección complicada se asocia con factores que aumentan la probabilidad de ingreso de las bacterias y reducen la eficacia del tratamiento, las vías urinarias son anormales desde el punto de vista funcional o estructural, el huésped está

comprometido, las bacterias poseen mayor virulencia o resistencia contra los antibióticos o se presenta una combinación de estas variables (Andreu, 2005).

Pielonefritis aguda.- Es un síndrome clínico compuesto por escalofríos, fiebre y dolor lumbar asociado con bacteriuria y piuria esta combinación es bastante específica para diagnosticar una infección bacteriana del riñón. Es posible que no se detecten componentes morfológicos o funcionales a través de los métodos clínicos habituales y pueden surgir dificultades para diagnosticar la enfermedad en pacientes con lesión de la medula espinal y en persona mayores incapaces de localizar el sitio donde se originan sus molestias (Claudia , y otros, 2009).

Pielonefritis crónica.- Describe un riñón cicatrizal con reducción de su tamaño debido a evidencias morfológicas, radiológicas o funcionales de enfermedad renal que puede ser infeccioso, pero que muchas veces no se asocia con IVU. La infección bacteriana del riñón puede ocasionar una cicatriz gruesa localizado en la corteza renal que cubre un cáliz y casi siempre se asocia con cierto grado de distorsión calicial. Se puede detectar en las radiografías o en el examen macroscópico del riñón. Con mayor frecuencia la fibrosis renal secundaria a una infección puede generar una pielonefritis atrófica o un adelgazamiento generalizado de la corteza renal (C, y otros, 1992).

Factores para una infección urinaria complicada:

Embarazo

Vejez

Diabetes

Inmunocompromiso

Infección urinaria durante la infancia

Administración reciente de antibióticos

Catéter urinario permanente

Instrumentación de las vías urinarias

Infección intrahospitalaria

Síntomas de más de 7 días de evolución (Uribe Arcila & Flóres Silva, 2006).

Patogenia

La infección exitosa de las vías urinarias depende en parte de los factores de virulencia de las bacterias, el tamaño del inoculo y la presencia de mecanismos de defensa del huésped inadecuados, estos factores también cumplen una función en la determinación del nivel definitivo de colonización y la generación de lesión de las vías urinarias. Los gérmenes que pueden provenir de focos sépticos o de zonas donde normalmente habitan como saprofitos, alcanzando el tracto urinario (Andreu, 2005).

Vías de infección:**Vía ascendente**

Una de las vías más importante y común por donde la mayoría de las bacterias ingresa en las vías urinarias desde el reservorio intestinal es por vía ascendente a través de la uretra y hacia la vejiga. La adhesión de los microorganismos patógenos a la mucosa del introito u el urotelio desempeña un papel significativo en las infecciones ascendentes, esta vía se favorece en los individuos con contaminación significativa del periné con heces, en las mujeres que utilizan agentes espermicidas y en pacientes que se someten a cateterismo intermitente o permanente. Si bien a menudo la cistitis se limita a la vejiga, alrededor del 50% de las infecciones se puede extender hacia las vías urinarias superiores. Las evidencias clínicas y experimentales sugieren que la mayoría de los episodios de pielonefritis se debe al ascenso retrogrado de bacterias desde la vejiga a través del uréter, la pelvis renal y el parénquima renal. Aunque es probable que el reflujo de orina no sea una causa necesaria para que se desarrollen infecciones ascendentes, el edema asociado con la cistitis puede causar modificaciones suficientes en la unión uretrovesical para permitir el reflujo. Una vez que las bacterias ingresan en el uréter, pueden ascender hasta el riñón sin ayuda. Sin embargo este ascenso aumentara en gran medida en caso de que se desarrolle algún otro proceso que interfiera con la función peristáltica ureteral normal. Las bacterias gramnegativas y sus endotoxinas así como el embarazo y la obstrucción ureteral, ejercen una acción antiperistáltica significativa. Las bacterias que alcanzan la pelvis renal pueden ingresar en el parénquima a través de los tubos colectores en las puntas

de las papilas y luego ascender a través de los túbulos. Este proceso se acelera y exagera cuando aumenta la presión intrapelvica debido a obstrucción ureteral o a reflujo vesicoureteral, en particular cuando se asocia con reflujo intrarrenal (Delet & Del rio, 1998).

Vía hemática

En ocasiones el riñón se infecta en forma secundaria representando una pequeña proporción de causas de pielonefritis en el ser humano. Los riñones patológicos, en especial cuando existe obstrucción ureteral son fácilmente colonizados por *E. coli* por vía hematógena. Cuando se produce una infección urinaria por gramnegativos, en estos casos, está siempre se ve precedida por una septicemia, observándose con mayor frecuencia en el recién nacido. Los virus también pueden llegar al aparato urinario por vía sanguínea, con muy poca frecuencia, como el sarampión, las paperas, la rubéola o el Cytomegalovirus, pudiendo producir infecciones del aparato urinario (Lara Tellez, Flores Covarrubias, Avila Soto, & Gutierrez Ahuactzin, 1999).

Vía linfática

La transmisión directa de las bacterias desde los órganos adyacentes por vía linfática se puede producir en circunstancias inusuales, hay escasas evidencias que respalden que las vías linfáticas desempeñan un papel significativo en la gran mayoría de las infecciones urinarias (Cambell & Walsh, 2008).

Microorganismos patógenos urinarios

La mayoría de las infecciones urinarias es producida por anaerobios facultativos que en general proceden de la flora intestinal, los microorganismos patógenos como: *Staphylococcus epidermidis* y *Candida albicans* se originan en la flora de la vagina o la piel del periné. *Escherichia coli* es por mucho la causa más común de infección urinaria, otros enterobacterias gramnegativos como *Proteus* y *Klepsiella*, los gérmenes Grampositivos *E. faecalis* y *S.saprofhyticus*, explican el resto de la mayoría de las infecciones adquiridas en la comunidad, las infecciones intrahospitalarias son producidas por: *E.coli*, *Klepsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomona*

aeruginosa, *Providencia*, *E.faecalis* y *S.epidermidis*. Otros microorganismos menos frecuentes como *Gardnerella vaginalis*, especies de *Micoplasma* y *Ureaplasma*, también *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias no tuberculosas (Sader, 2002).

Defensas naturales de las vías urinarias

Región periuretral y uretral

La flora normal del introito vaginal, el área periuretral u la uretra suele contener microorganismos como *Lactobacilos*, *Staphylococcus* coagulasa negativos, corinobacterias y *Streptococos*, que constituyen una barrera contra la colonización por patógenos urinarios. Los cambios en el ambiente vaginal relacionados con los estrógenos, la IgA cervical y el pH vaginal bajo, pueden alterar la capacidad de colonización de estas bacterias. Sin embargo, con mayor frecuencia los cambios agudos en la colonización se asocian con el uso de antibióticos y agentes espermicidas que modifican la flora normal y aumenta la receptividad del epitelio hacia los uropatógenos. La proximidad del meato uretral con respecto a las áreas vulvar y perianal sugiere que la contaminación se produce con frecuencia. No se sabe demasiado acerca de los mecanismos de defensa natural uretral diferentes del reflujo de orina. Aunque la colonización de las regiones periuretral y uretral es un requisito de la mayoría de las infecciones, es evidente que la capacidad del microorganismo para superar los mecanismos de defensa normales de la orina y la vejiga es fundamental (Spicer, 2009).

Orina

En general los microorganismos con requerimientos especiales de cultivo que colonizan la uretra en condiciones normales no se suelen multiplicar en la orina y rara vez ocasionan infección urinaria. En cambio la orina suele permitir el crecimiento de bacterias sin requerimientos especiales para el cultivo, la orina de los individuos normales puede tener propiedades inhibitoras en especial cuando el inóculo es pequeño. Los factores más inhibitorios son la osmolalidad, la concentración de urea,

la concentración de ácidos orgánicos y el pH. La proliferación bacteriana se inhibe cuando la orina está muy diluida o la osmolalidad es muy alta en asociación con pH bajo. Gran parte de la actividad antimicrobiana de la orina se relaciona con su contenido elevado de urea y ácidos orgánicos, la presencia de glucosa en la orina puede facilitar las infecciones, esto es compatible con la mayor frecuencia y gravedad de la infección en pacientes con diabetes.

La orina de mujeres embarazadas presenta un pH más propicio para la proliferación de *E.coli* durante todo el embarazo. La proteína de Tamm-Horsfall, una proteína monosilada procedente del riñón que se encuentra en condiciones muy elevadas en la orina puede desempeñar un papel muy defensivo al saturar todos los sitios fijadores de manosa lo que puede bloquear la unión bacteriana a los receptores en el uroepitelio (Andreu, 2005).

Vejiga

Es probable que las bacterias puedan acceder a la vejiga con bastante frecuencia, la persistencia y la multiplicación de pequeños inóculos y la infección del huésped dependen en parte de la capacidad de vaciado de la vejiga.

Respuesta inmunitaria

El reconocimiento del microorganismo patógeno por el huésped depende de una serie de receptores de patrones moleculares asociados con el microorganismo, los cuales interpretan la conexión entre el reconocimiento de los microorganismos invasores y el desarrollo de la respuesta inmunitaria innata. Activando vías de señalización que desencadenan respuestas inflamatorias capaces de destruir a los agentes patógenos como polisacáridos y peptidoglucanos. La respuesta inmune innata desencadena por una infección en la vejiga o los riñones está representada sobre todo por inflamación local.

La respuesta inmunitaria innata se desarrolla con mayor rapidez que la respuesta adaptativa y compromete varios de células, como leucocitos polimorfonucleares, neutrófilos, macrófagos, eosinófilos, células natural killer, mastocitos y células

dendríticas. Además, el aumento de la transcripción del óxido nítrico sintasa inducible en los leucocitos polimorfonucleares genera concentraciones elevadas de óxido nítrico y productos relacionados de la degradación que también tienen efectos tóxicos sobre las bacterias. La respuesta innata contribuye a establecer la inmunidad adaptativa a través de interacciones entre macrófagos, células dendríticas y células natural killer con linfocitos T y B. La inmunidad adaptativa requiere el reconocimiento específico de los microorganismos patógenos por los linfocitos T y B y la producción de anticuerpos de alta afinidad, en un proceso que se desarrolla entre 7 y 10 días después de la infección (Uribe Arcila & Flóres Silva, 2006).

Alteraciones de los mecanismos de defensa del huésped

Obstrucción

La obstrucción del flujo de orina en todos los niveles anatómicos es un factor fundamental en el aumento de la susceptibilidad del huésped al desarrollo de infección urinaria. La obstrucción inhibe el flujo normal de orina y la estasis resultante compromete los mecanismos de defensa de la vejiga y los riñones. La estasis también contribuye a la proliferación de bacterias en la orina y su capacidad de adherirse a las células uroteliales. Los episodios leves de cistitis o pielonefritis pueden poner en peligro la vida en presencia de una obstrucción del flujo urinario. Aunque la obstrucción puede aumentar sin lugar a dudas la gravedad de la infección, puede no ser un factor predisponente.

Reflujo vesicoureteral

En estudios realizados, señalan que hay asociación entre el reflujo vesicoureteral, la infección urinaria y la elongación y la producción de cicatrices en el riñón. Los niños con reflujo macroscópico e infección urinaria suelen desarrollar lesión renal progresiva que se manifiesta a través de cicatrices renales, proteinuria e insuficiencia renal. Los niños con menor grado de reflujo, mejoran o recuperan por completo en forma espontánea o después del tratamiento de la infección urinaria. En los adultos la

presencia de reflujo no parece reducir la función renal salvo que se desarrolle estasis e infección urinaria concurrente.

Diabetes mellitus

En la mujeres con diabetes mellitus se observa una incidencia más elevado de infección urinaria clínica asintomática y sintomática, pero no se evidencia la misma situación en los hombres diabético. Algunos estudios pueden generar confusión dado que es difícil distinguir los cambios en el parénquima renal provocados por la pielonefritis de los modificaciones inflamatorios intersticiales de la nefropatía diabética. La diabetes predispone al paciente a experimentar infecciones más graves, aumentado la respuesta inmunitaria comprometiendo el parénquima renal y un incremento potencial de la morbilidad.

Embarazo

La prevalencia de bacteriuria en mujeres embarazadas varía desde 4 hasta 7% y la incidencia de pielonefritis clínica aguda oscila entre 25 y 35% en caso de no ser tratada. Es probable que esto se deba a la dilatación de los uréteres y la pelvis renal secundarias a las alteraciones hormonales relacionadas con el embarazo. La bacteriuria prolongada y la pielonefritis durante el embarazo parecen relacionarse con anomalías radiológicas significativas. Sin embargo, hay pocas evidencias que sugieren que la bacteriuria del embarazo o la pielonefritis aguda durante este período pueden causar estas anomalías radiológicas en los riñones.

Diagnóstico

El diagnóstico presuntivo de infección urinaria se basa en el análisis directo o indirecto de la orina y se confirma a través del urocultivo. La evaluación de la orina proporciona información clínica sobre el estado de las vías urinarias. Se puede obtener análisis de orina y urocultivos falsos negativos en presencia de infección urinaria, en particular en un momento temprano de la infección cuando la cantidad y de leucocitos es baja o estos elementos están diluidos debido al aumento de la ingestión de líquidos y su posterior eliminación. En ocasiones la orina puede estar

libre de bacterias y leucocitos a pesar de la colonización bacteriana y la inflamación del uroepitelio. Los análisis de la orina falsos positivos se debe a la contaminación con bacterias y leucocitos durante su recolección. La punción suprapubica de orina de la vejiga tiene menor probabilidad de producir contaminación de la muestra, en consecuencia permite una evaluación más precisa del estado de la orina en la vejiga (López Fernández, 1998).

Análisis de la orina

En los pacientes con síntomas urinarios se debe llevar a cabo un análisis microscópico de la orina en busca de bacteriuria, piuria y hematuria. En general se analiza el sedimento de entre 5 y 10 ml de orina obtenido por centrifugación durante 5 minutos a 2.000 rpm. En más del 90% de las infecciones se detecta bacteriuria microscópica con recuento de 10^5 unidades formadoras de colonias por mililitro de orina o más. Sin embargo no suelen detectar bacterias en los microscopios cuando las infecciones presentan recuentos más bajas. La validación de la muestra del flujo medio de orina se puede cuestionar si se detecta numerosas células epiteliales pavimentosas, que indica contaminante del prepucio, la vagina o la uretra (Alvarez Benito, Boquet Jiménez, & Fez Camino, 1995).

La piuria y la hematuria son buenos indicadores de una respuesta inflamatoria, aunque el número de leucocitos por campo de gran aumento es útil, es importante recordar que hay otros factores que pueden influir sobre el número de células observadas como el estado de hidratación, la intensidad de la reacción tisular, el método de la recolección de la orina, el volumen, la velocidad y el tiempo de centrifugación y el volumen en que se vuelve a suspender el sedimento. La piuria significativa se evidencia en forma simple, el hallazgo de 1 o 2 leucocitos por campo de gran aumento representa alrededor de 10 leucocitos/mm³, la presencia de más de 2 leucocitos por campo se correlaciona con bacteriuria. La ausencia de piuria debe cuestionar el diagnóstico de infección urinaria hasta disponer de los resultados del urocultivo, en cambio muchas enfermedades de las vías urinarias producen piuria

significativa sin bacteriuria, casi todas las lesiones de las vías urinarias desde la uretritis hasta la glomerulonefritis y la cistitis intersticial pueden ocasionar la presencia de grandes cantidades de leucocitos polimorfonucleares frescos. Se detecta hematuria microscópica en el 40 al 60% de los casos de cistitis (Alvarez Benito, Boquet Jiménez, & Fez Camino, 1995).

Se diseñaron pruebas bioquímicas y enzimáticas para detectar bacteriuria y piuria la prueba de Griess detecta la presencia de nitritos que se acumula en condiciones normales en la orina, también se desarrollaron pruebas que detectan piuria a través de la determinación de la actividad de la esterasa leucocitaria teniendo una sensibilidad de 71% y una especificidad del 83% sin embargo varios estudios determinaron que hay una variabilidad significativa en la especificidad y sensibilidad dependiendo de los tipos de pacientes y las infecciones elegidas para evaluar la prueba (Lara Tellez, Flores Covarrubias, Avila Soto, & Gutierrez Ahuactzin, 1999).

Urocultivo

Excepto para unos pocos gérmenes que se pueden encontrar en la parte baja de la uretra, el tracto urinario está libre de microorganismos, su presencia abundante en la orina indicara infección en estos casos, el número de microorganismos supera los 100.000/ml mientras que en una orina contaminada, no llega a los 10.000/ml estas cifras establecidas por Kass en 1956, se adaptan a la realidad del proceso en la mayoría de las ocasiones, siendo una excepción el caso de piuria sin bacteriuria, que orientara a los investigadores hacia una posible tuberculosis renal. No se debe proceder al urocultivo si el paciente esta con tratamiento de antibióticos (Lara Tellez, Flores Covarrubias, Avila Soto, & Gutierrez Ahuactzin, 1999).

El urocultivo se debe hacerse de forma cuantitativa y cualitativa.

El urocultivo cuantitativo este método consiste en el cultivo de una o varias diluciones de orina, sembradas por diseminación en masa o en superficie. Incubándolos a 37°C durante 24 horas, después de lo cual se cuenta el número de

colonias y se multiplica por el inverso de la dilución (x500). Esta cifra indica el número de gérmenes viables por mililitro de orina.

Urocultivo cualitativo se utilizan sistemáticamente dos medios de cultivo, el agar MacConkey, o el agar Eosina-Azul de Metileno aunque ambos son específicos para *enterobacteriaceae*, el ultimo permite el crecimiento discreto de *enterococos*, si la infección urinaria está producida por un microorganismo que por exigencias nutritivas no crezca o lo haga mal en estos dos medios de cultivo, para su determinación se partirá de las colonias crecidas en los medios de cultivo usados en el estudio cuantitativo (Alvarez Benito, Boquet Jiménez, & Fez Camino, 1995).

Tratamiento

El tratamiento antibiótico de las infecciones urinarias debe eliminar las bacterias que proliferan en las vías urinarias, esto se puede lograr en pocas horas si se utiliza el antibiótico apropiado, la eficacia del tratamiento antibiótico depende sobre todo de las concentraciones urinarias y del tiempo que permanece este nivel por encima de la concentración inhibitoria mínima del microorganismo infeccioso. Por ende, la resolución de la infección se asocia con intensidad con la susceptibilidad de las bacterias a la concentración del antibiótico alcanzada en la orina, se logran concentraciones urinarias inhibitorias después de la administración de todos los antibióticos empleados de forma habitual por vía oral excepto los macrolidos, o la diferencia entre las concentraciones séricas y las urinarias es práctica, porque la evaluación habitual de la susceptibilidad antibiótica con concentraciones solo logradas en el suero determina que el médico no utilice fármacos que son efectivos en las vías urinarias (Murray, Rosenthal, Kobayashi, & Pfaller, 2004).

La concentración sanguínea del antibiótico no es importante en el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas, las concentraciones sanguíneas no son fundamentales en los pacientes con bacteremia e infecciones urinarias febriles compatibles con compromisos parenquimatoso del riñón y la próstata. En los pacientes con insuficiencia renal son necesarios modificaciones en la dosis de los fármacos que se eliminan sobre todo por vía renal y no se pueden excretar por otro mecanismo, por lo que los riñones pueden no ser capaces de concentrar un antibiótico

en la orina, por ende pueden surgir dificultades para erradicar las bacterias. La obstrucción urinaria también puede reducir la concentración urinaria de los antibióticos (Veléz, Rojas, Borrero, & Restrepo, 2003). Los antibióticos más usados en IVU son los siguientes:

Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMX).- El TMP aislado es tan efectivo para infecciones no complicadas no obstante el agregado de SMX contribuye a aumentar la eficacia del tratamiento de las vías urinarias superiores, el TMP-SMX son fármacos económicos y causan efectos adversos mínimos en la flora intestinal, la desventaja son sus efectos adversos que se relacionan con exantemas y malestar gastrointestinal (Rang, Dale, Ritter, & Moore, 2004).

Nitrofurantoina.- Este fármaco es efectivo contra microorganismos urinarios más frecuentes pero no es efectivo contra las especies de *Pseudomona* y *Proteus*, se excreta con rapidez por la orina, pero no es útil para las infecciones urinarias altas o complicadas, tiene efectos mínimos sobre la flora intestinal y vaginal.

Cefalosporinas.- Las tres generaciones de cefalosporinas se utilizan para el tratamiento de infecciones urinarias agudas, su actividad es mayor contra *Enterobacter* y escasas contra *Enterococos*. Las de primera generación poseen mayor actividad contra microorganismos grampositivos y contra patógenos urinarios como *E.coli* y *Klebsiella pneumoniae*, las de segunda generación poseen actividad contra anaerobios, los de la tercera generación son activos contra microorganismos gramnegativos adquiridos en la comunidad e intrahospitalarios, son de amplio espectro y se debe limitar su uso a las infecciones complicadas y a situaciones en las que se requiere tratamiento por vía parenteral, además son útiles durante el embarazo.

Aminopenicilinas.- La ampicilina y la amoxicilina son los más representativos por su constante uso en infecciones urinarias ha surgido que un 40 a 60% de los microorganismos urinarios más frecuentes generen resistencia, por lo cual unido a

clavulanato mejora su actividad contra bacterias productoras de β -lactamasas resistentes a amoxicilina, los efectos sobre las floras intestinales y vaginal normal pueden predisponer a los pacientes a volver a infectarse por cepas resistentes y a menudo conducen al desarrollo de vaginitis candidiasis, tiene actividad contra los *Enterococos* y bacilos gramnegativos.

Aminoglucósidos.- Son uno de las primeras elecciones para infecciones urinarias febriles, se instituyen regímenes de aminoglucosidos que se administran una vez por día para mejorar la destrucción de las bacterias a través de la optimización de la relación entre las concentraciones máximas y las concentraciones inhibitorias mínimas. Su nefrotoxicidad y ototoxicidad son efectos adversos bien documentados (katzung, 2009).

Fluoroquinolonas.- Son bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis del ADN bacteriano, provocada por el bloqueo de la subunidad A de la ADN girasa. También, las quinolonas producen en la bacteria una reacción de alarma, la cual consiste en la inducción de la síntesis no replicante del DNA e inhibición de la división celular sobre la filamentación que determina la destrucción de la célula, debido a la concentración y al tiempo de exposición del DNA al agente tóxico. Este mecanismo justifica aún más su efectiva acción bactericida (Rang, Dale, Ritter, & Moore, 2004).

2.4.4.-Factores de virulencia

La patogenicidad es la cualidad de una bacteria para producir enfermedad infecciosa en un huésped, siendo la virulencia la cuantificación de dicha capacidad. Según sirvan para colonizar, invadir, evitar la respuesta inmune o producir daño, se clasifican en cinco grupos (Murray, Rosenthal, Kobayashi, & Pfaller, 2004).

Adhesinas

Los factores de colonización o adhesinas son moléculas de la superficie bacteriana. Algunas patógenas especialmente gramnegativos, emplean como adhesinas las

fimbrias comunes. Así se adhieren a las puertas de entrada de la infección como: *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*. Muchas grampositivos se adhieren mediante proteínas de la pared. *Streptococcus pyogenes* emplea las proteínas M y F de la pared, mientras *Staphylococcus aureus* se adhiere a través de proteínas y de los ácidos teicóicos de la pared. También las cápsulas y las biopelículas pueden ser adhesinas como *Pseudomonas aeruginosa*, se adhiere a superficies lisas mediante los polisacáridos mucosos que excreta y crece formando biopelículas. *Streptococcus mutans* excreta glucano para adherirse a la superficie de esmalte de los dientes.

Invasinas.

Son varias las estructuras y mecanismos implicados en la invasión de tejidos por bacterias. A veces como en el caso de *Shigella* los genes relacionados con la invasión se localizan en plásmidos, pero generalmente se encuentran en el cromosoma. En muchas bacterias patógenas aún no se han identificado con precisión los genes y mecanismos relacionados con su capacidad invasiva. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y en general las bacterias que invaden al huésped por los espacios intercelulares, para favorecer la invasión suelen excretar exoenzimas (hialuronidasas, lipasas, etc) capaces de destruir el ácido hialurónico y otras sustancias que mantienen unidas nuestras células.

Cápsulas

En muchas especies bacterianas las cepas que sintetizan cápsulas son más virulentas que las no capsuladas. *Streptococcus pneumoniae* gracias a su cápsula polisacárida, es capaz de evadir a los macrófagos alveolares invadiendo el tracto respiratorio bajo para producir neumonía. Cuando una cepa virulenta de *S.pneumoniae* se cultiva repetidamente en el laboratorio deja de sintetizar cápsula. Estas cepas no capsuladas no son capaces de producir neumonía al ser inyectadas en animales lo que indica la importancia de esta cápsula como factor de virulencia.

Intracelularidad

Algunas bacterias como *Legionella*, *Brucella*, *Salmonella*, *Listeria* o *Mycobacterium tuberculosis* basan su virulencia en hacer fracasar el último paso de la fagocitosis, la digestión intracelular y no solo no son destruidas por los fagocitos sino que se multiplican en su interior y los utilizan como vehículo para diseminarse por el organismo del huésped. *Legionella pneumophila* o *Salmonella typhimurium* por ejemplo, inhiben la fusión de los lisosomas con el fagosoma en el que han sido incluidas evitando así su acidificación. *Rickettsia rickettsiae* huye del fagosoma hacia el citoplasma del fagocito en el que se multiplica. Incluso hay bacterias como *Coxiella burnetti* que se han adaptado para sobrevivir en el entorno ácido del fagolisosoma sin problemas. En general las bacterias que realizan su multiplicación en el interior de las células del huésped evitan los mecanismos de defensa humorales como el complemento y los anticuerpos, que solo les afectarán en su paso de unas células a otras.

Resistencia a la lisis por complemento

En las bacterias gramnegativas las proteínas del complemento se fijan en las cadenas O del lipopolisacárido de la membrana externa para activarse y lisar finalmente a la bacteria. Algunas Gramnegativas patógenas como *Neisseria meningitidis* o *Haemophilus influenzae* sintetizan lipopolisacáridos con cadenas O unidas a moléculas de ácido siálico de forma que son resistentes a la acción lítica del complemento. Este mecanismo favorece su capacidad de diseminación a través de la sangre y les permite causar infecciones invasivas muy graves. Otras como *Salmonella* sintetizan cadenas O extraordinariamente largas, de forma que aunque fijen proteínas del complemento los complejos de ataque a la membrana se forman tan lejos de la membrana externa que no pueden afectarla. *Pseudomonas aeruginosa* en cambio excreta exoenzimas capaces de destruir las proteínas del complemento.

Cambios antigénicos

Cuando una bacteria patógena cambia sus principales antígenos logra invalidar el efecto de los anticuerpos específicos que protegen de la reinfección. *Neisseria*

gonorrhoeae tiene varios genes equivalentes para sintetizar proteínas de su pared y activando unos u otros cambia de fase antigénica de vez en cuando. Las proteínas de la nueva fase, aunque funcionalmente son equivalentes, dan lugar a respuestas de anticuerpos diferenciadas. De esta forma sufrir una infección gonocócica no necesariamente protege de una reinfección por la misma bacteria. En otros casos los cambios antigénicos se deben a reordenamientos de un solo gen. *Borrelia recurrentis* produce fiebre recurrente porque a lo largo de la infección de un huésped es capaz de cambiar sus antígenos por reordenación de los genes de virulencia. El primer episodio de fiebre remite cuando los anticuerpos generados neutralizan a las *Borrelias* en la sangre, pero las que quedan escondidas en algunos tejidos reordenan los genes y comienzan a sintetizar antígenos nuevos que no son neutralizados por los anticuerpos preformados. Tras un periodo asintomático, la nueva variante se reproduce y genera un nuevo episodio febril y así sucesivamente. En *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus pyogenes*, o *Escherichia coli* y en otras muchas especies patógenas conviven en la población bacteriana muchas variantes antigénicas y la respuesta de anticuerpos que protege frente a una variante es inútil contra el resto.

Ocultación de antígenos

Algunas bacterias patógenas emplean moléculas del huésped invadido para tapar sus propios antígenos y protegerse así de la respuesta inmune. La proteína A de la pared de *Staphylococcus aureus* o la G de *Streptococcus pyogenes* unen el extremo Fc de los anticuerpos, de forma que la pared bacteriana queda cubierta de anticuerpos del revés. Esto impide la opsonización de la bacteria por anticuerpos específicos (que deben unir a los antígenos de la pared por los extremos Fab) y por tanto dificulta la fagocitosis. *Treponema pallidum*, agente de la sífilis, construye a su alrededor una falsa cápsula con la fibronectina del huésped. La proteína A de *Staphylococcus aureus* se une al extremo Fc de los anticuerpos y tapa los antígenos de la pared pero no los opsoniza.

Proteasas para Ig A

Para facilitar la colonización de las mucosas que son la puerta de entrada de la infección muchas bacterias patógenas (*Neisseria*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* entre otras) excretan enzimas capaces de romper y por tanto inactivar las IgA secretadas diméricas.

Sideróforos

El hierro es un factor nutricional limitante del desarrollo de las bacterias, aunque en nuestra sangre hay mucho hierro, las bacterias parásitas no pueden utilizarlo para crecer porque está formando parte de moléculas de hemoglobina o de transferrina. Los patógenos capaces de reproducirse en la sangre sintetizan sistemas enzimáticos denominados sideróforos muy eficaces para captar hierro en competencia con estas proteínas del huésped (Spicer, 2009).

Endotoxina

La parte lipídica del lipopolisacárido de la pared de las bacterias gramnegativas, en concreto el lípido A se denomina endotoxina porque si es liberado provoca efectos tóxicos en el huésped. Esta endotoxina o lípido A está formada por ácidos grasos de cadena larga y fosfato unidos a un disacárido de glucosamina. Aunque hay pequeñas variaciones en esta composición en las distintas especies de gramnegativos, los efectos biológicos de todas las endotoxinas son idénticos:

- Fiebre.
- Leucopenia y después leucocitosis.
- Activación del complemento.
- Mitogenicidad (activación policlonal de linfocitos).
- Síntesis de citocinas como interferón, TNF, 1-IL, 6-IL e 8-IL.
- Síntesis de prostaglandinas.
- Hipotermia.
- Necrosis de médula ósea.
- Hipotensión.
- Coagulación diseminada.

· Shock endotóxico.

Algunos de estos efectos (la activación del complemento y la síntesis de citocinas), en su justa medida ayudan a controlar la infección, pero cuando se liberan muchas moléculas de endotoxina simultáneamente son muy perjudiciales para los órganos del huésped y pueden provocar la muerte por shock. Normalmente la endotoxina forma parte de la pared y sus efectos tóxicos aparecen cuando se libera. *Neisseria meningitidis* sintetiza más lipopolisacáridos del necesario para formar nuevas paredes y lo libera en la sangre a modo de vesículas que son responsables de la toxemia que produce. La endotoxina se libera también cuando las bacterias gramnegativas sufren lisis por complemento e incluso, algunos antibióticos bactericidas pueden provocar el shock al destruir simultáneamente una población muy numerosa de bacterias en sangre.

Exotoxinas

Son proteínas solubles excretadas por bacterias con efectos tóxicos a distancia para algunas células del huésped en las que encuentran receptores apropiados. Muchas patógenas, tanto grampositivos como gramnegativos pueden producir una o varias exotoxinas distintas. A veces estas exotoxinas son el principal factor de virulencia. *Corynebacterium diphtheriae* únicamente sintetiza la toxina diftérica si está infectada por un bacteriófago, y las cepas de esta especie no toxigénicas que colonizan la faringe no producen difteria, porque es precisamente la toxina la responsable de los daños que se observan en esta enfermedad. Son casos similares los del tétanos, el botulismo, el cólera o las intoxicaciones alimentarias por *Staphylococcus aureus*. En otras bacterias se han identificado genes para exotoxinas pero la contribución de estos factores a la virulencia no está completamente aclarada. Cada tipo de exotoxina tiene un determinado tropismo celular de forma que puede tratarse de enterotoxinas, neurotoxinas, leucotoxinas, etc. Una vez unida a sus células diana, se introduce en el citoplasma y se activa su mecanismo de daño que puede ser de varios tipos.

Citotoxinas

Forman poros en la membrana de la célula diana y la lisan.

Inhibidoras de síntesis protéica

También producen la muerte o necrosis de la célula afectada. Ej. La toxina diftérica o la toxina de *Shigella dysenteriae*.

Inhibidoras del reciclaje de ATP

Tienen como consecuencia la acumulación del AMP en el citoplasma que a su vez provoca la salida de agua y electrolitos de la célula afectada pero no su muerte. Ej. Toxina del cólera.

Superantígenos.

Activan simultáneamente un gran número de clones de linfocitos T, lo que da lugar a una síntesis masiva de citocinas Ejemplo Enterotoxinas estafilocócicas.

Metabolismo y virulencia

No siempre es fácil discriminar que genes se relacionan con la virulencia de una bacteria y cuáles no. Incluso una reacción metabólica más o menos habitual puede constituir un factor de virulencia importante según el contexto. Para la bacteria *Helicobacter pylori*, causante de gastritis y úlceras duodenales, ser capaz de metabolizar la urea mediante una ureasa para producir amoniaco es esencial para neutralizar la acidez de la mucosa gástrica que coloniza. Por tanto podemos considerar la ureasa como un factor de virulencia de esta bacteria. Para los estreptococos causantes de la caries su metabolismo fermentativo capaz de transformar los azúcares de la dieta en ácidos que destruyen el esmalte es determinante de su virulencia.

Movimiento y virulencia

Entre las especies bacterianas de vida libre el movimiento es un medio de colonizar nuevos ecosistemas, acercarse a los nutrientes o huir de sustancias tóxicas. Existen varios mecanismos que proporcionan a las bacterias capacidad de moverse como los flagelos externos, los endoflagelos, los pilis tipo IV, mecanismos de deslizamiento o colas de actina. Estos mecanismos y sus genes correspondientes aparecen en algunas bacterias tanto de vida libre como parásitas por lo que en general no se consideran

factores de virulencia. Pero en casos particulares tienen una relación muy clara con ella. Las cepas de *Neisseria gonorrhoeae* son capaces de diseminarse para producir gonococcia arrastrándose por el epitelio genital con sus pili tipo IV, el rápido movimiento tipo sacacorchos que proporcionan los endoflagelos a las espiroquetas les permite invadir al huésped atravesando incluso la piel intacta, *Vibrio cholerae* nada rápidamente para introducirse entre las microvellosidades intestinales mediante un potente flagelo polar. *Shigella* se extienden de una célula a otra propulsándose con colas de actina que forman reorganizando los filamentos del citoesqueleto de la célula huésped (Spicer, 2009).

2.4.5.- Resistencia bacteriana

Se entiende por resistencia, el mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción de los agentes antimicrobianos. Desde el punto de vista clínico se considera que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando la concentración de este en el lugar de la infección es al menos 4 veces superior a la concentración inhibitoria mínima (CIM). Una concentración por debajo de la CIM califica a la bacteria de resistente y los valores intermedios como de moderadamente sensibles (Alvarez Benito, Boquet Jiménez, & Fez Camino, 1995).

Tipos de Resistencia

Natural o intrínseca.- Es una propiedad específica de las bacterias y su aparición es anterior al uso de los antibióticos, como lo demuestra el aislamiento de bacterias resistentes a los antimicrobianos, de una edad estimada de 2000 años encontradas en las profundidades de los glaciares de las regiones árticas de Canadá. Además, los microorganismos que producen antibióticos son por definición resistentes. En el caso de la resistencia natural todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos y eso les permite tener ventajas competitivas con respecto a otras cepas y pueden sobrevivir en caso que se emplee ese antibiótico (Andreu, 2005).

Adquirida.- Constituye un problema en la clínica, se detectan pruebas de sensibilidad y se pone de manifiesto en los fracasos terapéuticos en un paciente infectado con cepas de un microorganismo en otros tiempos sensibles. La aparición de la resistencia en una bacteria se produce a través de mutaciones (cambios en la secuencia de bases de cromosoma) y por la transmisión de material genético extracromosómico procedente de otras bacterias. En el primer caso, la resistencia se transmite de forma vertical de generación en generación. Debido al uso generalizado e inadecuado de los diferentes antibióticos y principalmente de las fluoroquinolonas, los uropatógenos generalmente sensibles han ido desarrollando resistencia. En el segundo, la transferencia de genes se realiza horizontalmente a través de plásmidos u otro material genético movable como integrones y transposones, este último no solo permite la transmisión a otras generaciones, sino también a otras especies bacterianas. De esta forma una bacteria puede adquirir la resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con estos (Lara Tellez, Flores Covarrubias, Avila Soto, & Gutierrez Ahuactzin, 1999).

Factores

Varios son los factores que han contribuido a su aparición:

- La presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico en humanos o animales.
- La utilización generalizada de antimicrobianos en pacientes inmunocomprometidos y en la unidad de cuidados intensivos.
- El uso de dosis o duración inadecuada de la terapia antimicrobiana.
- El desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los diferentes gérmenes teniendo en cuenta la flora local de cada institución o comunidad.

Mecanismos de resistencia

Desde el punto de vista molecular y bioquímico existen básicamente tres mecanismos por medio de los cuales una bacteria puede hacerse resistente al efecto del antibiótico.

- Inactivación del antibiótico.

- Alteración del sitio blanco del antibiótico.
- Barreras de permeabilidad.

Destrucción e inactivación del antibiótico

Se realiza mediante la producción de enzimas que hidrolizan el antibiótico. Son ejemplos de esta la producción de B-lactamasa, B-lactamasa de amplio espectro, eritromicina estereasa y enzimas modificadoras de aminoglucósidos, cloramfenicol, lincosamidas y estreptograminas. Sabemos que los antibióticos, B-lactámicos como penicilina, oxacilina, cefalosporinas, actúan inhibiendo la enzima D-alanil D-alanincaboxipeptidasa (PBPS) encargada de la síntesis de la pared. La B-lactamasa hidroliza el enlace amida del anillo penicilánico o cefalosporínico resultando un derivado ácido inactivo. Se trata de un sistema enzimático amplio, común y eficiente de resistencia frecuentemente producida por bacterias Gramnegativas. Pueden clasificarse de acuerdo con su forma de producción en cuatro grupos:

- Por localización genética (cromosomas o plásmidos).
- Por exposición genética (constitutiva o inducida).
- Por producción primaria (dependiente de microorganismo).
- Por sustrato mayor (depende de la clase de antibiótico).

Igualmente por su amplia difusión se deben reconocer algunas codificadas por plásmidos:

- Enzimas de amplio espectro que hidrolizan las bencilpenicilinas y cefaloridina.
- Oxacilinasas que degradan oxacilinas y similares (OXA-1, OXA-2) la tipo A producida por *Staphylococcus aureus*, enterobacterias (TEM-1, SMV-1) éstas últimas (*E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* respectivamente) de alta importancia pues codifican la B-lactamasa de amplio espectro capaz de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos.
- Carbecilinasas que hidrolizan penicilina.
- Betalactamasas de espectro extendido.
- Oximino B-lactamasa diferentes a las Betalactamasas de espectro extendido.

- Enzimas que hidrolizan cefamicinas y oximinobetalac-támicos y son resistentes a la inhibición del clavulanato.
- Carbapenemasas.

Otra vía para inactivación del antibiótico es la “modificación enzimática” del mismo. Este es el caso de las enzimas modificadoras de aminoglucósidos codificadas en plásmidos. Entre las principales enzimas responsables de catalizar la modificación, están la acetil transferasa (AAC), fosfatidiltransferasa (APH) y adeniltransferasa (ANT o AAD). Cuando un aminoglucósido es inactivado ya no puede unirse a la subunidad 30s ribosomal y por lo tanto no pueden interferir en la síntesis de proteínas. El mecanismo de resistencia a eritromicina es común a lincosamidas y estreptograminas.

Barreras de permeabilidad

Incluye tres componentes básicos:

- La estructura de la membrana externa de la bacteria.
- Las porinas. Canales inespecíficos que excluyen el antibiótico por tamaño molecular.
- Características fisicoquímicas del antimicrobiano. En el caso de los medicamentos hidrofílicos (imipenem) requieren presencia de porinas para su transporte al interior de la célula.

Existen fundamentalmente dos mecanismos de resistencia:

1.- Entrada disminuida:

- **Permeabilidad de la membrana externa:** claramente definida en los microorganismos Gramnegativos que poseen una membrana lipídica externa que constituye una barrera intrínseca para la penetración de antibiótico.
- **Permeabilidad de la membrana interna:** consiste en una modificación energética que compromete el transportador aniónico que lleva el antibiótico hacia el interior de la célula. La presencia de capa lipídica en la membrana actúa como un mecanismo de resistencia para medicamentos hidrofóbicos.
- **Porinas:** son canales de difusión presentes en la membrana externa de la bacteria. De la modificación por mutación de estas proteínas se genera una

disminución del paso del antibiótico. Éste es el mecanismo empleado por *Salmonella typhimurium* (OmpC) contra cefalosporinas de primera generación, *Serratia marcescens*, *E. coli* y *Pseudomona aeruginosa* contra aminoglucósidos y carbapenem.

2. Eflujo activo: es debido a la presencia de proteínas de membrana especializadas. Se altera la producción de energía y se disminuye no solamente la entrada del antibiótico sino que a su vez las bacterias reducen la concentración del antibiótico y se promueve la extracción activa del mismo. Confiere resistencia a tetraciclinas, fluoroquinolonas, cloramfenicol y B-lactámicos, antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario (Spicer, 2009).

Alteración del sitio blanco

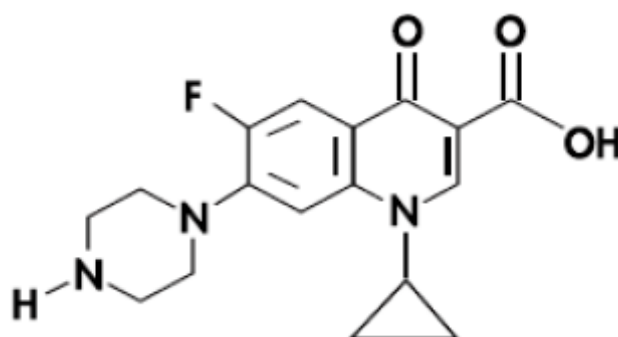
En este mecanismo de resistencia bacteriana se modifican algunos sitios específicos de la anatomía celular como pared celular, subunidad 50s, 30S ribosomales, etc. De esta manera la modificación de enzimas catalizadoras en la producción de proteoglicanos celulares, conferirán resistencia a los b-lactámicos dado que es esta enzima su sitio de acción.

Respecto a las demás estructuras ribosomales encontramos modificaciones a nivel de múltiples subunidades como 30s, 50s. Sitios de acción de aminoglucósidos, lincosamidas, macrólidos y tetraciclinas. Por ejemplo, la metilación ARN ribosomal de la subunidad 50S es el mecanismo de resistencia de *S. aureus*, *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* a tetraciclinas, cloramfenicol y macrólidos. El mecanismo de resistencia (ribosomal) a gentamicina, tobramicina y amikacina es poco frecuente y consiste en la mutación del péptido S12 de la subunidad 30S. Cabe destacar en este punto los mecanismos de meticilino resistencia por producción de una proteína ligadora de penicilina (PBP), la resistencia a penicilina por *S. pneumoniae*, la resistencia a glicopéptidos por *S. aureus* (Queipo Zaragoza, Budia , Mascaros García, Gomez Ferrer Lozano, Gobernado Serrano, & Jiménez Cruz, 2009).

2.4.6.- Resistencia bacteriana a fluoroquinolonas.

El problema creciente desde la década de los noventa de la elevada incidencia de multirresistencia a los antibióticos entre los microorganismos causantes de infección nosocomial. Las infecciones urinarias son una de las enfermedades más frecuentes en urología, constituyendo un grupo nosológico de gran importancia que requiere una aproximación diagnóstica y terapéutica óptima dada la gravedad que potencialmente puede presentar (Queipo Zaragoza, Budia, Mascaros García, Gomez Ferrer Lozano, Gobernado Serrano, & Jimenez Cruz, 2009).

Grafico No 2. Estructura química de Ciprofloxacina



Fuente: <https://www.google.com.ec/search?client=firefox-cipro11>

Las quinolonas son un grupo de agentes antimicrobianos sintéticos, numeroso y químicamente muy heterogéneo. Estructuralmente consisten de una parte **A** constituida por un ácido 1-sustituido-1,4-dihidro-4-oxopiridin-3-carboxílico, combinado con un anillo aromático o heteroaromático **B**. En conjunto podemos definirlos como derivados de ácido 3-carboxílico- 4-oxo de una naftiridina, quinolina, piridopirimidinao cinolina. En el caso de quinolonas policíclicas existen posiciones de puente en N-1, C-8; N-1, C-2; C-2, C-3; C-6, C-7; N-1, C-8, C-2.

Durante los años ochenta se introdujo un átomo de flúor en la posición 6 y un anillo de piperazina en el carbono 7, originándose nuevas estructuras (ciprofloxacina,

ofloxacina, norfloxacina, etc), las cuales presentaron mejoras tanto en actividad biológica como en propiedades farmacocinéticas

Mecanismos de acción

Las quinolonas son antibióticos cuyo blanco primario son la ADN girasa en organismos Gramnegativos y la topoisomerasa IV en organismos Grampositivos. La ADN girasa es un heterotetrámero A₂B₂ con la subunidad A (Gyr A, 97kDa) como responsable del enrollamiento del ADN, ruptura y reunión de ADN y la subunidad B (Gyr B, 90kDa) como la encargada de la hidrólisis de ATP y de la interacción con Gyr A y ATP. La ADN girasa introduce súper enrollamientos negativos en el ADN y libera la tensión torsional acumulada por los procesos de replicación y transcripción, mientras que la topoisomerasa IV presenta una potente actividad decatenante. Ambas enzimas son esenciales para la replicación y transcripción del ADN donde la inhibición de estas funciones conduce a una muerte celular.

Mecanismos de resistencia

Un punto clave en la resistencia hacia la acción de fluoroquinolonas está relacionado con la ADN girasa, particularmente en su subunidad A. Mutaciones en los genes codificadores de las subunidades A de la girasa o en menor medida, del área clave de unión en las subunidades B, alteran su estructura y disminuyen su afinidad con el fármaco. De este modo, serán necesarias mayores concentraciones de fármaco para conseguir un mismo efecto sobre la bacteria. La resistencia a quinolonas en microorganismos gramnegativos está básicamente vinculada a determinadas mutaciones en el gen Gyr A que codifica la subunidad A de la girasa en un área conocida como QRDR (región determinante de resistencia a la quinolona). Aunque se han descrito numerosas mutaciones con diferente repercusión en la disminución de la sensibilidad a las quinolonas, hay dos mutaciones básicas implicadas en la resistencia: serina 83 por triptófano y ácido aspártico 87 por asparagina en *E. coli* o en las posiciones equivalentes en otros microorganismos. En cepas con alto grado de resistencia se ha observado que se tienen mutaciones en otros puntos de Gyr A, adicionales a las mutaciones iniciales (Ser- 83 y Asp-87), en diversas posiciones en la topoisomerasa IV (básicamente en Ser-80 y Glu-84) o con frecuencia en ambas

localizaciones. Las mutaciones en las subunidades B aparecen con frecuencia relativamente baja en cepas clínicas, originando además incrementos de resistencia moderados. Una mutación en Gyr B es ácido aspártico 426 por asparagina, confiriendo resistencia tanto a quinolonas ácidas como anfotéricas. Otra mutación es lisina 447 por ácido glutámico, que confiere resistencia a quinolonas ácidas y una ligera hipersensibilidad a quinolonas anfotéricas. Una posible explicación de la sensibilidad hacia la quinolona puede ser que las mutaciones cambian la conformación de QRDR indirectamente a través de la cadena de péptidos o a través de efectos en el ciclo de reacción de la enzima, existiendo también la posibilidad de que estos residuos de GyrB estén directamente involucrados en la cavidad de unión de la quinolona, incluyendo también la región de QRDR de GyrA. No obstante, cada vez se da más importancia a la presencia de un mecanismo de flujo activo capaz de expulsar el antimicrobiano de la célula bacteriana, impidiéndole de este modo alcanzar las concentraciones suficientes para dañar irreversiblemente su ADN. Se ha demostrado como un mecanismo de gran importancia en microorganismos Grampositivos que afecta de forma muy distinta a diversas fluoroquinolonas, en función de su grado de hidrofobicidad o de su estructura molecular. Los principales mecanismos de resistencia en microorganismos son cinco:

- Alteración de la Gyr A
- Alteración de la GyrB
- Alteración de la topoisomerasa IV
- Dificultad de paso del antibiótico a través de la pared bacteriana
- Exceso de salida por alteración de los mecanismos de flujo externo.

Todos ellos, por mutaciones de los distintos genes que codifican la estructura o función correspondiente, que reciben el nombre de la estructura modificada, o de los selectores con que se han detectado (Gyr A, Gyr B, parCy, parE para las topoisomerasas. NorC, nalB, nalD, nfxB, nfxC, marA y son para las alteraciones de las proteínas de membrana externa como ompF y ompC; y mexA, mexB, mexC, mexD, oprK, oprM y norA para las alteraciones en el flujo externo).

La mayoría de las resistencias a ciertos microorganismos, *E. coli*, *Salmonella*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, y *N. Gonorrhoeae*, se deben a alteraciones de la GyrA, siendo secundarios los otros mecanismos, aunque pueden coexistir más de uno y ser múltiples. En el caso de *S. aureus* y *S. pneumoniae* son más importantes las alteraciones en la topoisomerasa IV, mientras que para *P. aeruginosa*, *S. aureus* también es importante un aumento del flujo externo (Leyva & Leyva, 2008).

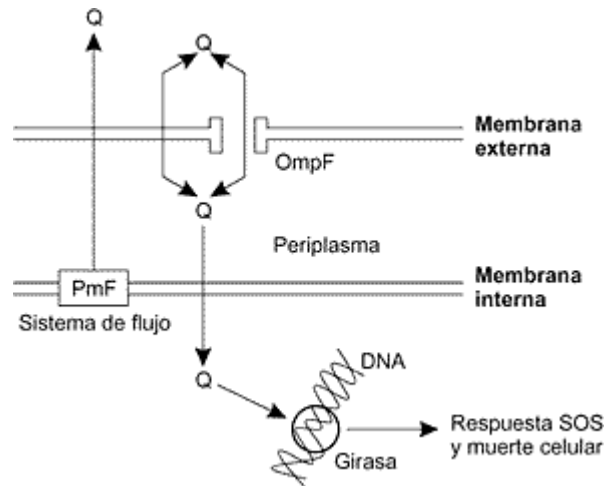
El mecanismo de resistencia por impermeabilidad se ha descrito únicamente en las bacterias Gramnegativas y se produce por disminución en la expresión de algún tipo de proteína de la membrana externa (porinas OmpF, OmpC en *E. coli*), o debido a modificaciones de los lipopolisacáridos. Esto resulta en una menor acumulación del antimicrobiano y en una consecuente disminución de la susceptibilidad microbiana. Algunas bacterias expresan sistemas de eflujo activo codificados cromosómicamente que expulsan quinolonas desde el interior. Este sistema fue descrito inicialmente en *E. coli*, y luego en otras bacterias Gramnegativas y Grampositivas, y se debe a una sobreexpresión del gen *norA* que codifica a la proteína de membrana que interviene en el mecanismo de eflujo activo de fluoroquinolonas y otras varias drogas. Este mecanismo de resistencia parece afectar a las quinolonas en distinto grado, dependiendo de las propiedades físicas de cada una y aparentemente es más activo con las fluoroquinolonas hidrofílicas, tales como la ciprofloxacina y norfloxacina. La resistencia cruzada entre las fluoroquinolonas usadas en animales y aquellas de uso humano es un aspecto particularmente importante para la Salud Pública. Existe una asociación temporal entre la introducción de las fluoroquinolonas en la crianza de aves y el sustancial aumento en la prevalencia de *Campylobacter jejun* resistentes a quinolonas aislados de aves, carne de aves y humanos infectados. Además, estudios recientes han confirmado la similitud entre cepas de *Campylobacter* spp, resistentes a las fluoroquinolonas aisladas de animales y humanos. Existe también una relación entre la introducción de las fluoroquinolonas en la producción animal y la aparición de cepas de *Salmonella typhimurium* DT104 y variantes de *S. typhimurium* DT204 resistentes a estos antimicrobianos. Varios países han informado un aumento en la

emergencia de cepas bacterianas con menor susceptibilidad a las fluoroquinolonas en animales luego de la introducción de estos compuestos para su uso en producción animal.

El sistema de expulsión se sitúa en la membrana interna de los microorganismos y cataliza un proceso dependiente de energía ligado a un gradiente de protones. En *E. coli* este sistema de transporte, denominado AcrAB, es una bomba de flujo multifármaco que extrae de la célula una amplia variedad de antibióticos, incluidas las quinolonas y otras sustancias. Este sistema AcrAB está compuesto por el transportador AcrB y la proteína periplásmica accesoria AcrA. Se cree que AcrA, de forma alargada, aproxima las membranas externa e interna, formando un trímero que interacciona con el monómero AcrB, bombeando así una amplia variedad de sustancias, presumiblemente a través del canal TolC de la membrana externa.

El sistema AcrAB está codificado por los genes *acrAB* y parece tener una función fisiológica en *E. coli*, que consiste en proteger a la célula frente a sales biliares y ácidos grasos, tóxicos habituales de su entorno fisiológico. Es importante destacar que la expresión de los genes *acrAB* aumenta de forma considerable en los mutantes Mar, lo que implica que el locus MarA de *E. coli* regula no sólo la expresión de la porina OmpF, sino también la expresión de la bomba AcrAB. Es decir, los mutantes Mar presentan resistencias debido a una disminución de la permeabilidad de la membrana externa y a una importante expulsión activa a través de la membrana interna, lo que repercute en una disminución de la entrada del fármaco y un aumento de su salida, y como consecuencia una disminución de la sensibilidad a éste. Un esquema de este proceso de entrada y salida del antibiótico se representa en el siguiente gráfico.

Gráfico No 3. Entrada y expulsión de las quinolonas en *E. coli*.



Fuente: <https://www.google.com.ec/search?client=firefox-a&hs=3Z0&rls=org>

2.6.- Hipótesis

La resistencia bacteriana a fluoroquinolonas es elevada en pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias.

2.7.- Señalamiento de variables de la hipótesis

2.7.1.- Variable independiente.

Resistencia bacteriana a fluoroquinolonas

2.7.2.- Variable dependiente.

Infección de vías urinarias

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1.- Enfoque de la investigación.

Esta investigación tuvo un enfoque predominantemente cualitativa porque se describió los efectos que se produce en los pacientes hospitalizados con resistencia bacteriana a fluoroquinolonas atendidos en el Hospital IESS Ambato y cuantitativo ya que se demostró el porcentaje de resistencia bacteriana a los medicamentos en estudio: Ácido Nalidixico, Ciprofloxacina, Norfloxacina, Ofloxacina, Levofloxacina y Moxifloxacina, además de la comprobación de la hipótesis propuesta.

3.2.- Modalidad básica de la investigación.

La presente investigación tuvo una modalidad de campo por que los estudios y los exámenes se realizaron en el Laboratorio Clínico del Hospital IESS Ambato de este modo estuvimos en contacto con los pacientes hospitalizados, experimentando sus necesidades en carne propia.

3.3.- Nivel de la investigación.

En la presente investigación se utilizaron los siguientes niveles:

- **Nivel exploratorio.-** Fue exploratorio puesto que se investigó la resistencia bacteriana a fluoroquinolonas en pacientes hospitalizados con IVU, el cual genera gran interés para este parte de la población, del cual hay pocos trabajos investigativos que puedan guiar, tanto a los pacientes como al médico tratante para evitar complicaciones a futuro.

- **Nivel descriptivo.-** Puesto que el investigador describió los fenómenos sociales, económicos y clínicos causantes de la resistencia bacteriana a

fluoroquinolonas en pacientes hospitalizados con IVU, basándose en estudios del Laboratorio Clínico de urocultivos y antibiogramas, así como la descripción de los factores que incidieron para que se de esta patología.

- **Asociación de variables.-** Porque se asoció la variable independiente y la dependiente, la variable independiente que en esta investigación es la resistencia bacteriana a fluoroquinolonas y la variable dependiente que es la infección de vías urinarias. Generando hipótesis sobre dicha patología y su respectiva comprobación al termino del trabajo investigativo.

3.4.- Población y muestra.

3.4.1.- Población

Se trabajó con 100 pacientes de 18 a 80 años con un diagnóstico de infección de vías urinarias que estuvieron hospitalizados en el Hospital del IESS Ambato, tanto hombres como mujeres durante los meses de Enero, Febrero y Marzo del año 2014.

3.4.2.- Muestra

No hay muestra porque se trabajó con la población total. Se optó por el muestreo no probabilístico ya que según el criterio del investigador mientras más elementos haya se reduce las limitaciones, obteniendo una investigación eficaz.

Criterio de inclusión:

Pacientes hospitalizados con un diagnostico confirmado de Infección de Vías Urinarias.

Criterio de Exclusión: Los pacientes serán excluidos del estudio si:

- Son menores a 18 años o mayores a 80 años
- Estén con tratamiento previo.
- Mujeres embarazadas

3.5.- Operacionalización de variables

3.5.1.- Variable Dependiente: Infección de vías urinarias (IVU).

CONCEPTUALIZACIÓN	DIMENSIONES	INDICADORES	ITEMS BÁSICOS	TÉCNICAS	INSTRUMENTOS
Es la invasión microbiana del aparato urinario que sobrepasa la capacidad de los mecanismos de defensa del huésped, produciendo una reacción inflamatoria y eventualmente alteraciones morfológicas o funcionales	Invasión Microbiana del Aparato Urinario	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus spp</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Citrobacter spp</i> <i>Pseudomona spp</i> <i>Klebsiella spp</i>	¿Cuáles son las principales bacterias causantes de IVU?	EMO Urocultivo	Análisis de laboratorio
	Reacción inflamatoria	≥ 100.000 UFC/ml Leucocitosis			
	Alteraciones morfológicas y funcionales	_Polaquiuria _Disuria _Fiebre y escalofríos _Dolor parte baja del abdominal _Orina turbia y olor raro	¿Cuáles son las características clínicas del paciente con IVU?	Observación	Historia clínica

Tabla N°2.- Variable Dependiente: Infección de vías urinarias.

3.5.2.- Variable Independiente: Resistencia bacteriana a fluoroquinolonas

CONCEPTUALIZACIÓN	DIMENSIONES	INDICADORES	ITEMS BÁSICOS	TÉCNICAS	INSTRUMENTOS
Es el mecanismo por el cual la bacteria puede disminuir la acción de las fluoroquinolonas con una concentración por debajo de la CIM, generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos.	Resistencia bacteriana a fluoroquinolonas	<p style="text-align: center;">CIM</p> <p>Ácido nalidixico $\leq 14\text{mm}$</p> <p>Ciprofloxacina $\leq 15\text{mm}$</p> <p>Oflaxacina $\leq 12\text{mm}$</p> <p>Norfloxacina $\leq 12\text{mm}$</p> <p>Levofloxacina $\leq 13\text{mm}$</p> <p>Moxifloxacina $\leq 15\text{mm}$</p>	<p>Cuáles son las fluoroquinolonas que presentan resistencia bacteriana?</p>	<p>Urocultivo</p> <p>Antibiograma</p>	<p>Análisis de laboratorio</p>
	Uso irracional e indiscriminado de antibióticos	<p>_Automedicación</p> <p>_Tratamiento incompleto</p> <p>_Tratamiento prolongado</p> <p>_Reinfección</p>	<p>¿Cuáles son los factores para que se de resistencia bacteriana?</p>	<p>Encuesta</p>	<p>Cuestionario</p>

Tabla N°3.- Variable Independiente: Resistencia bacteriana a fluoroquinolonas

3.6.- Recolección de información

Preguntas	Explicación
¿Para qué?	Determinar la resistencia bacteriana a fluoroquinolonas en pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias atendidos en el Hospital IESS Ambato.
¿A quiénes?	A los pacientes hospitalizados con IVU del Hospital del IESS Ambato de 18 a 80 años de edad
¿Cómo?	Mediante urocultivos y antibiogramas
¿Con que?	Técnicas protocolizadas y estandarizadas
¿Cuándo?	En el año 2014
¿Cuántas veces?	Una vez
¿Quiénes?	Raúl Luis ILijama Chimbolema
¿Qué técnica de recolección?	Encuesta
¿Sobre qué aspectos?	Resistencia bacteriana a fluoroquinolonas en pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias.
¿Dónde?	En el área de microbiología del hospital IESS Ambato.

Tabla No 4. Recolección de información

En lo referente a la técnica de recolección de información se realizó mediante una encuesta con el objetivo de conocer las causas que conllevan a que una persona adquiera infección de vías urinarias y tienda a desarrollar resistencia a los medicamentos utilizados para su tratamiento. Cabe indicar que se elaboró 12 preguntas las mismas que fueron revisadas por un experto para depurar errores, las cuales fueron aplicadas inmediatamente a los pacientes hospitalizados.

3.7.- Procesamiento y análisis.

Se cultivaron todas las muestras de orina con reportes positivos para Infección de Vías Urinarias durante el periodo de estudio en el laboratorio de microbiología del Hospital del IESS Ambato. Complementamos la información con la revisión de las Historias Clínicas correspondientes. Los datos fueron archivados de acuerdo a la fecha de toma de muestra, para posteriormente expresarlos en valores numéricos y porcentuales, representándolos en tablas y gráficos.

Todos los procesos realizados, como la repartición del agar en cajas Petri, la siembra, el antibiograma y demás procesos que requieran tener un ambiente estéril, fueron realizados dentro de la Cámara de Flujo Laminar, la cual ofrece un medio totalmente estéril, evitando la contaminación de los diferentes cultivos en estudio.

Análisis previos al urocultivo

Elemental y microscópico de orina (EMO)

El análisis de orina es un procedimiento técnico encaminado a examinar los componentes que la integran, su cantidad y la proporción en que se encuentren. Este examen proporciona una gran información acerca de múltiples alteraciones orgánicas y de muy diversa etiología tanto del órgano donde se forma, así como alteraciones a nivel de las vías urinarias por las que se excreta la orina ya formada.

Examen Físico/Macroscópico.- Proporciona información sobre posibles alteraciones del sistema excretor urinario, los datos obtenidos son orientativos nunca definitivos a la hora de diagnosticar una determinada patología.

- Cantidad. Diuresis normal 800-2.000 mL/24h
- Aspecto. Transparente, sedimento blanco, sedimento rojizo
- Color. Amarillo, ámbar, (en función de la concentración)
- Olor. Aromático característico
- Densidad. Entre 1.010- 1.030 (Método puede ser mediante Urodensitometria o tiras reactivas)

Examen bioquímico.- El examen rutinario de orina incluye la determinación del pH, proteínas, glucosa, cetonas, sangre oculta, bilirrubina, urobilinógeno, nitritos y esterase leucocitaria. El método de examen se lo realiza mediante tiras reactivas. Que son tiras de plástico delgadas llevando adheridas unas almohadillas pequeñas que contienen reactivos que reaccionan dependiendo la concentración del analito presente dando un color diferente para cada prueba.

- pH. Entre 4.5-8.2
- Proteínas. En condiciones normales las proteínas se encuentran en cantidades muy pequeñas (130-150 mg/día en función del volumen de orina eliminado)
- Glucosa. La orina normal casi carece de glucosa (normoglucemia: 60-120mg/dL)
- Cuerpos cetónicos. Se conoce como cuerpos cetónicos a los componentes: Ac. Acetilacético, Ac. Beta-Hidroxibutírico, Acetona.
- Hemoglobina. No aparecen en orinas normales.
- Bilirrubinas. Los pigmentos biliares son la Bilirrubina y la biliverdina, que se forman en el bazo.
- Urobilinógeno. Se forma en el hígado, le dan el color amarillo ámbar.
- Nitritos. Su aparición indica crecimiento bacteriano de gérmenes, capaces de reducir los nitratos ingeridos con la dieta, hasta nitritos.

Examen microscópico.- El estudio del sedimento urinario, comprende la investigación, hallazgo e interpretación de una serie de elementos o estructuras del más variado origen y composición que aparecen suspendidas en la orina y que proporcionan una ayuda para el diagnóstico y evolución de las enfermedades renales.

Obtención del sedimento

- Homogenizar bien la muestra
- Colocar 10 mL de orina, en un tubo de centrifuga (preferible de fondo cónico)
- Centrifugar a 2.000 r.p.m durante 5 minutos
- Resuspender el sedimento residual

- Montar una preparación en fresco del sedimento, una gota entre porta y cubreobjetos
- Observar al microscopio (40X) con intensidad lumínica media y condensador a media altura

Preparación de agares

- ✓ Agar Base Sangre
16 g de agar base con 400 ml Agua destilada
Hervir por dos veces. Autoclavar, enfriar, añadir 20 ml de sangre con citrato de sodio, repartir en cajas Petri.
- ✓ Agar MacConkey
20 g con 400 ml Agua destilada
Hervir por dos veces. Autoclavar, enfriar, repartir en cajas Petri
- ✓ Agar Cistina Lactosa Deficiente de Electrolito (CLED)
14.5 g con 400 ml Agua destilada
Hervir por dos veces. Autoclavar, enfriar, repartir en cajas Petri
- ✓ Agar Mueller Hinton
15.2 g con 400 ml Agua destilada
Hervir por dos veces. Autoclavar, enfriar, repartir en cajas Petri
- ✓ Agar Hierro Triple Azúcar (TSI)
6.5 g con 100 ml Agua destilada
Hervir por dos veces. Repartir 5ml en cada tubo, tapar. Autoclavar, dejar solidificar en pico de flauta.
- ✓ Urea Agar base
5 g de Agar base de urea con 190 ml Agua destilada
4 g de urea con 10 ml de Agua destilada

Hervir por dos veces. Autoclavar, enfriar, mezclar los dos agares, repartir 5ml en cada tubo, tapar, dejar solidificar en pico de flauta

- ✓ Agar de Citrato de Simmons
2.42 g con 100 ml Agua destilada
Hervir por dos veces. Repartir 5ml en cada tubo, tapar. Autoclavar
Dejar solidificar en pico de flauta
- ✓ Agar Lisina
3.5 g con 100 ml Agua destilada
Hervir por dos veces. Repartir 5ml en cada tubo, tapar. Autoclavar
Dejar solidificar en pico de flauta
- ✓ Agar Malonato
0.8 g con 100 ml Agua destilada
Hervir por dos veces. Repartir 5ml en cada tubo, tapar. Autoclavar
- ✓ Medio Voges Proskeuer-Rojo de metilo (MR-VP)
1.7 g con 100 ml Agua destilada
Hervir por dos veces. Repartir 5ml en cada tubo, tapar. Autoclavar
- ✓ Medio Sulfhídrico Indol Movilidad (SIM)
3.0 g con 100 ml Agua destilada
Hervir por dos veces. Repartir 5ml en cada tubo, tapar. Autoclavar
- ✓ 2ml en cada tubo de Agua destilada, tapar y autoclavar.

Para mantener en óptimas condiciones se debe refrigerar de 4-8°C, por un periodo de tiempo de no mayor a 15 días

Técnica de siembra para urocultivo

- Esterilizar el asa calibrada de 0.01
- Homogenizamos la muestra de orina
- Introducimos verticalmente el asa

- Enfriamos el asa por el lado del envase
- Cogemos la muestra del centro del envase
- Estriamos una línea vertical y luego en zig-zag en Agar Sangre, McConkey y CLED.
- Incubamos de 18-24 hora a 37°C

Identificación bacteriana

- Crecimiento Agar Sangre: Colonias bacterianas incoloras.
- Crecimiento Agar McConkey: Bacterias fermentadoras cambio del medio a color rosado, colonias de color morado. Bacterias no fermentadoras no cambia el color del medio, colonias incoloras
- Crecimiento Agar CLED: Bacterias fermentadoras cambio del medio a color rosado, colonias de color anaranjado, Bacterias no fermentadoras no cambia el color del medio, colonias incoloras.

Coloración Gram

- Con el asa coger de una a dos colonias del agar que ha crecido, procedemos a realizar un extendido en forma circular sobre un porta objetos, fijamos al calor.
- Coloreamos:
 - Cristal violeta 1 minuto, lavamos con agua.
 - Solución de Lugol 1 minuto, lavamos con agua.
 - Alcohol cetona 30 segundos, lavamos con agua.
 - Fucsina 30 segundos, lavamos con agua.
- Secamos, leemos con lente de 100 X.

Características de las colonias

- Forma: cocos, bacilos, cocobacilos, filamentosos, bacilos curvos, espiroquetas.
- Cápsula: presente o ausente
- Tamaño: cortos, largos.

- Bordes laterales: abultados, paralelos, cóncavos, irregulares
- Extremos: redondeados, puntiagudos
- Disposición: parejas, cadenas, tétradas, racimos
- Formas irregulares: variación en forma y tamaño, ramificados, fusiformes
- Reacción ante la coloración Gram
Grampositivos: Color morado
Gramnegativos: Color rojizo

Pruebas bioquímicas:

- Prueba de TSI. Con el asa esterilizada cogemos una colonia del agar de crecimiento, destapamos el tubo, realizamos una picadura y estriamos en pico de flauta, tapamos, encubamos a 37°C de 18-24 horas.
- Prueba de Urea. Con el asa esterilizada cogemos una colonia del agar de crecimiento, destapamos el tubo, realizamos una estría en pico de flauta, tapamos, encubamos a 37°C de 18-24 horas.
- Prueba de Citrato. Con el asa esterilizada cogemos una colonia del agar de crecimiento, destapamos el tubo, realizamos una estría en pico de flauta, tapamos, encubamos a 37°C de 18-24 horas.
- Prueba de Lisina. Con el asa esterilizada cogemos una colonia del agar de crecimiento, destapamos el tubo, realizamos una picadura y estriamos en pico de flauta, tapamos, encubamos a 37°C de 18-24 horas.
- Prueba de Malonato. Con el asa esterilizada cogemos una colonia del agar de crecimiento, destapamos el tubo, realizamos una picadura, agitamos el asa, tapamos, encubamos a 37°C de 18-24 horas.
- Prueba de MR-VP. Con el asa esterilizada cogemos una colonia del agar de crecimiento, destapamos el tubo, realizamos una picadura, agitamos el asa, tapamos, encubamos a 37°C de 18-24 horas, añadimos 4 gotas de reactivo rojo de metilo.

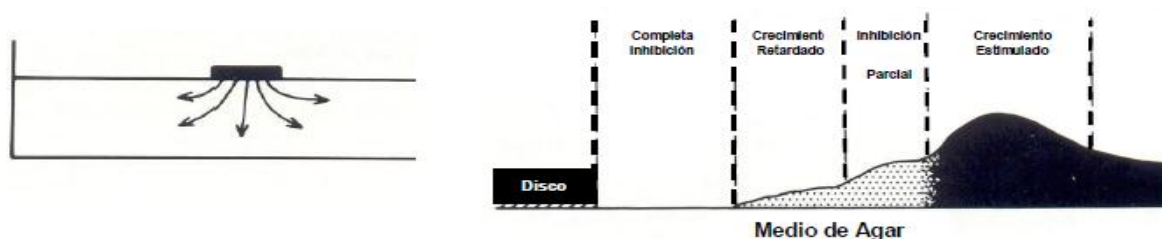
- Prueba de SIM. Con el asa esterilizada cogemos una colonia del agar de crecimiento, destapamos el tubo, realizamos una picadura, tapamos, encubamos a 37°C de 18-24 horas, añadimos 4 gotas de reactivo de Kovacs.

Antibiograma: Método de Difusión del Disco en Agar (Baier y Kirby)

Fundamento

El antibiograma por el método de difusión en agar es una prueba en la que se enfrenta la bacteria inoculada sobre la superficie de un medio de agar a una solución antibiótica impregnada en un disco de papel de filtro o en pastillas. Este método fue estandarizado y los halos de inhibición obtenidos, correlacionados con la CIM y recomendado por la *Food and Drug Administration (FDA)* y el *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*. Varios factores afectan el halo de inhibición: la carga del antibiótico en los discos, la difusión del antibiótico en el medio de cultivo, el tamaño del inóculo bacteriano, la composición y grosor del medio de cultivo, la velocidad del crecimiento bacteriano y el tiempo de incubación. El medio de cultivo más frecuentemente utilizado es el de Müller Hinton (MH), que permite el crecimiento de casi todas las bacterias. Este medio puede ser suplementado con un 5% de sangre desfibrinada de caballo, carnero u otro animal, cuando la bacteria lo requiera para su desarrollo. El pH del medio debe estar entre 7,2 y 7,4 y el grosor entre 4 y 6 mm. Los discos de antibióticos generalmente son adquiridos comercialmente conservarse a 4°C protegidos de la humedad.

Grafico No 4. Crecimiento bacteriano en una placa de agar



Fuente: Manual del CLSI

El inóculo bacteriano debe tener una turbidez similar al 0,5 de la escala de McFarland, aproximadamente $1,5 \times 10^8$ UFC/mL, y se prepara en solución salina estéril o caldo de cultivo, la inoculación del medio puede realizarse con un hisopo de algodón estéril. Las placas se deben incubar a 35°C en atmósfera aeróbica. Se debe evitar en lo posible la incubación en presencia de CO₂ (solo se debe utilizar en los casos que el microorganismo requiera esta atmósfera para crecer), ya que modifica el pH del medio y esto puede afectar la actividad de algunos antibióticos. La lectura se debe realizar entre 18 y 24 horas, este método es adecuado únicamente para bacterias patógenas de crecimiento rápido. Una incubación más prolongada puede dar lugar a interpretaciones erróneas del halo de inhibición. Después de la incubación, el diámetro de las zonas de inhibición es leído alrededor de cada disco y el tamaño del halo interpretado en las tablas proporcionadas por el CLSI, esto permite hacer un reporte cualitativo de susceptible, intermedio y resistente.

Ejecución

- Sacar las placas y los discos de sensibilidad del refrigerador y permitir que tomen temperatura ambiente antes de utilizarlos. Las placas pueden ser sacadas del refrigerador y colocadas en una incubadora a 35°C con la tapa ligeramente levantada para permitir eliminar el exceso de humedad. No dejar las placas en la incubadora por más de 30 minutos.
- Con un hisopo estéril cogemos una o dos colonias similares, suspendiéndolas en un tubo con caldo nutritivo o solución salina fisiológica estéril. Este método se puede utilizar con cualquier microorganismo
- Una vez preparado el inóculo, se debe mezclar bien el tubo (en vortex preferiblemente) y ajustar la turbidez visualmente con solución salina estéril hasta alcanzar la turbidez del estándar 0,5 de McFarland ($1,5 \times 10^8$ UFC/mL). Alternativamente, se puede estandarizar la suspensión espectrofotométricamente, un valor de absorbancia entre 0,08 y 0,13 a 625nm es equivalente al 0,5 de McFarland. Para la estandarización visual del inóculo

se recomienda utilizar una tarjeta de fondo blanco con líneas negras (tarjeta de Wickerham) de diferente grosor para obtener mayor exactitud.

Grafico No 5. Visualización de la escala de McFarland

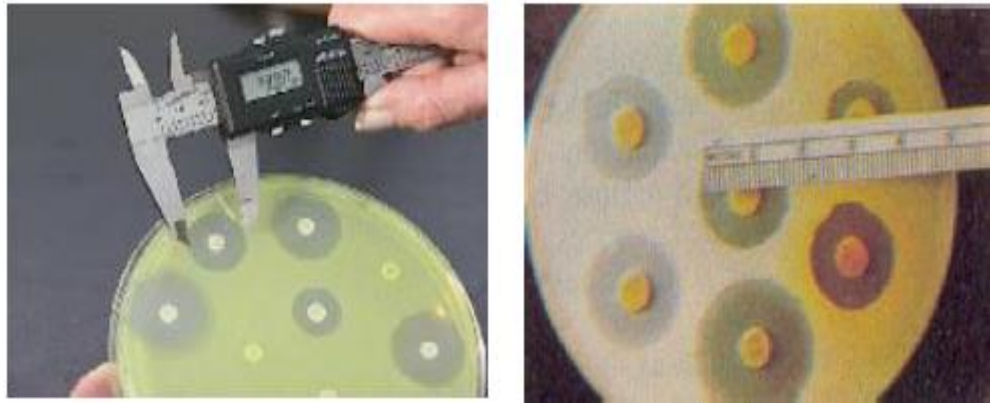


Fuente: Manual del CLSI

- Una vez estandarizada la suspensión, no pueden pasar más de 15 minutos para inocular las placas, con el hisopo presionamos contra las paredes superiores del tubo para eliminar el exceso de inóculo luego inocule toda la superficie de la placa de agar con el hisopo tres veces, rote la placa de agar aproximadamente 60° entre cada inoculación, esto garantiza la uniforme distribución del inóculo y el rayado de toda la superficie. Una vez inoculada la placa se debe permitir que el inóculo se absorba, esto se logra dejando la placa sobre el mesón de 3 a 15 minutos (pero no más de 15 minutos), antes de aplicar los discos.
- Aplique los discos a la superficie del agar mediante un dispensador de discos o manualmente mediante una pinza estéril, aplique una ligera presión en la parte superior del disco para garantizar el completo contacto del disco con el agar, no coloque discos a una distancia menor a 24 mm de distancia centro-centro, en las placas de 100 mm no coloque más de 6 discos. No mueva los discos una vez que han entrado en contacto con la superficie del agar. No deben pasar más de 15 minutos entre la colocación de los discos y la incubación de las placas.
- Para la incubación, se deben invertir las placas e incubar de 16-18 h a 35°C en condiciones aeróbicas.

- Posterior a la incubación, se procede a leer las placas, sólo si presentan una capa de crecimiento confluyente o semi-confluyente. Si el medio de cultivo utilizado es translucido, se deben leer los halos de inhibición en el fondo de la placa sobre una superficie oscura utilizando luz reflejada. Los halos de inhibición se deben medir en el fondo de la placa con ayuda de una regla milimetrada. Cualquier crecimiento dentro del halo de inhibición debe considerarse resistente. Cuando se ensayen cepas de *Proteus* spp, se debe ignorar el velo y medir el halo de inhibición presente debajo de este. Cuando se miden zona de inhibición para sulfonamidas, trimetoprim o trimetoprim/sulfametoxazol no tomar en cuenta el crecimiento ligero en el interior del halo de inhibición (20% o menos del crecimiento normal) y medir el borde del margen más obvio de la zona.

Grafico No 6. Medición del halo de inhibición.



Fuente: Manual del CLSI

Tabla No 5. Discos para antibiogramas pertenecientes a la familia de las fluoroquinolonas, características y reporte de resultados.

	gr	T° de conservación	Validez	Sensible mm	Intermedio mm	Resistente mm
ÁCIDO NALIDIXICO	30	4-8 °C	2015	≥ 19	15-18	≤14
CIPROFLOXACINA	5	4-8 °C	2015	≥21	16-20	≤15
NORFLOXACINA	10	4-8 °C	2015	≥17	13-16	≤12
OFLOXACINA	5	4-8 °C	2015	≥16	13-15	≤12
LEVOFLOXACINA	5	4-8 °C	2015	≥17	14-16	≤13
MOXIFLOXACINA	5	4-8 °C	2015	≥24	21-23	≤20

Fuente: Manual del CLSI 2013

Procesamiento de los datos obtenidos de la encuesta.

Se elaboró una encuesta enfocada a conocer principalmente los factores más sobresalientes para que se dé la resistencia bacteriana hacia la familia de las fluoroquinolonas y las causas para una infección de vías urinarias. Se procedió en primer lugar informándole al paciente en qué consistía nuestro trabajo de investigación, para que posteriormente el paciente procediera a llenar dicha encuesta. Luego de que el paciente concluya con la encuesta, los resultados obtenidos se los archivo en un cuaderno con todos los datos de cada uno, hasta concluir la investigación.

Finalizada la investigación se tabulo todos los datos obtenidos, expresándolos en porcentaje a cada una de las preguntas según correspondiera, para ello no se utilizó ningún programa estadístico en especial.

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1.- Análisis e Interpretación

El estudio se centralizó en la infección de vías urinarias y sus factores de riesgo en pacientes hospitalizados, la evolución que sufre el agente patógeno durante el periodo comprendido desde el inicio, incubación y la enfermedad misma, hasta concluir con el tratamiento, tendiendo a generar resistencia bacteriana a la familia de fármacos de las fluoroquinolonas.

Para ver la tasa de resistencia hacia estos medicamentos en pacientes hospitalizados, se realizaron análisis de orina y posteriormente se efectuaron cultivos, se identificó el agente causal de la infección.

Se realizó el antibiograma para determinar la resistencia a los principales fármacos de la familia de las fluoroquinolonas así: Ácido Nalidíxico de primera generación, Ciprofloxacina, Norfloxacina y Ofloxacina de segunda generación, Levofloxacina de tercera generación y Moxifloxacina de cuarta generación.

La información para conocer los factores de riesgo, las posibles causas para que se produzca la Infección de Vías Urinarias, se obtuvo mediante una encuesta realizada a los pacientes con esta infección.

Seguidamente detallaremos las tablas y gráficos de las respectivas preguntas del cuestionario, los resultados de los análisis de las muestras de orina, los urocultivos y antibiogramas, todos estos datos expresados en estadística descriptiva,

La comprobación de la hipótesis planteada se contrastó con un estimador estadístico como es el Chi cuadrado, debido a las características de los datos manejados en este estudio.

**Análisis de la resistencia y sensibilidad a los fármacos de la familia de las
Fluoroquinolonas**

Ácido Nalidíxico

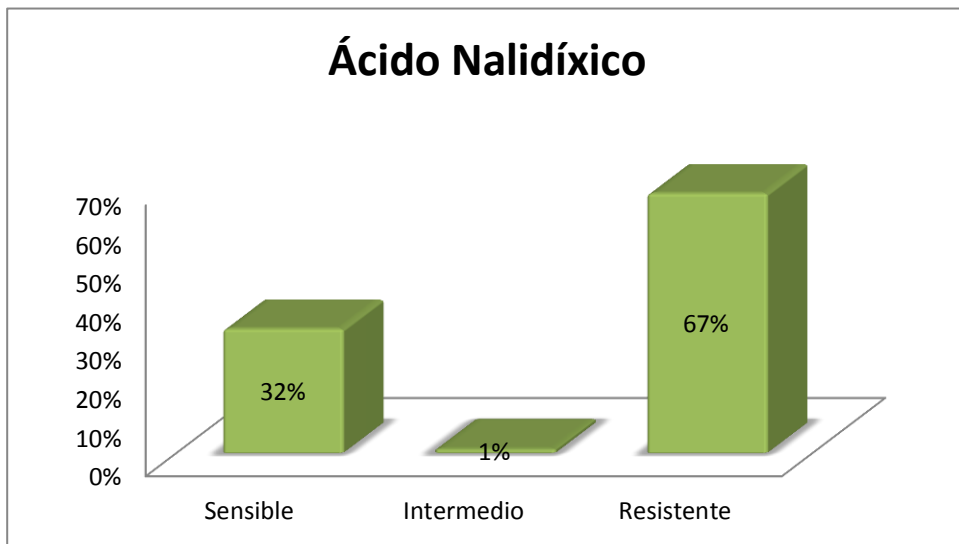
Tabla 6. Ácido Nalidíxico

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Sensible	32%	32
Intermedio	1%	1
Resistente	67%	67

Fuente: Análisis microbiológicos

Elaborado por: El Investigador

Grafico 7. Ácido Nalidíxico



Fuente: Análisis microbiológicos

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- Se analizaron un total de 100 urocultivos positivos de pacientes hospitalizados, el 67% es resistente al Ácido Nalidíxico, el 1% presenta una sensibilidad intermedia y el 32% es sensible a este medicamento.

Interpretación.- El Ácido Nalidíxico es una Quinolona de primera generación, por lo que el uso prolongado e indiscriminado desde su aparición, ha generado que en la actualidad su tasa de sensibilidad frente a uropatógenos haya descendido considerablemente.

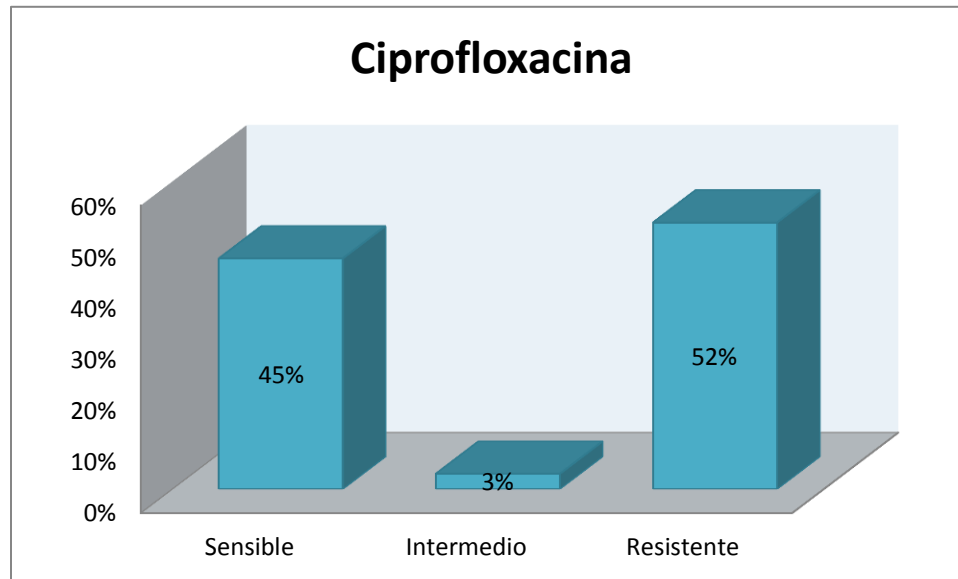
Ciprofloxacina

Tabla 7. *Ciprofloxacina*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Sensible	45%	45
Intermedio	3%	3
Resistente	52%	52

Fuente: Análisis microbiológicos
Elaborado por: El Investigador

Gráfico 8. *Ciprofloxacina*



Fuente: Análisis microbiológicos
Elaborado por: El Investigador

Análisis.- En cuanto a la Ciprofloxacina de 100 urocultivos positivos de pacientes hospitalizados, el 45% tiene sensibilidad a la Ciprofloxacina, el 3% tiene una sensibilidad intermedia y el 52% presenta resistencia hacia este medicamento, completando un total del 100% de muestras analizadas,

Interpretación.- Según los datos obtenidos hay que señalar que este medicamento pertenece a la segunda generación de la familia de las fluoroquinolonas y es uno de los que con más frecuencia se utiliza para tratar las Infecciones de Vías Urinarias, de ahí su alta tasa de resistencia por parte de los patógenos urinarios.

Norfloxacin

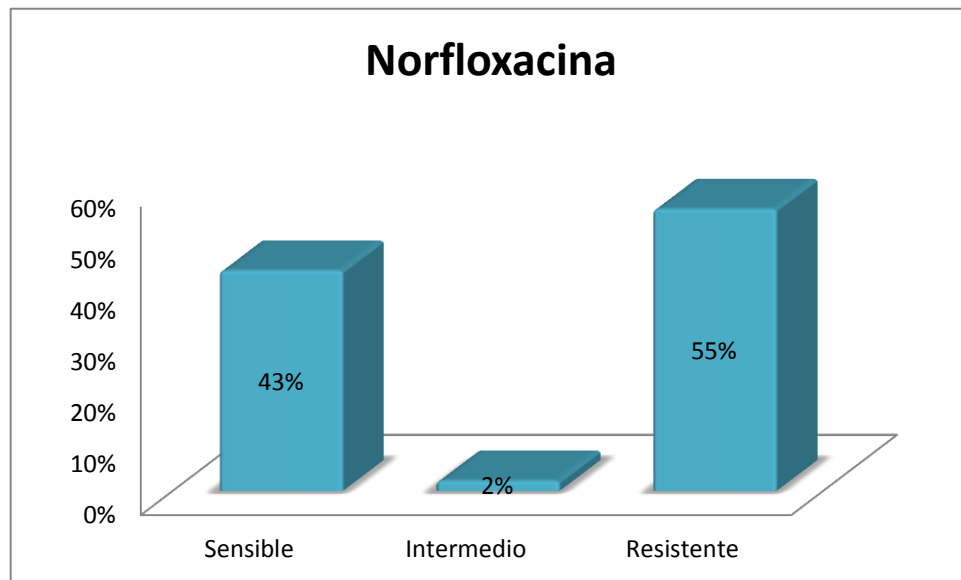
Tabla 8. *Norfloxacin*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Sensible	43%	43
Intermedio	2%	2
Resistente	55%	55

Fuente: Análisis microbiológicos

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 9. *Norfloxacin*



Fuente: Análisis microbiológicos

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- Al analizar el 100% de muestras con urocultivos positivos en pacientes hospitalizados con Infecciones de Vías Urinarias, el 43% arrojó que es sensible a la norfloxacina, el 2% tiene una sensibilidad intermedia, el 55% de las muestras es resistente.

Interpretación.- De los resultados obtenidos se aprecia que la tasa de resistencia de norfloxacina en infección de vías urinarias es alta. Este medicamento es una fluoroquinolona de segunda generación y su alta tasa de resistencia obliga a que su administración en pacientes hospitalizados se lo realice con prudencia.

Ofloxacina

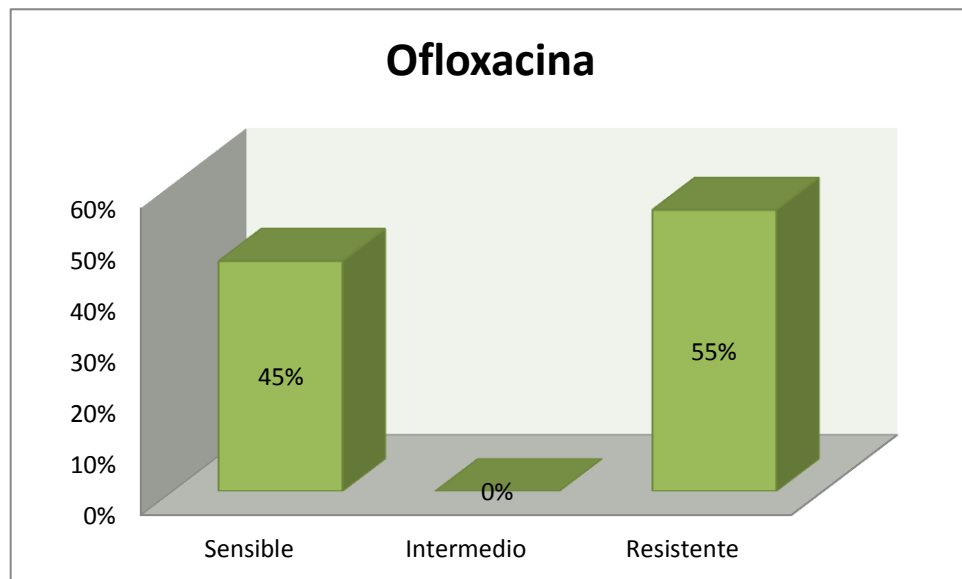
Tabla 9.*Ofloxacina*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Sensible	45%	45
Intermedio	0%	0
Resistente	55%	55

Fuente: Análisis microbiológicos

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 10. *Ofloxacina*



Fuente: Análisis microbiológicos

Elaborado por: Investigador

Análisis.- Se analizaron a 100 pacientes con urocultivos positivos para infección de vías urinarias, el 45% resultaron ser sensibles a este medicamento, el 55% fueron resistentes, no hubo sensibilidad intermedia.

Interpretación.- La Ofloxacina es una fluoroquinolona de segunda generación su uso es más restringido para tratar Infecciones de Vías Urinarias. Su uso por largo tiempo provoca resistencia bacteriana a este medicamento. Como se demuestra en el gráfico, las fluoroquinolonas de segunda generación son las más utilizadas para este tipo de infección.

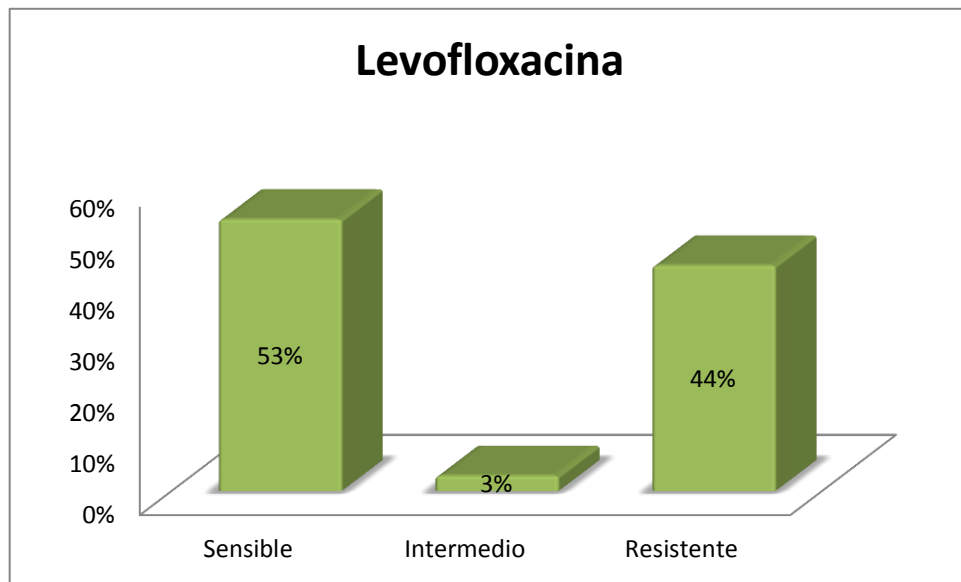
Levofloxacin

Tabla 10. *Levofloxacin*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Sensible	53%	53
Intermedio	3%	3
Resistente	44%	44

Fuente: Análisis microbiológicos
Elaborado por: El Investigador

Gráfico 11. *Levofloxacin*



Fuente: Análisis microbiológicos
Elaborado por: El Investigador

Análisis.- El 53% es sensible a la Levofloxacin, el 3% tiene una sensibilidad intermedia, el 44% se observa una resistencia en urocultivos positivos de pacientes hospitalizados con Infecciones de Vías Urinarias.

Interpretación.- Según los datos obtenidos se evidencia una resistencia evidente a este medicamento el cual pertenece a la familia de las fluoroquinolonas de tercera generación, su acción es dos veces más potente que los medicamentos de segunda generación.

Moxifloxacin

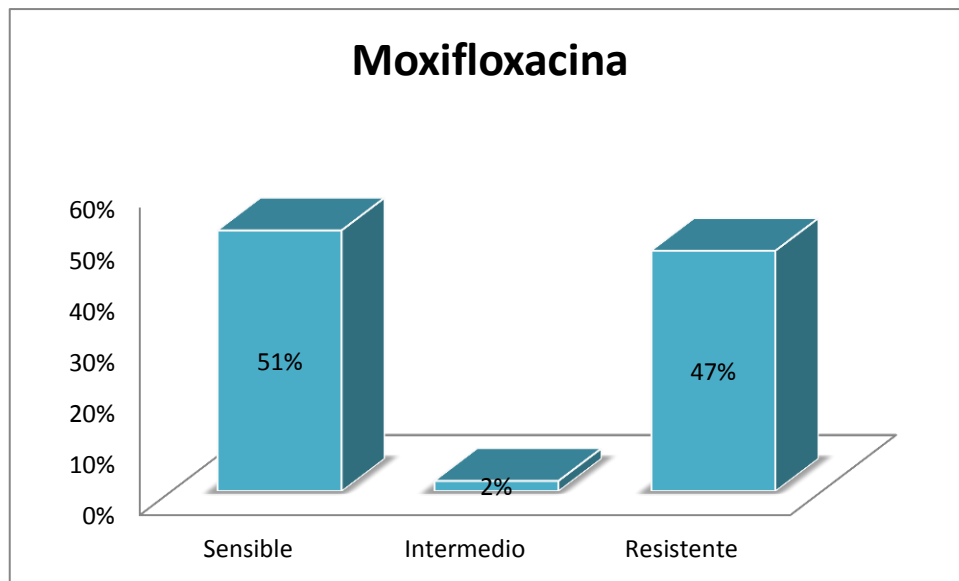
Tabla 11. *Moxifloxacin*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Sensible	51%	51
Intermedio	2%	2
Resistente	47%	47

Fuente: Análisis microbiológicos

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 12. *Moxifloxacin*



Fuente: Análisis microbiológicos

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- Habiendo analizado las muestras de pacientes con urocultivos positivos para Infección de Vías Urinarias, el 51% es sensible a la Moxifloxacin, el 2% presenta una sensibilidad intermedia y el 47% es resistente a este medicamento.

Interpretación.- La Moxifloxacin pertenece a la familia de las fluoroquinolonas de cuarta generación, es un medicamento de amplio espectro, su uso es exclusivo para pacientes hospitalizados y en Unidad de Cuidados Intensivos. Pese a ser un medicamento de última generación su tasa de resistencia es elevada en pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias.

Análisis de los Principales Patógenos Urinarios

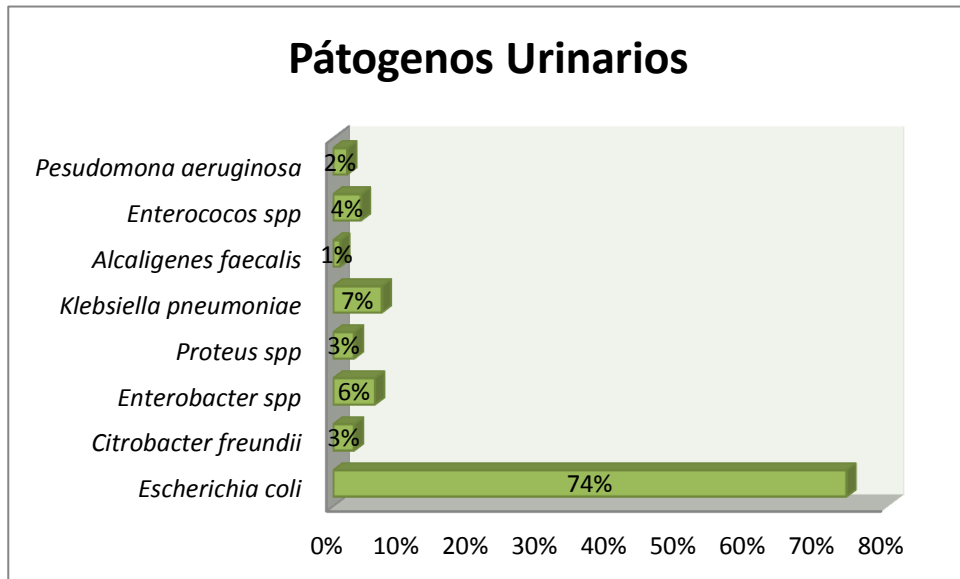
Tabla 12. Principales patógenos urinarios

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
<i>Escherichia coli</i>	74%	74
<i>Citrobacter freundii</i>	3%	3
<i>Enterobacter spp</i>	6%	6
<i>Proteus spp</i>	3%	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7%	7
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1%	1
<i>Enterococos spp</i>	4%	4
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	2%	2

Fuente: Análisis microbiológicos

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 13. Principales patógenos urinarios



Fuente: Análisis microbiológicos

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- Del total de urocultivos analizados, el 74% es causada por la bacteria *Escherichia coli*, el 7% por la bacteria *Klebsiella pneumoniae*, el 6% por la bacteria *Enterobacter spp*, el 4% por la bacteria *Enterococos spp*, el 3% por la bacteria *Proteus spp*, el 3% por la bacteria *Citrobacter freundii*, el 2% por la bacteria *Pseudomona aeruginosa* y el 1% por la bacteria *Alcaligenes faecalis*.

Interpretación.- Como podemos observar el patógeno predominante para causar Infección de Vías Urinarias es la bacteria *Escherichia coli*, las demás bacterias urinarias representan una proporción pequeña en comparación con la bacteria predominante.

Encuesta Dirigida a los Pacientes internados en el hospital IESS Ambato con Infección de Vías Urinarias

Pregunta No 1: ¿Conoce que es una Infección de Vías Urinarias?

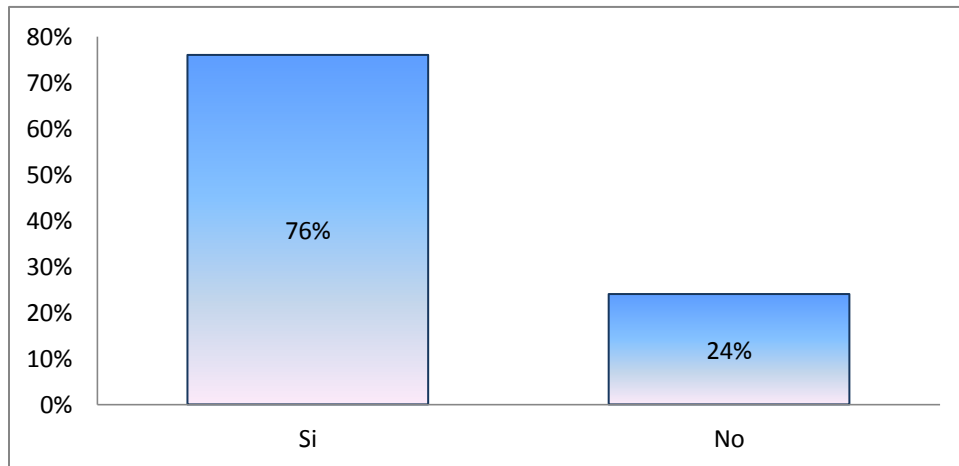
Tabla 13.*Que es una Infección de Vías Urinarias*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Si	76%	76
No	24%	24

Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 14.*Que es una Infección de Vías Urinarias*



Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- De un total de 100 pacientes que fueron internados con un diagnóstico de Infección de Vías Urinarias, el 76% si conoce las características de esta enfermedad, el 24% no conoce las características de esta patología.

Interpretación.-De los resultados obtenidos se evidencia que la mayoría de encuestados si conocen que es una infección de vías urinarias, comprendiendo sus riesgos al no ser tratadas a tiempo.

Pregunta No 2: ¿Conoce las causas de una infección de vías urinarias?

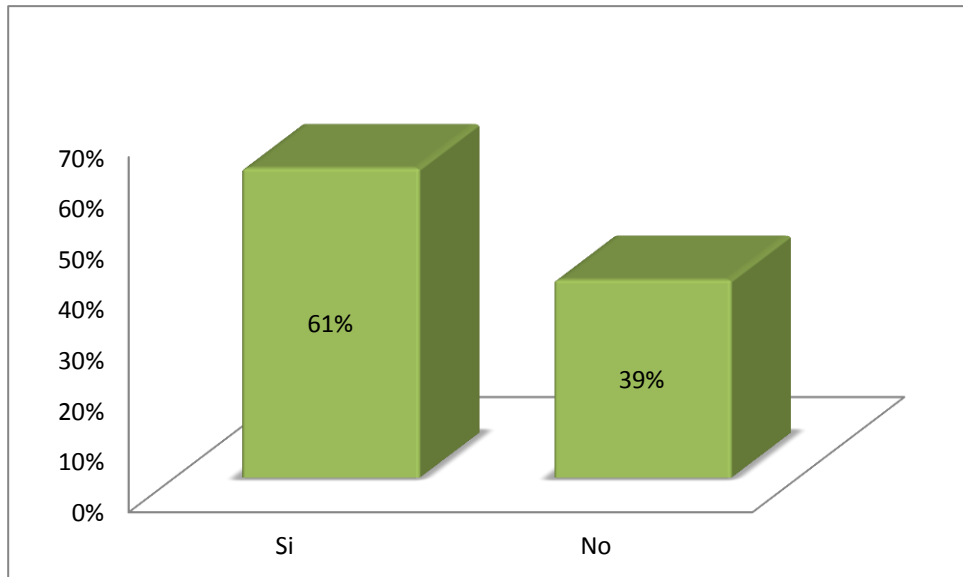
Tabla 14. *Conoce las causas de una infección de vías urinarias*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Si	61%	61
No	39%	39

Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 15. *Conoce las causas de una infección de vías urinarias*



Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- De los pacientes encuestados el 61% conocen las principales causas por las que se producen las Infecciones de Vías Urinarias, mientras que el 39% no conocen las causas para que se produzca esta infección.

Interpretación.- La mayoría de los pacientes encuestados si conocen las causas por las que se producen las Infecciones de Vías Urinarias. Entre estas podemos citar: Embarazo, actividad sexual, obstrucción urinaria, reflujo vesicoureteral, factores genéticos, etc.

Pregunta No 3

¿Conoce los principales síntomas de la infección de vías urinarias?

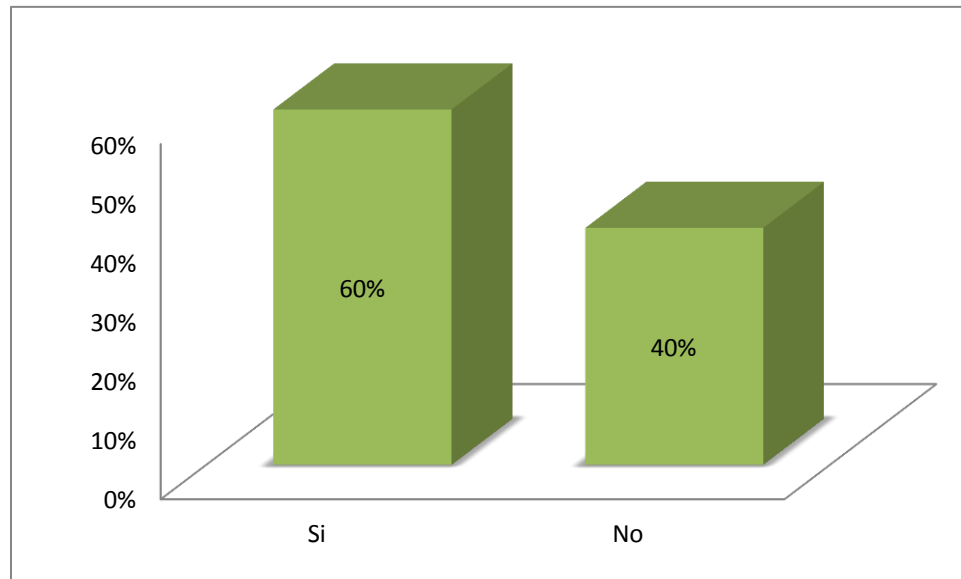
Tabla 15. *Conoce los principales síntomas de la infección de vías urinarias*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Si	60%	60
No	40%	40

Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 16. *Conoce los principales síntomas de la infección de vías urinarias*



Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- El 60% de los pacientes encuestados señala que si conoce los síntomas de esta infección, mientras que un 40% de los pacientes encuestados no conocen los síntomas.

Interpretación.- De los resultados obtenidos se aprecia que la mayoría de pacientes hospitalizados encuestados conocen los síntomas de una infección de vías urinarias. Los pacientes que desconocen los síntomas de esta infección, en la mayoría de los casos no asocia la posible presencia de infección de vías urinarias lo que podría retardar un diagnóstico oportuno.

Pregunta No 4

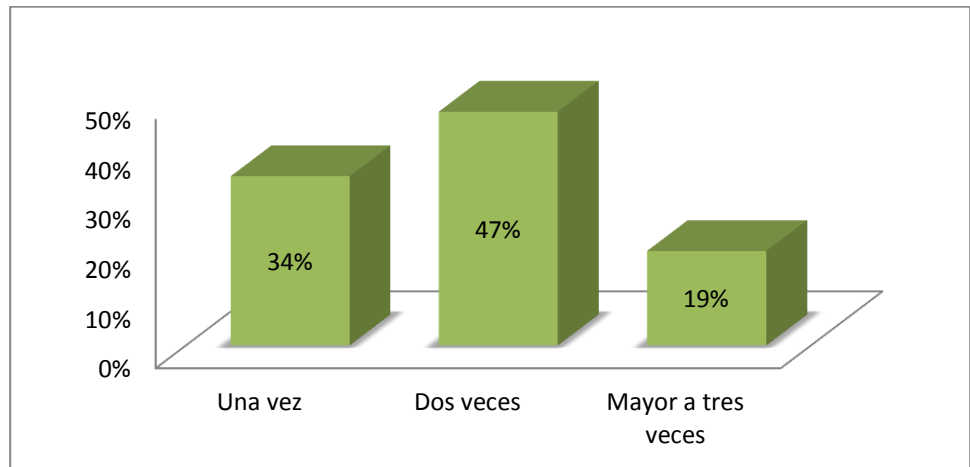
¿Cuántas veces ha contraído Infección de Vías Urinarias en los últimos dos años?

Tabla 16. *Cuántas veces ha contraído Infección de Vías Urinarias en los últimos dos años*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Una vez	34%	34
Dos veces	47%	47
Mayor a tres veces	19%	19

Fuente: Encuesta
Elaborado por: El Investigador

Gráfico 17. *Cuántas veces ha contraído Infección de Vías Urinarias en los últimos dos años*



Fuente: Encuesta
Elaborado por: El Investigador

Análisis.- Del total de los pacientes analizados el 34% ha contraído Infección de Vías Urinarias una sola vez en los últimos dos años, el 47% ha desarrollado esta infección por dos ocasiones y el 19% lo ha contraído por tres o más ocasiones en los últimos dos años.

Interpretación.- Según los resultados obtenidos vemos que la mayoría de pacientes ha padecido de infección de vías urinarias por dos ocasiones, convirtiéndose en pacientes que tienden a desarrollar resistencia bacteriana por la recurrencia de la infección.

Pregunta No 5

¿Conoce las posibles complicaciones si no es tratada a tiempo la Infección de Vías Urinarias?

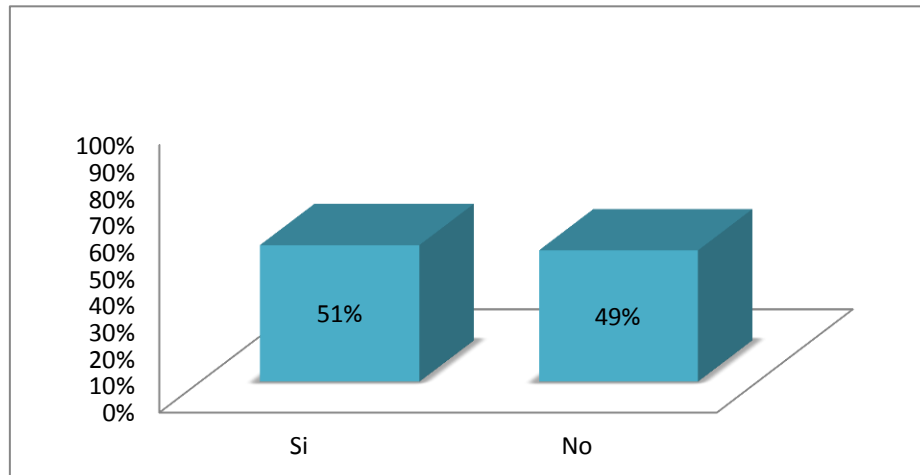
Tabla 17. *Conoce las posibles complicaciones si no es tratada a tiempo la Infección de Vías Urinarias.*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Si	51%	51
No	49%	49

Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 18. *Conoce las posibles complicaciones si no es tratada a tiempo la Infección de Vías Urinarias*



Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- Del total de pacientes encuestados por Infección de Vías Urinarias, el 51% tiene conocimiento de las complicaciones que conlleva el no ser tratadas a tiempo, mientras que el 49% de los pacientes no tiene conocimiento de sus complicaciones clínicas.

Interpretación.- La mayoría de pacientes encuestados conoce las complicaciones clínicas de la infección de vías urinarias como: bacteriemia, sepsis, abscesos renales y perirrenales, resistencia bacteriana, pielonefritis enfisematosa, deterioro de la función renal, etc. Mientras el porcentaje de pacientes que desconocen las complicaciones de

IVU están más propensos a padecer complicaciones por no tratar a tiempo esta infección.

Pregunta No 6

¿Ha sido hospitalizado por infección de vías urinarias anteriormente?

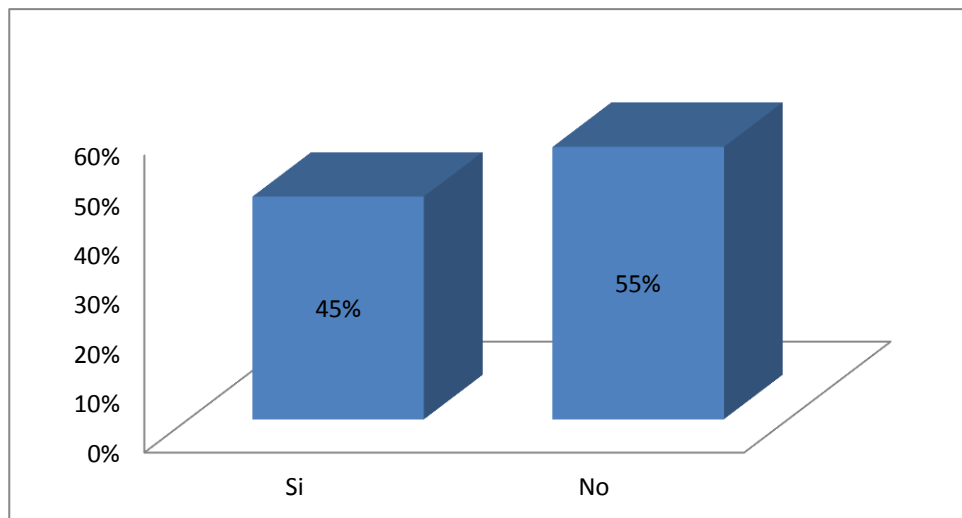
Tabla 18. *Ha sido hospitalizado por infección de vías urinarias anteriormente*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Si	45%	45
No	55%	55

Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 19. *Ha sido hospitalizado por infección de vías urinarias anteriormente*



Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Análisis.-Del total de pacientes encuestados el 45% ha sido hospitalizado anteriormente con un diagnóstico de Infecciones de Vías Urinarias, mientras que el 55% de los pacientes no han sido hospitalizados por esta misma infección.

Interpretación.- Según los resultados obtenidos la mayoría de pacientes no han sido hospitalizados anteriormente con infección de vías urinarias, significando que antes se han tratado ambulatoriamente y actualmente se ha agravado su cuadro clínico requiriendo hospitalización.

Pregunta No 7

¿Ha sido hospitalizado por otro motivo, dentro del hospital ha contraído Infección de Vías Urinarias?

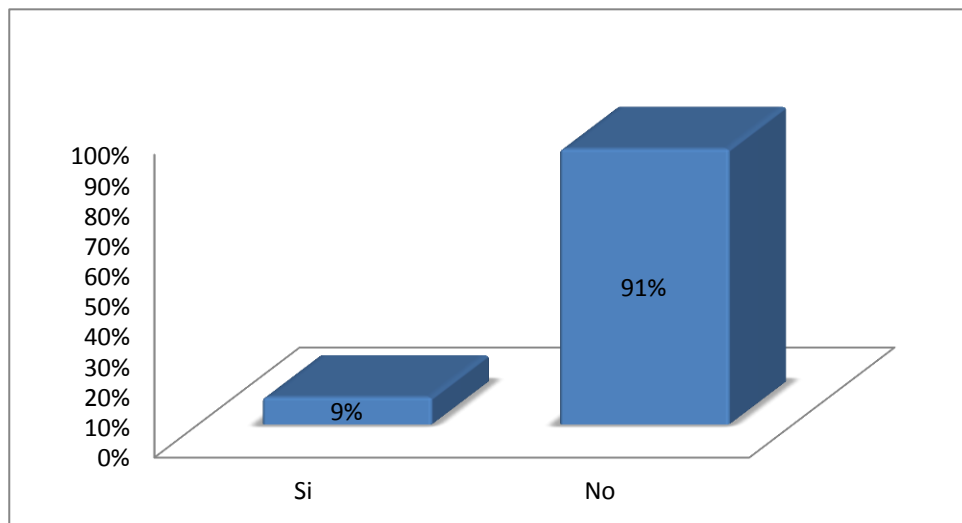
Tabla 19. *Infección por agentes nosocomiales*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Si	9%	9
No	91%	91

Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 20. *Infección por agentes nosocomiales*



Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Análisis.-En lo referente a las Infecciones de Vías Urinarias adquiridas dentro de la casa de salud por agentes bacterianos nosocomiales el 9% de los pacientes hospitalizados ha desarrollado esta infección dentro de la Institución de salud, el 91% de los pacientes ha contraído la infección fuera de la casa de salud.

Interpretación.- A pesar de que el porcentaje de pacientes que han contraído infección de vías urinarias en el hospital es bajo no deja de ser un problema significativo, esto pone en evidencia de que la esterilidad del entorno del paciente no es el óptimo, dando paso al desarrollo de agentes patógenos oportunistas.

Pregunta No 8

¿Conoce cuáles son los medicamentos para tratar Infección de Vías Urinarias?

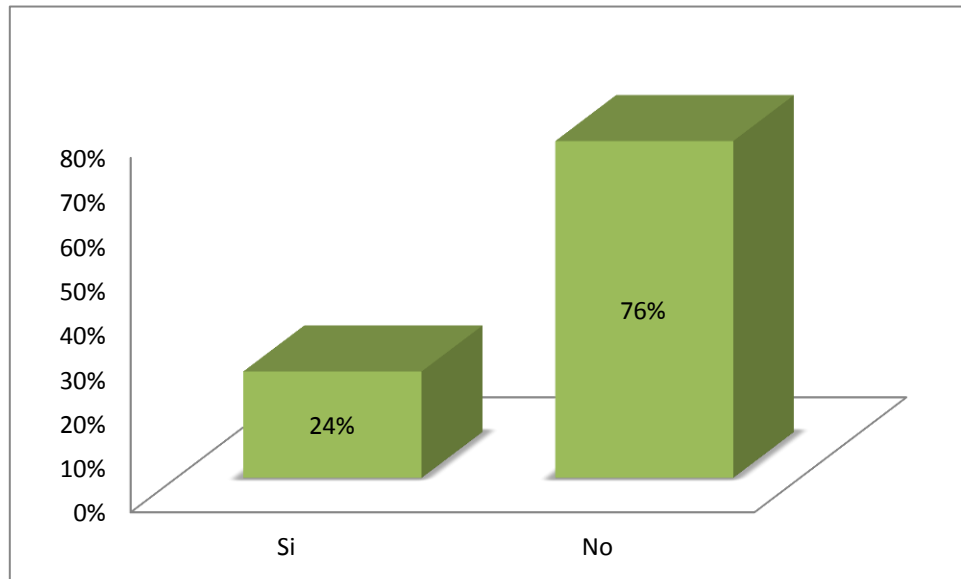
Tabla 20. *Conoce los medicamentos para tratar Infección de Vías Urinarias*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Si	24%	24
No	76%	76

Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 21. *Conoce los medicamentos para tratar Infección de Vías Urinarias*



Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- Al referirnos al conocimiento que tiene el paciente sobre los antibióticos para tratar Infección de Vías Urinarias, el 24% de los pacientes tiene conocimiento sobre cuáles medicamentos son utilizados para su tratamiento, el 76% desconoce cuáles son los antibióticos para tratar esta infección.

Interpretación.- El desconocimiento de la mayoría de los pacientes encuestados para el tratamiento de infección de vías urinarias es un indicativo de que no conocen el uso racional de antibióticos.

Pregunta No 9

¿Ha recibido medicación como Ciprofloxacina, Norfloxacina u otro medicamento?

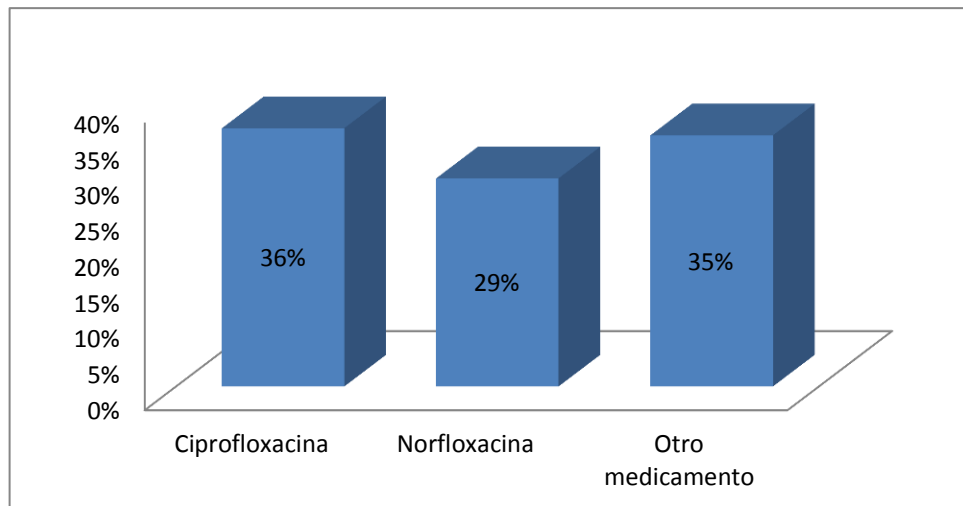
Tabla 21. *Medicación con Ciprofloxacina Norfloxacina u otro medicamento*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Ciprofloxacina	36%	36
Norfloxacina	29%	29
Otro medicamento	35%	35

Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 22. *Medicación con Ciprofloxacina Norfloxacina u otro medicamento*



Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- De los pacientes encuestados, el 36% han sido tratados con Ciprofloxacina, el 29% con Norfloxacina y el 35% han sido tratados con otro medicamento.

Interpretación.- La mayoría de pacientes encuestados han recibido tratamiento con Ciprofloxacina y Norfloxacina pertenecientes a la familia de las fluoroquinolonas, siendo los más utilizados para el tratamiento de Infecciones de Vías Urinarias en el área de emergencia, en si la suma de los dos medicamentos nos da un total de 65% de pacientes que son tratados con fluoroquinolonas.

Pregunta No 10

¿Luego de cumplir con el tratamiento se ha recuperado satisfactoriamente?

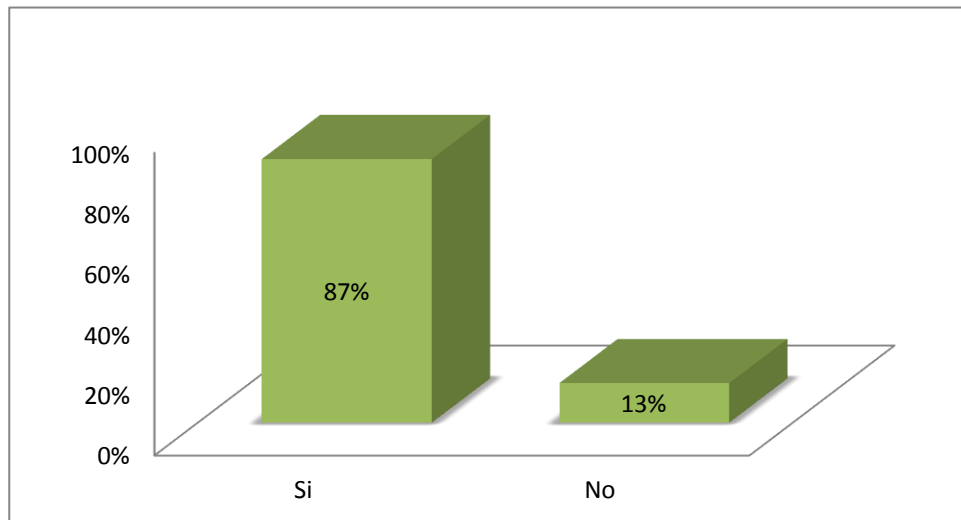
Tabla 22. *Recuperación satisfactoria*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Si	87%	87
No	13%	13

Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 23. *Recuperación satisfactoria*



Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- Del total de pacientes encuestados con Infección de Vías Urinarias, el 87% manifiesta que al finalizar el tratamiento los signos y síntomas desaparecen por completo, mientras que en el 13 % de los pacientes luego de cumplir con el tratamiento aún siguen presentando algún tipo de molestias.

Interpretación.- Este porcentaje de pacientes que no se recuperan por completo, se debe a pacientes procedentes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), los cuales presentan cepas de bacterias con una alta tasa de resistencia a los antibióticos de primera elección, por lo que para su tratamiento se emplean antibióticos de mayor espectro.

Pregunta No 11

¿Conoce que significa el término resistencia bacteriana?

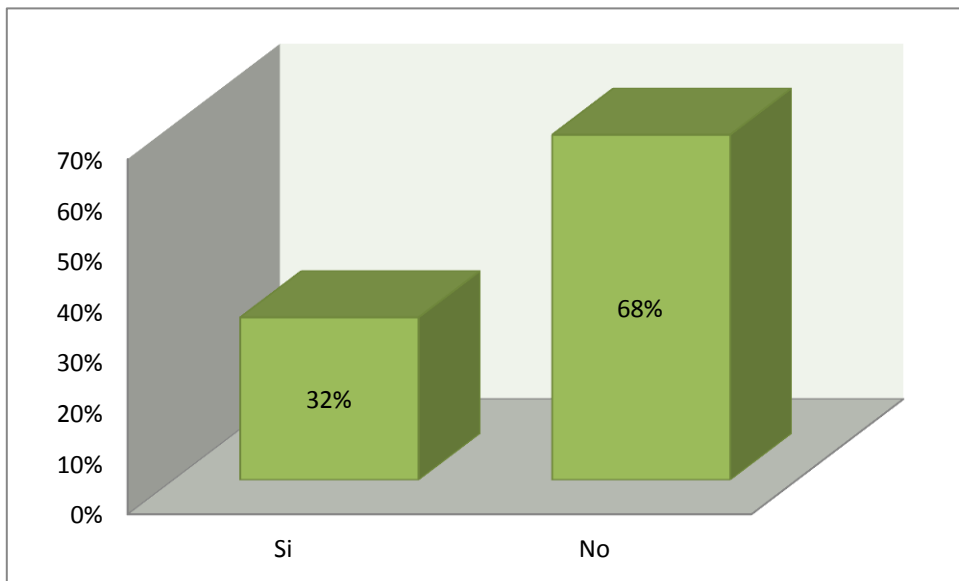
Tabla 23. *Conoce que significa el término resistencia bacteriana*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Si	32%	32
No	68%	68

Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 24. *Conoce que significa el término resistencia bacteriana*



Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- Del total de pacientes encuestados, el 32% conoce qué es y por qué se da la resistencia bacteriana, el 68% desconoce el significado de ese término.

Interpretación.- Debido al desconocimiento, al desinterés y a la poca información que se brinda al paciente, este desconoce de la patogenia de las bacterias para producir resistencia bacteriana, en muchos de los casos agravando su cuadro clínico en infecciones posteriores.

Pregunta No 12

¿Conoce las causas de la resistencia bacteriana?

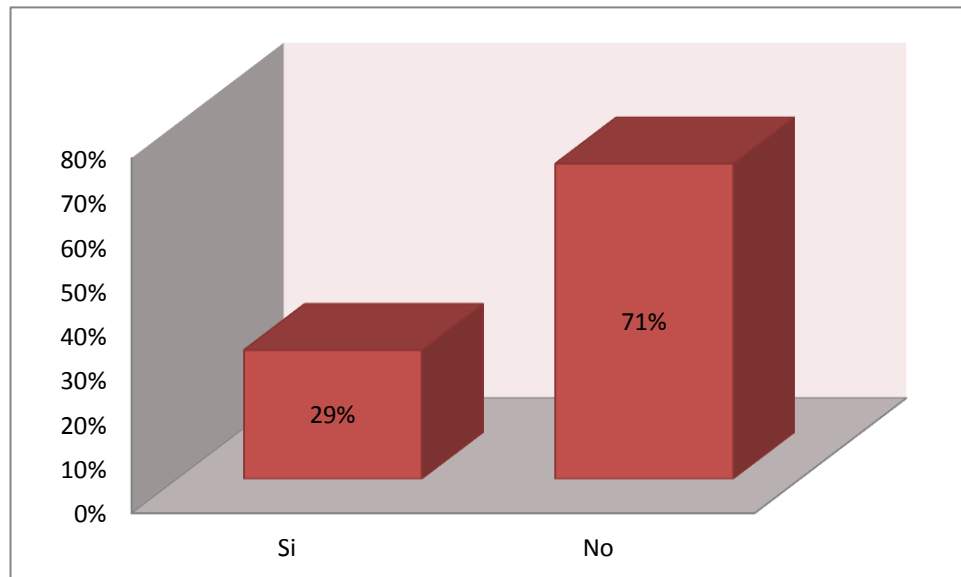
Tabla 24. *Conoce las causas de la resistencia bacteriana*

Opciones	Porcentaje	Frecuencia
Si	29%	29
No	71%	71

Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 25. *Conoce las causas de la resistencia bacteriana*



Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- De un total de 100 pacientes encuestados con Infecciones de Vías Urinarias, el 29% sabe por qué se da la resistencia bacteriana, mientras que la mayoría de pacientes es decir el 71% desconoce sus causas.

Interpretación.- Al ser la mayoría los pacientes los que desconocen las causas de la resistencia bacteriana es necesario mencionar que se da por: infecciones recurrentes, incumplimiento en el tiempo y dosis del tratamiento, automedicación, pacientes inmunodeprimidos, desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los agentes patógenos. Por todas estas causas el paciente sin saberlo está generando resistencia.

Análisis de los factores no modificables

Género

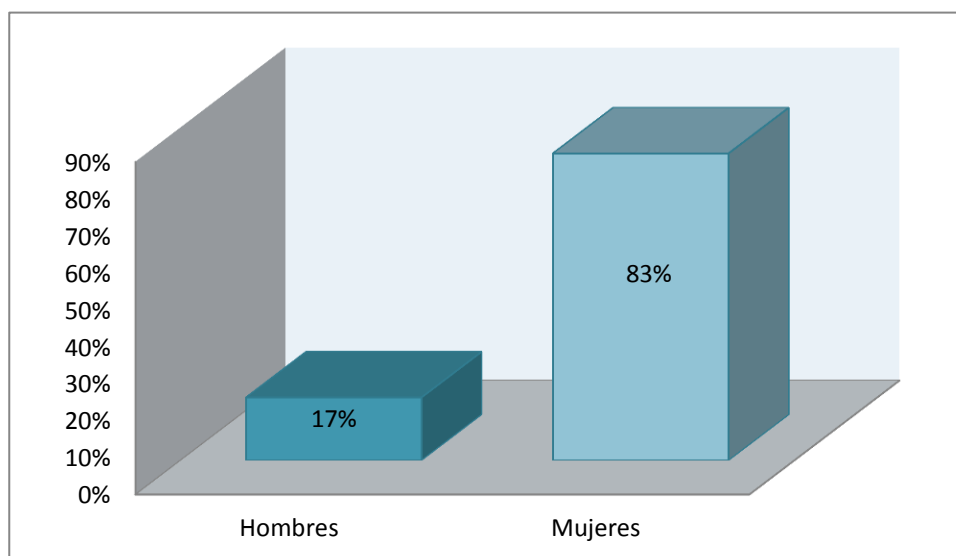
Tabla 25. *Análisis del género en pacientes hospitalizados con Infecciones de Vías Urinarias del Hospital IESS Ambato*

Género	Porcentaje	Frecuencia
Hombre	17%	17
Mujer	83%	83

Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 26. *Análisis del género en pacientes hospitalizados con Infecciones de Vías Urinarias del Hospital IESS Ambato*



Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- La distribución por género en esta Institución de Salud fue del 17% para los hombres y del 83% para las mujeres dándonos un total del 100%.

Interpretación.- Se evidencia un claro y elevado dominio por parte del sexo femenino, convirtiéndose en la parte de la población más propensa a padecer esta infección, ya sea por su estructura anatómica o a su vez por el medio social en que se desenvuelve.

Edad

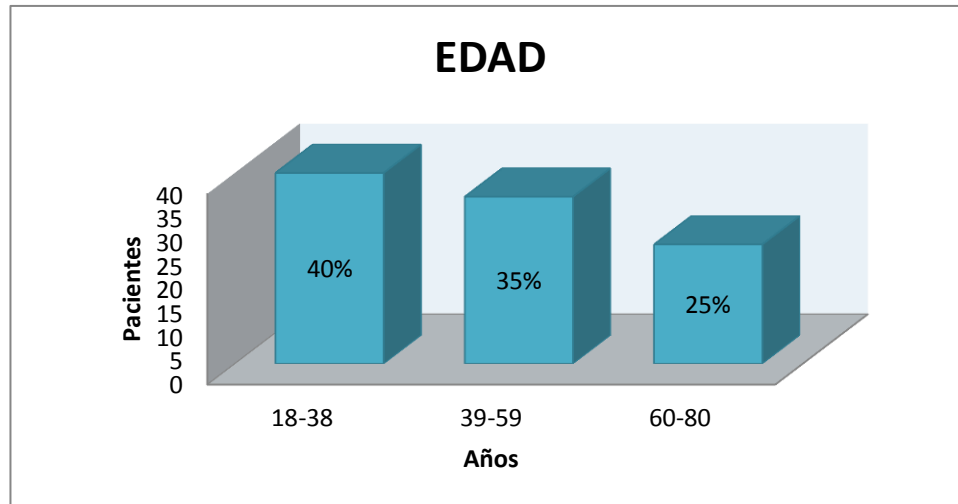
Tabla 26. *Distribución de pacientes con Infecciones de Vías Urinarias por edades*

Años	Porcentaje	Frecuencia
18-38	40%	40
39-59	35%	35
60-80	25%	25

Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Gráfico 27. *Distribución de pacientes con Infecciones de Vías Urinarias por edades*



Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- De un total de 100 pacientes hospitalizados con Infecciones de Vías Urinarias, el 40% tiene de 18 a 38 años, el 35% tiene de 39 a 59 años y el 25% tiene de 60 a 80 años.

Interpretación.- Se evidencia que los pacientes con edad entre 18 y 38 años tienen mayor probabilidad de presentar infección de vías urinarias. El riesgo va disminuyendo conforme la edad del paciente va aumentando. La edad promedio de los pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias es de 44.9 años, el rango de edad va desde los 18 a 80 años.

Grupo Étnico

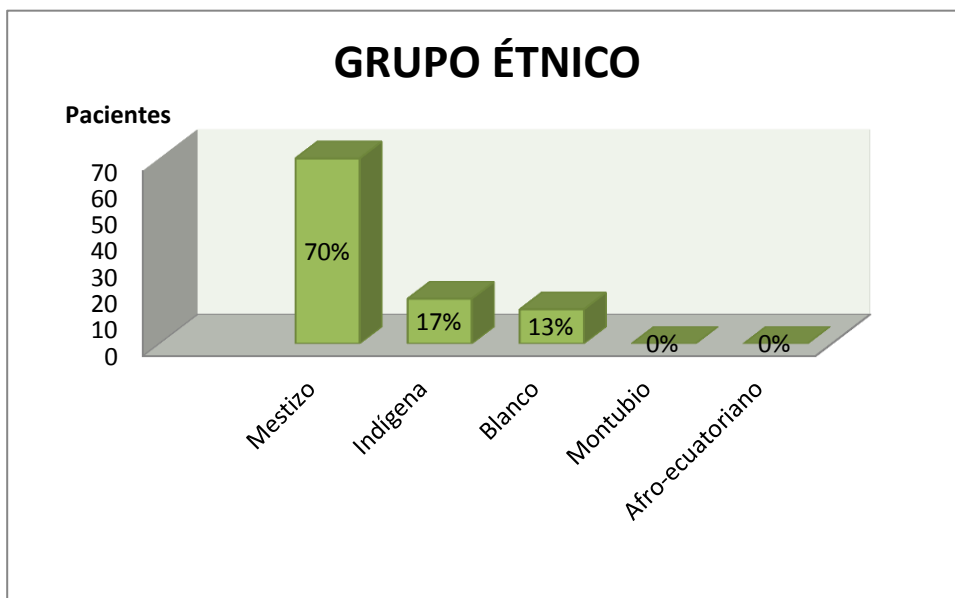
Tabla 27. Análisis del grupo étnico de los pacientes hospitalizados con Infecciones de Vías Urinarias del Hospital IESS Ambato

Grupo Étnico	Porcentaje	Frecuencia
Mestizo	70%	70
Indígena	11%	11
Blanco	19%	19
Montubio	0%	0
Afro-ecuatoriano	0%	0

Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Grafico 28. Análisis del grupo étnico de los pacientes hospitalizados con Infecciones de Vías Urinarias del Hospital IESS Ambato



Fuente: Encuesta

Elaborado por: El Investigador

Análisis.- Del total de pacientes encuestados con Infecciones de Vías Urinarias, el 70% es Mestizo, el 11% es Indígena y el 19% es Blanco.

Interpretación.- De los pacientes encuestados se evidencia claramente que el grupo étnico de mayor prevalencia es el mestizo por ende es el que tiene mayor susceptibilidad a contraer esta infección.

4.2.-Comprobación de hipótesis

4.2.1.- Planteamiento del Problema

Modelo Lógico

H₀ = La resistencia bacteriana a fluoroquinolonas es elevada en pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias

H₁ = La resistencia bacteriana a fluoroquinolonas no es elevada en pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias

Modelo Estadístico

Para la comprobación de la hipótesis se empleó el estadígrafo de distribución libre conocido como prueba del chi cuadrado, pues se contrastó los valores observados y esperados, encontrando que hay similitud entre estos, permitiendo la comparación a partir de la hipótesis que se quiere verificar, permitiendo la correlación de las variables en estudio.

Simbología:

$$X^2_c = \frac{(FO - FE)^2}{FE}$$

X²c= Chi cuadrado

FO = Frecuencias observadas

FE = Frecuencias esperadas

Margen de error

$$1 - 0.95 = 0.05\%$$

Grados de libertad

$$gl = (F-1)(C-1)$$

$$gl = (6-1)(3-1) \quad gl = 10$$

Obtenidos los grados de libertad= 10, y los valores X²t estimado de 0.05 es igual a 18.307 De acuerdo con la tabla del Chi cuadrado.

4.2.2 Calculo de chi cuadrado X^2c

Para realizar la tabulación de los datos obtenidos no se tomaran en cuenta la encuesta realizada a los pacientes ya que esos datos solo sirven para tener un conocimiento de los factores de riesgo y causas del tema en estudio y no influyen de manera directa con la hipótesis del tema en estudio. Solo se tomara en cuenta los análisis de laboratorio como el cultivo y antibiograma. Con los cuales vamos a trabajar en las frecuencias observadas, en las frecuencias esperadas, detalladas a continuación.

Matriz de Frecuencia Observada del X^2c

Tabla 28. *Calculo de la matriz de Frecuencia Observada del X^2c*

OPCIONES	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE	TOTAL
Ácido Nalidíxico	32	1	67	100
Ciprofloxacina	45	3	52	100
Norfloxacina	43	2	55	100
Ofloxacina	45		55	100
Levofloxacina	53	3	44	100
Moxifloxacina	51	2	47	100
TOTAL	269	11	320	600

Fuente: Análisis microbiológicos

Elaborado por: El Investigador

Matriz de Frecuencia Esperada del X^2c

Tabla 29. *Calculo de la matriz de Frecuencia Esperada del X^2c*

OPCIONES	SENSIBLE	INTERMEDIO	RESISTENTE
Ácido Nalidíxico	44.8333	1.8333	53.3333
Ciprofloxacina	44.8333	1.8333	53.3333
Norfloxacina	44.8333	1.8333	53.3333
Ofloxacina	44.8333	1.8333	53.3333
Levofloxacina	44.8333	1.8333	53.3333
Moxifloxacina	44.8333	1.8333	53.3333

Fuente: Análisis microbiológicos

Elaborado por: El Investigador

Matriz del X^2c

Tabla 30. Cálculo de la matriz del X^2c

Opciones	FO	FE	FO-FE	(FO-FE) ²	$\frac{(FO-FE)^2}{FE}$
Ácido Nalidíxico	32	44.8333	-12.8333	164.6936	3.6735
	1	1.8333	-0.8333	0.6944	0.3788
	67	53.3333	13.6667	186.7787	3.5021
Ciprofloxacina	45	44.8333	0.1667	0.0278	0.0006
	3	1.8333	1.1667	1.3612	0.7425
	52	53.3333	-1.3333	1.7777	0.0333
Norfloxacina	43	44.8333	-1.8333	3.3610	0.0750
	2	1.8333	0.1667	0.0278	0.0152
	55	53.3333	1.6667	2.7779	0.0521
Ofloxacina	45	44.8333	0.1667	0.0278	0.0006
	0	1.8333	-1.8333	3.3610	1.8333
	55	53.3333	1.6667	2.7779	0.0521
Levofloxacina	53	44.8333	8.1667	66.6950	1.4876
	3	1.8333	1.1667	1.3612	0.7425
	44	53.3333	-9.3333	87.1105	1.6333
Moxifloxacina	51	44.8333	6.1667	38.0282	0.8482
	2	1.8333	0.1667	0.0278	0.0152
	47	53.3333	-6.3333	40.1107	0.7521
				X²c	15.8380

Fuente: Análisis microbiológicos

Elaborado por: El Investigador

4.3 Decisión de Hipótesis

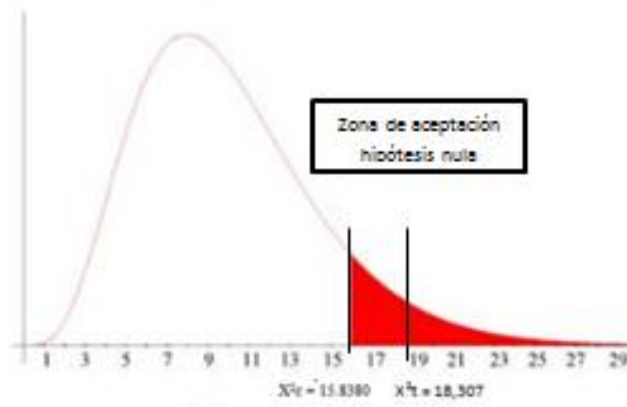
Obtenidos los datos a través de urocultivos y antibiogramas se puede determinar que no es significativo ya que el valor de $X^2t = 18,307 > X^2c = 15.8380$

Ya que el X^2c , calculado es menor que el X^2t estimado de la tabla, se rechazó la hipótesis alterna y se acepta a la hipótesis nula que enuncia lo siguiente “La resistencia bacteriana a fluoroquinolonas no es elevada en pacientes hospitalizados

con infección de vías urinarias”. Pero se demostró que la resistencia bacteriana a fluoroquinolonas en pacientes hospitalizados tiene un porcentaje significativo.

4.4 Grafico de verificación de hipótesis

Gráfico 29. *Distribución chi cuadrado de los valores calculados*



Fuente: Análisis microbiológicos
Elaborado por: El Investigador

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

Una vez concluida la investigación de resistencia bacteriana a fluoroquinolonas en pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias atendidos en el hospital IESS Ambato, de acuerdo a los objetivos planteados y el análisis e interpretación de los resultados obtenidos, se llegó a las siguientes conclusiones:

- Con los resultados obtenidos se evidencio que las fluoroquinolonas de primera y segunda generación como: Ácido Nalidíxico, Ciprofloxacina, Norfloxacina y Ofloxacina tienen una tasa de resistencia bacteriana del 57.25%, mientras que las fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación Levofloxacina y Moxifloxacina tienen una tasa de resistencia del 45.5%.
- El patógeno que con mayor frecuencia causa infecciones de vías urinarias por los cuales el paciente tenga que ser hospitalizado, es la bacteria *Escherichia coli* con una tasa del 74%, seguida de otras bacterias como: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Alcaligenos fecalis*, *Pseudomona aeruginosa* y *Enterococos faecalis* que en conjunto suman un total del 26%, siendo la población que más está en riesgo el género femenino con un 83% del total de la población en estudio.
- Al referirnos a las principales causas y factores para que el paciente genere resistencia bacteriana tenemos las infecciones recurrentes, infecciones con bacterias nosocomiales, la automedicación, tratamientos anteriores con estos fármacos, el desconocimiento de los signos y síntomas y sus posibles consecuencias a largo plazo al no ser tratadas a tiempo.

- El estudio probó la resistencia bacteriana solo en fármacos pertenecientes a la familia de las fluoroquinolonas, por tener en si la misma estructura química, estas tienden a desarrollar resistencia cruzada entre ellas, si una bacteria desarrolla resistencia a cualquier fármaco de las fluoroquinolonas, también lo será para los demás fármacos de esta familia.

5.2 Recomendaciones

- Informar al paciente por parte del personal de salud involucrado en el tema, sobre las causas y la evolución de la resistencia bacteriana y sus efectos a largo plazo en infecciones posteriores.
- Realizar campañas de información sobre las consecuencias de una infección de vías urinarias si no son tratadas a tiempo.
- Concientizar al paciente para que al primer signo o síntoma de una infección acuda directamente a una casa de salud.
- Hacer énfasis para que el paciente cumpla con el tiempo y la dosis del tratamiento indicado por el médico.
- Evitar la automedicación.
- Establecer un protocolo en donde especifique, que en las primeras infecciones de vías urinarias, el fármaco empleado para su tratamiento sea de menor espectro.
- Todo tratamiento debería realizarse con un análisis previo de urocultivo y antibiograma, evitando los tratamientos empíricos sobre todo en el área de emergencia.
- Desarrollar un protocolo para implementar nuevos métodos que se pueda utilizar para medir cuantitativamente la actividad "in vitro" de un antimicrobiano frente a un cultivo bacteriano.
- Realizar controles de calidad periódicos en el área de microbiología, asegurándose de que los medios de cultivo y discos de sensibilidad permanezca con la temperatura y condiciones adecuadas.

- Llevar un registro de cuáles son los medicamentos que presentan mayor porcentaje de resistencia bacteriana y cuáles son las bacterias más comunes causantes de infección de vías urinarias en pacientes hospitalizados.

CAPITULO VI

PROPUESTA

6.1 Datos informativos

Tema:

Implementación de un protocolo para la determinación de sensibilidad bacteriana a las fluoroquinolonas en muestras de orina de pacientes hospitalizados mediante el método de Epsilon test (E-test).

Lugar:

Cantón Ambato, provincia de Tungurahua

Institución Ejecutora:

Hospital IESS Ambato

Beneficiarios:

Pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias

Equipo Técnico Responsable:

Profesionales del área de laboratorio clínico del hospital IESS Ambato, el investigador ILijama Chimbolema Raúl Luis.

Tiempo estimado para la ejecución

Inicio: 01 de Julio del 2014

Final: 01 de Septiembre del 2014

Costo:

Para la ejecución de la actual propuesta se invertirán 900 dólares,

6.2.- Antecedentes de la Propuesta

Debido a la realización de esta investigación se ha evidenciado que en el hospital del IESS Ambato no se han desarrollado proyectos de investigación orientados a la implementación de técnicas con mayor sensibilidad para la realización de antibiogramas que la difusión por disco para la determinación de resistencia y sensibilidad bacteriana en pacientes hospitalizados con Infecciones de Vías Urinarias.

Sobre todo en el área de microbiología no se ha hecho un seguimiento de los fármacos más prevalentes con resistencia bacteriana y las bacterias más predominantes en este tipo de infecciones. Con la realización de esta investigación se comprobó que pacientes con IVU hospitalizados tienen una alta tasa de resistencia bacteria a la familia de fluoroquinolonas, debido a múltiples factores como las infecciones recurrentes, infecciones con bacterias nosocomiales, la automedicación, tratamientos anteriores con estos fármacos, el desconocimiento de los signos y síntomas y sus posibles consecuencias a largo plazo al no ser tratadas a tiempo.

Habiendo encontrado que la mayoría de pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias son el género femenino y el germen más común encontrado es la bacteria *Escherichia coli*. La falta de exámenes preventivos como el Elemental y microscópico de orina, Gram y Gota Fresco de orina, Urocultivos y Antibiogramas antes de iniciar un tratamiento para poder así identificar la etiología de la infección conociendo con certeza los medicamentos eficaces para iniciar el tratamiento, todo esto ha contribuido para que la resistencia bacteriana sea significativa.

6.3.- Justificación

La infección de vías urinarias es una enfermedad que afecta tanto a hombres como a mujeres, en un mayor porcentaje a estas últimas, no tiene un rango de edad determinado por lo que toda la población tiene el riesgo de padecerla, durante el

tratamiento hay un gran porcentaje que presenta resistencia bacteriana a los fármacos de primera elección como la familia de fluoroquinolonas.

Debido a estos resultados obtenidos es de gran importancia desarrollar un protocolo en donde se determine cuantitativamente la concentración inhibitoria mínima del antibiótico frente al patógeno urinario que está causando la resistencia bacteriana.

6.4.- Objetivos

6.4.1.- Objetivo General

Implementación de un protocolo para la determinación de sensibilidad bacteriana a las fluoroquinolonas en muestras de orina de pacientes hospitalizados mediante el método de Epsilon test (E-test).

6.4.2.- Objetivos Específicos

- Conocer la concentración inhibitoria mínima de las fluoroquinolonas frente a los uropatógenos.
- Informar sobre la utilidad de las fluoroquinolonas más eficientes para tratar Infección de Vías Urinarias.
- Socializar los resultados de la investigación a todo el personal involucrado en este tema.

6.5.- Factibilidad

Tras culminar con los estudios pertinentes y constatar que la resistencia bacteriana hacia las fluoroquinolonas es significativa, es factible realizar la propuesta de la elaboración de protocolo para la determinación de la sensibilidad bacteriana a las fluoroquinolonas en muestras de orina mediante el método de E-test, ya que este método proporciona más información cuantitativa pudiendo ser aplicados en un rango más amplio de aislamientos bacterianos que las pruebas por difusión de disco la cual se usa comúnmente. Es importante mencionar que una institución con el prestigio del Hospital IESS Ambato trabaja en pro del desarrollo de sus afiliados, colaborando con

proyectos que sean beneficiosos para estos, además de contar con el apoyo y el conocimiento tanto en la parte práctica como en lo teórico del personal de Laboratorio que labora en esta institución.

6.6.- Fundamentación Científica Técnica

Método de E-test

El principio de este método es una expansión de la técnica de difusión en disco. En el método E-test mediante lectura directa podemos determinar la concentración inhibitoria mínima (CMI). Consiste en una tira de plástico no poroso de 6cm de largo por 5 mm de ancho que incorpora un gradiente predefinido de antimicrobiano equivalente a 15 diluciones. El protocolo para preparar el inóculo es el mismo que para la difusión en disco. Siguiendo el método de difusión, una vez inoculado la placa de agar con el microorganismo, se coloca la tira de E-test sobre su superficie, produciéndose de forma inmediata una difusión del antibiótico desde el soporte hasta el agar, creándose de este modo a lo largo de la tira un gradiente exponencial de las concentraciones del antimicrobiano. Tras la incubación de las placas, se puede observar una zona de inhibición elipsoidal y simétrica. Después de la incubación la CMI será el valor obtenido en el punto en el que el extremo de inhibición intersecciona con la tira.

En contra de lo que ocurre en la difusión en disco donde la orientación del disco no importa, si colocamos la tira al revés no se observa elipse de inhibición ya que el gradiente de concentraciones se sitúa solo sobre una de las caras de la tira

6.8.- Administración de la Propuesta

La administración de la propuesta estará dirigida por la jefa del laboratorio Hospital IESS Ambato, el responsable del área de microbiología y el investigador Raúl Ilijama. Para lo cual el investigador se encargara de adquirir todos los materiales específicos para cada método, además es el responsable de la preparación de los diferentes medios a realizarse.

6.9.- Modelo Operativo

FASES	ACCIONES	METAS	RECURSOS	RESPONSABLE	RESULTADOS
Planificación	Elaboración de la propuesta.	Elaborar y presentar la propuesta para ser aprobada.	Investigaciones bibliográficas.	Raúl L. ILijama	Aprobación de la propuesta
Ejecución	Realización de antibiogramas por los métodos de dilución y E-Test en muestras de orina.	Diagnosticar de forma cuantitativa la resistencia bacteriana hacia las fluoroquinolonas	Materiales, agares antibióticos, equipos y personal de laboratorio	Personal del laboratorio e Investigador	Obtención de la concentración inhibitoria mínima de las fluoroquinolonas frente al microorganismo ensayado.
Evaluación	Cumplimiento de las actividades y el protocolo establecido	Cumplir a cabalidad con el 100% del protocolo	Manual de protocolo de microbiología de Clinical and Laboratory Standartds Institute (CLSI) y la Food and Drug Administration (FDA)	Personal del laboratorio e Investigador	Resultados de susceptibilidad bacteriana aplicables a los tratamientos del paciente

Elaborado por: El investigador

6.9.- PLAN DE MONITOREO Y EVALUACIÓN

La propuesta será evaluada teniendo en cuenta los datos de la siguiente matriz:

Tabla N° 32: Evaluación

Preguntas	Explicación
¿Quiénes solicitan evaluar?	El investigador
¿Para qué evaluar?	Para verificar la efectividad y los objetivos de la propuesta
¿Qué evaluar?	Las actividades de la propuesta
¿Quién evalúa?	El investigador
¿Cuándo evalúa?	Permanentemente
¿Cómo evalúa?	Por medio de protocolos
¿Con que evalúa?	Con protocolos
¿Con qué?	Indicadores
¿En dónde?	En lugar de trabajo

Elaborado por: El investigador

GLOSARIO

Absceso renal.- Es una acumulación localizada de pus en el riñón o alrededor del mismo (espacio perirrenal). Los abscesos renales son infecciones serias que se originan por una o varias clases de bacterias.

Actina.- La actina es una familia de proteínas globulares que forman los microfilamentos, uno de los tres componentes fundamentales del citoesqueleto de las células de los organismos eucariotas. Puede encontrarse como monómero en forma libre, denominada actina G, o como parte de polímeros lineales denominados microfilamentos o actina F, que son esenciales para funciones celulares tan importantes como la movilidad y la contracción de la célula durante la división celular.

Asepsia.- Método o procedimiento para evitar que las bacterias o cualquier otro organismo infecten un cuerpo, un objeto o un lugar.

ADN girasa.- Es una de las topoisomerasas de ADN que actúa durante la replicación del ADN para reducir la tensión molecular causada por el superenrollamiento. La ADN girasa produce cortes de doble cadena y después son unidos por las ligasa.

Ácido siálico.- Es un monosacárido ácido, derivado del ácido neuramínico (un compuesto base de 9 átomos de carbono) mediante acetilación. Es un componente importante de las glucoproteínas.

Amplio espectro.- Dentro de la terminología farmacológica al poder que posee un antibiótico para eliminar una gran variedad de bacterias (gram positivas, gram negativas, anaerobias), además, lo que se conoce como microorganismos atípicos (Rickettsias, micoplasmas y chlamydias).

b-lactamasa.- Es una enzima producida por algunas bacterias y es responsable por la resistencia que éstas exhiben ante la acción de antibióticos betalactámicos como las penicilinas, las cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos.

Bacteriemia.- Es la presencia de bacterias en la sangre.

Cápsula polisacárida.- Es la capa con borde definido formada por una serie de polímeros orgánicos que en las bacterias se deposita en el exterior de su pared celular. Generalmente contiene glicoproteínas y un gran número de polisacáridos diferentes, incluyendo polialcoholes y aminoazúcares.

Cateterización.- Introducción de un catéter, sonda o aguja en el interior de una estructura vascular o cavidad, comunicándola con el exterior.

Cepas.- Un conjunto de especies bacterianas que comparten, al menos, una característica.

CIM.- Concentración mínima inhibitoria, es la concentración más baja de un antimicrobiano que inhibe el crecimiento de un microorganismo después de su incubación.

Cistitis.- Es la inflamación aguda o crónica de la vejiga urinaria, con infección o sin ella

Citocinas.- También denominadas citoquinas, son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular.

CLED.- El Agar cistina-lactosa deficiente en electrólitos, es un medio de cultivo no inhibitorio usado en el aislamiento y diferenciación de organismos urinarios. Al ser deficiente en electrólitos, previene del crecimiento exagerado de las especies de *Proteus*. La cistina promueve la formación de colonias enanas dependientes de cistina. Los fermentadores de lactosa producen colonias amarillas en el agar de CLED, las no fermentadoras de lactosa dan colonias azules. Tiene un pH aproximado de 7.3.

Disuria.- Es la difícil, dolorosa e incompleta expulsión de la orina.

Eflujo.- Es un mecanismo responsable para la extrusión de sustancias y antibióticos tóxicos fuera de la célula, lo que se considera que es una parte vital del metabolismo de xenobióticos. Este mecanismo es importante en la medicina, ya que puede contribuir a la resistencia bacteriana a los antibióticos.

Estreptograminas.- Son antibióticos bacteriostáticos (bactericidas a dosis altas) que se unen a la fracción ribosómica 50S impidiendo la síntesis de proteínas bacterianas.

Exoenzimas.- Enzima cuya acción se desarrolla fuera de la célula que la produce.

FDA.- Agencia de Alimentos y Medicamentos es la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos (tanto para personas como para animales), medicamentos (humanos y veterinarios), cosméticos, aparatos médicos (humanos y animales), productos biológicos y derivados sanguíneos.

Fluoroquinolonas.- Las fluoroquinolonas son modificaciones químicas de un grupo de derivados quinolónicos más antiguos: ácido nalidíxico, ácido oxolínico, ácido pipemídico, que han sido empleados tradicionalmente de forma exclusiva como anti infecciosos urinarios, Sin embargo, la introducción de un átomo de flúor en la molécula de las viejas quinolonas ha producido una modificación de propiedades tan profunda que hay poca relación entre los dos grupos de fármacos.

Hidrofilicos.- Es el comportamiento de toda molécula que tiene afinidad por el agua. En una disolución o coloide, las partículas hidrófilas tienden a acercarse y mantener contacto con el agua. Las moléculas hidrófilas son a su vez lipóforas, es decir, no tienen afinidad por los lípidos o grasas, y no se mezclan con ellas.

IgA.- La inmunoglobulina A, tiene una masa molecular que oscila entre 170.000 y 720.000, ya que forma estructuras poliméricas de la unidad estructural básica; la cadena H es del isotipo α , contiene un 7-12% en peso de glúcidos y su concentración en el suero es de 90-420 mg por 100 ml, Actúan como la defensa inicial contra los patógenos invasores (virus y bacterias) antes de que penetren en el plasma, identifican los antígenos patógenos e impiden que se instalen en las mucosas.

Infección nosocomial.- Es aquella que se adquirió durante su estancia en el hospital y que no fue la causa del ingreso.

Inmunodeprimidos.- Se caracterizan por alteraciones en la inmunidad fagocítica, humoral celular que condicionan un elevado riesgo de presentar complicaciones infecciosas procesos oportunistas tales como enfermedades linfoproliferativas o neoplasias.

Inóculo.- Suspensión de microorganismos que se transfieren a un ser vivo o a un medio de cultivo a través de la inoculación

Interferón.- Los interferones son unas proteínas producidas naturalmente por el sistema inmunitario de la mayoría de los animales como respuesta a agentes patógenos, tales como virus y células cancerígenas. Los interferones son glicoproteínas de la clase de las citocinas.

Lincosamidas.- Son una clase de antibióticos que se unen a la porción 23s de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, inhibiendo la replicación temprana de la cadena peptídica a través de la inhibición de la reacción de la transpeptidasa.

Microbiota.- Es el conjunto de microorganismos que se localizan de manera normal en distintos sitios del cuerpo humano.

Multirresistente bacteriana.- Es la capacidad de una bacteria de generar resistencia a varios medicamentos.

Nefrotoxicidad.- Es la toxicidad ejercida sobre los riñones, órganos cuya integridad funcional es esencial para el mantenimiento de la homeostasia corporal de los seres humanos.

Osmolalidad.- Concentración molecular de todas las partículas osmóticamente activas contenidas en una solución, expresada en osmoles (o en miliosmoles) por kilogramo de solvente.

Opsonización.- Es el proceso por el que se marca a un patógeno para su ingestión y destrucción por un fagocito.

Ototoxicidad.- Es el efecto nocivo, reversible o irreversible, producido sobre el oído por diversas sustancias denominadas ototóxicos y que afectarán a la audición o al equilibrio.

Peptidoglucanos.- El peptidoglucano es muy resistente y protege a las bacterias de una ruptura osmótica en ambientes acuáticos y da a los tipos diferentes de bacterias sus formas.

Porinas.- Son proteínas con estructura barril formadas por láminas β . Pertenecen a las proteínas integrales de membrana que son las que se ubican a través de una membrana celular y funcionan como poros a través de los cuales las moléculas se pueden difundir

Sideróforo.- Es un compuesto quelante de hierro secretado por microorganismos.

Súper antígenos.- Son proteínas bacterianas y virales con capacidad de estimular gran número de células T; se conjugan con MHC-II de la célula presentadora de antígeno de manera diferente a los antígenos comunes, uniéndose a la subfamilia del V beta del TCR del linfocito T, siendo importante en el desencadenamiento de enfermedades sistémicas leves, intoxicación alimentaria o enfermedades severas

Tamm-horsfall.- Es la proteína más abundante de la vía urinaria, se excreta en una cantidad de 50-100 miligramos por día. La proteína de THP es sintetizada en el riñón por una glucosilfosfatidilinositol (GPI), anclada a glicoproteínas de membrana, en el segmento proximal del asa de Henle, la glicoproteína es liberada por una proteasa específica.

Transferrina.- Es la proteína transportadora específica del hierro en el plasma

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Acosta , C. (2005). Puerperio Inmediato. *Revista de Ginecología*, 31(1), 81.
2. Alvarez, V. M., Boquet, E., & Fez, M. I. (1995). *Manual de técnicas en microbiología clínica*. Quito: E. Boquet y H. V.Niño.
3. Andreu, A. (2005). Patogenia de las infecciones del tracto urinario. *Microbiología clínica*, 15-21.
4. C, M., Fernández, S., De Guerrero, L., Kaufman, A., Klajn, D., Meeroff, N., y otros. (1992). *Medicina interna* (Segunda ed.). Buenos Aires: Panamericana.
5. C. P., Plata, S., Mauricio, J., Rico, C. L., y otros. (2009). Microorganismos patógenos de las vías urinarias. *Urología Colombiana*, 53-58.
6. Cambell, & Walsh. (2008). *Urología* (Novena ed., Vol. I). Buenos Aires: Panamericana.
7. Delet, F., & Del rio, G. (1998). *Infecciones urinarias*. España: Panamericana.
8. Donnenberg, M. (2002). *Escheriachia coli Virulence mechanisms of a versatile pathogen*. San Diego: Elsevier.
9. Forbes, B., & Sahm, D. (2004). *Diagnóstico Microbiológico*. Buenos Aires: Panamericana.
10. Ingraham, J., & Ingraham, C. (1998). *Introducción a la microbiología*. Barcelona: Reverte, S.A.
11. Junquera, S., Loza, E., & Baquero, F. (2005). Evolución de la resistencia bacteriana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 14-16.
12. Katzung, B. G. (2009). *Farmacología básica y clínica* (Onceava ed.). China: Mc Grew hill.
13. Koneman, E. W., Allen, S. D., Janda, W. M., Schreckenberger, P. C., & Winn, W. C. (2001). *Diagnóstico Microbiológico* (Quinta ed.). Madrid: Panamericana.

14. Lara, V., Flores, M., Avila, M., & Gutierrez, M. (1999). Importancia del Laboratorio en el diagnóstico de infección de vías urinarias . *Patología clínica*, 38-41.
15. Leyva, S., & Leyva, E. (2008). Fluoroquinolonas mecanismos de acción y resistencia. *Sociedad Química de México*, 6-8.
16. López, F. (1998). *Guía de higiene y prevención de la infección hospitalaria*. Madrid: Días de Santos, S.A.
17. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Kobayashi, G. S., & Pfaller, M. A. (2004). *Microbiología médica* (Cuarta ed.). Madrid, España: Elsevier.
18. Queipo, A. (2007). Evolución de la Resistencia Microbiana A Fluoroquinolonas en un Hospital Terciario. *Actas Urológicas Españolas*, 5-11.
19. Queipo, J. A., Budia , A., Mascaros, E., Gomez, A., Gobernado, M., & Jiménez, J. F. (2009). Resistencia microbiana a fluorquinolonas. *Actas urológicas*, 381-387.
20. Queipo, A., Budía, E., & Mascaros, P. (2008). Resistencia Bacteriana. *Actas Urológicas Españolas*, 17-21.
21. Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Moore, P. K. (2004). *Farmacología* (Quinta ed.). Madrid, España: Elsevier.
22. Rodrigues, G., & Ageles, M. (2002). Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de Escherichia coli. *Salud pública de México*, 464-475.
23. Spicer, J. W. (2009). *Microbiología clínica y enfermedades infecciosas* (Segunda ed.). Melboure: Elsevier.
24. Sussman, M. (1997). *Escherichia coli mechanisms of virulence*. New York: Cambridge University.
25. Uribe, J. F., & Flóres, F. (2006). *Fundamento de Urologia* (Tercera ed.). Medellin: Corporacion para investigaciones biologicas.
26. Veléz, H., Rojas, W., Borrero, J., & Restrepo, J. (2003). *Fundamentos de medicina enfermedades infecciosas* (Sexta ed.). Medellin: CIB.

27. Zurita, J. (2006). Resistencia a los antimicrobianos . *Red Nacional de Vigilancia de Resistencia Bacteriana*, 9-13.

LINKOGRAFÍA

1. Constitucional, A. (6 de 10 de 2008). *Constitucion del Ecuador de la salud* . Recuperado el 05 de 03 de 2013, de Constitucion de la repiblica del Ecuador:
En
http://www.salud.gob.ec/wpcontent/uploads/downloads/2012/09/instructivo_vigilancia_sanitaria__revisado_el_18_y_19__de_julio_msp_e_inh_1-1.pdf.
2. Ecuador, G. D. (2008). *Buen Vivir*. Recuperado el 05 de 03 del 2013, de Régimen del buen vivir: [http: En](http://www.movimientoecuador.co.uk/TITULO_VII_-_REGIMEN_DEL_BUEN_VIVIR-t-81.html)
http://www.movimientoecuador.co.uk/TITULO_VII_-_REGIMEN_DEL_BUEN_VIVIR-t-81.html.
3. El Comercio. (2011). *Enfermedades bacterianas*. Recuperado el 21 de 02 del 2013, de Bacteria coli -el comercio: En
http://www.elcomercio.com/sociedad/bacteria-coli-comun-pais_0_497950255.html.
4. Stobbe, M. (22 de Marzo de 2012). *Brote de Escherichia coli*. Recuperado el 24 de 01 del 2014, de Brotes bacterianos: En
<http://www.elnuevoherald.com/2012/06/10/1224877/detectan-nuevo-brote>.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS-BASES DE DATOS UTA

PROQUEST: Anonymous. (6 de Mayo de 2010). *Infección de Vías Urinarias*. Recuperado el 16 de Enero de 2014, de Infección de Vías Urinarias:
En
<http://search.proquest.com/docview/251078112/83E13EE540E24033PQ/1?accountid=36765>.

PROQUEST: Anonymous. (30 de Enero de 2012). *Resistencia bacteriana*. Recuperado el 16 de Enero de 2014, de Genera automedicación resistencia bacteriana: En

<http://search.proquest.com/docview/918774776/D27C29B27A924677PQ/3?accountid=36765>.

SCIELO: Aznar , M., Mejía, R., Wigton, R., & Fayanas , R. (Noviembre de 2005). *Resistencia bacteriana*. Recuperado el 18 de Febrero de 2014, de Prescripciones antibióticas en atención ambulatoria: En http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002576802005000600005&lang=pt

PROQUEST: Laura, R. (16 de Septiembre de 2006). *Resistencia bacteriana*. Recuperado el 16 de Enero de 2014, de Resistencia bacteriana: En <http://search.proquest.com/docview/336422393/D27C29B27A924677PQ/2?accountid=36765>.

SCIELO: Sader, H. S. (15 de 06 de 2002). *Resistencia bacteriana*. Recuperado el 28 de 07 de 2013, de Resistencia antimicrobiana en latinoamérica: En http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071610182002019100001&script=sci_arttext&tlng=pt.

ANEXOS

Anexo No 1.- Encuesta dirigida a los pacientes hospitalizados con infección de vías urinarias del hospital IESS Ambato.

**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA LABORATORIO CLÍNICO**

ENCUESTA

**RESISTENCIA BACTERIANA A FLUOROQUINOLONAS EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS ATENDIDOS
EN EL HOSPITAL IESS AMBATO**

DATOS GENERALES:

Fecha: _____ **Género** _____ **Edad** _____

Grupo étnico: Blanco () Mestizo () Afro-ecuatoriano () Indígena () Montubio ()

INSTRUCTIVO:

Lea detenidamente la pregunta, marque con una x la respuesta que usted se identifica.

1) Conoce que es una infección de vías urinarias?

SI

NO

2) Conoce las causas de una infecciones de vías urinarias?

SI

NO

3) Conoce los principales síntomas de la infecciones de vías urinarias?

SI

NO

4) Cuántas veces ha contraído infección de vías urinarias en los últimos dos años?

1 VES
2VECES

MAS DE TRES VECES

5) Conoce las posibles complicaciones si no es tratadas a tiempo la infección de vías urinarias?

SI

NO

6) Ha sido hospitalizado por infección de vías urinarias anteriormente?

SI

NO

7) Ha sido hospitalizado por otro motivo, dentro del hospital ha contraído infección de vías urinarias?

SI

NO

8) Conoce cuales son los medicamentos para tratar infección de vías urinarias?

SI

NO

9) Ha recibido medicación con Ciprofloxacina, Norfloxacina u otro medicamento?

Ciprofloxacina

Norfloxacina

Otro medicamento

10) Luego de cumplir con el tratamiento se ha recuperado satisfactoriamente?

SI

NO

11) Conoce que significa el término “resistencia bacteriana”?

SI

NO

12) Conoce las causas da la resistencia bacteriana?

SI

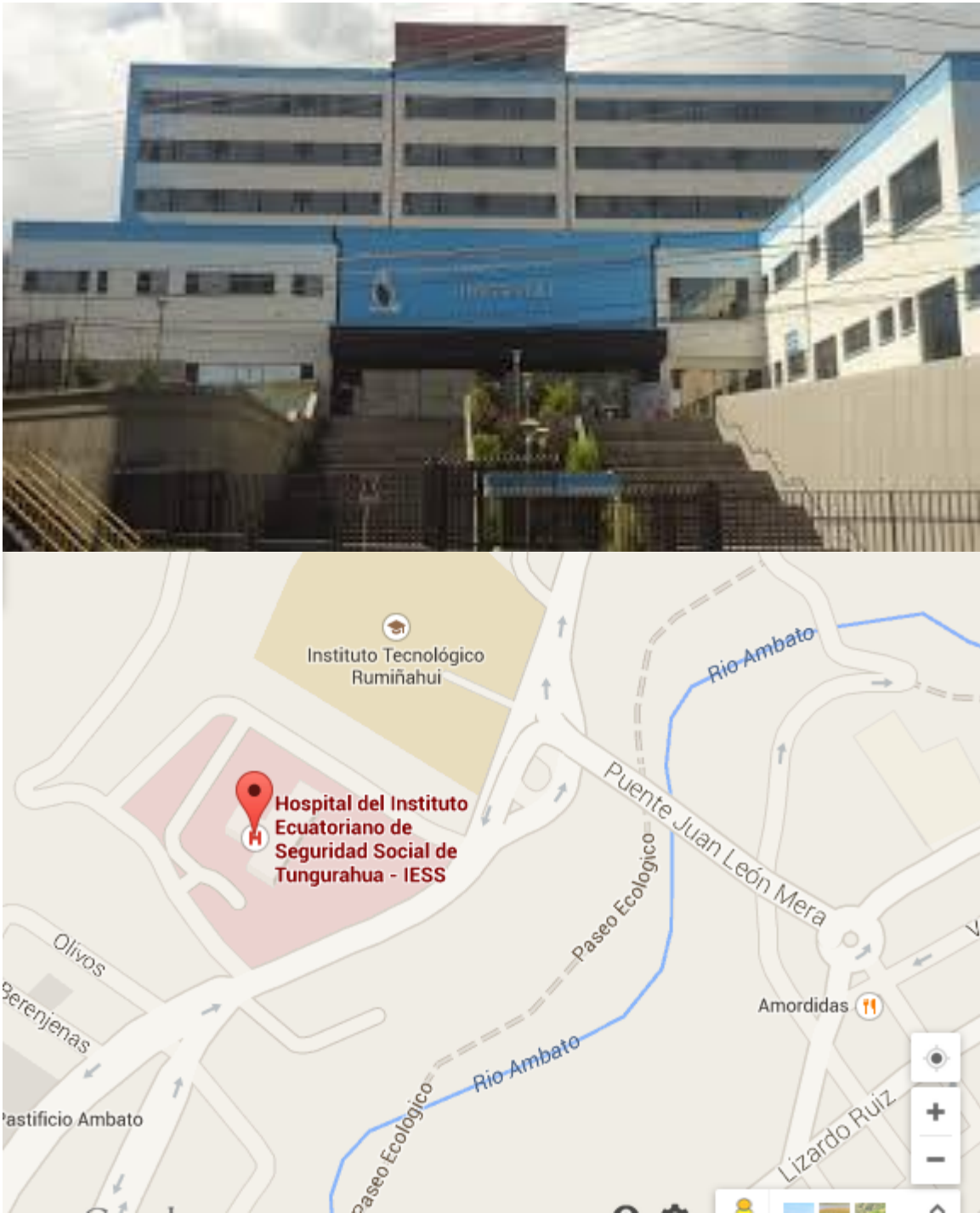
NO

GRACIAS POR SU COLABORACIÓN

RAÚL ILIJAMA

ENCUESTADOR

Anexo No 2.- Ubicación del hospital IESS Ambato



Anexo No 3: FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA LABORATORIO CLÍNICO

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN EN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

He leído y comprendido la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera a mi cuidado.

- Nombre del paciente:
- Firma del Paciente:
- Fecha:

Si es analfabeto.

Debe firmar un testigo que sepa leer y escribir (si es posible, esta persona debería ser seleccionada por el participante y no debería tener ninguna relación con el equipo de investigación). Los participantes analfabetos deberían incluir también su huella dactilar.

He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado el consentimiento libremente

- Nombre del testigo:
- Huella dactilar del paciente
- Firma del testigo:
- Fecha

He leído con exactitud el documento de consentimiento informado para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

- Nombre del investigador
- Firma del investigador
- Fecha

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de consentimiento informado.....

Anexo No 4: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA LABORATORIO CLÍNICO

Tema: Resistencia bacteriana a fluoroquinolonas en pacientes hospitalizados con infecciones de vías urinarias atendidos en el Hospital IESS de Ambato.

Su participación en el proyecto es de gran ayuda para nosotros ya que estamos determinando las causas, factores y el porcentaje de la resistencia bacteriana en pacientes hospitalizados con infecciones de vías urinarias.

Le aseguramos que toda la información que nos proporcione está totalmente confidencial para lo cual todo será codificado sin la necesidad de nombre o datos personales.

Comenzaremos con la recolección de orina, seguido de una pequeña encuesta.

Le agradecemos su comprensión y la oportunidad de permitirnos tomar sus resultados para el desarrollo de la investigación

Anexo No 5.- Protocolo para el método de E-test

Principio

Este método relativamente nuevo que combina los principios de la técnica de difusión del disco y la dilución en agar. Utiliza tiras de plástico no poroso, de 6 cm. de largo x 5 mm de ancho, impregnadas de antibiótico, presentes en un gradiente de concentración predefinido, las cuales son colocadas en la superficie del medio de cultivo previamente inoculado y que, una vez incubadas en condiciones apropiadas por el tiempo conveniente, van a producir zonas de inhibición del crecimiento con forma elipsoidal y simétrica. El punto donde la elipse toca la escala graduada de la tira de E-test, indica directamente, la CIM del antibiótico en cuestión.

Procedimiento

- Preparar un inóculo estandarizado de manera similar al utilizado en el método de Kirby- Bauer (1,5x10⁸ células/mL), (Capítulo 3).
- Antes que transcurran 15 minutos de haber ajustado el inóculo, introducir un hisopo estéril dentro de la suspensión y al retirarlo rotar varias veces contra la pared del tubo por encima del nivel del líquido con la finalidad de eliminar el exceso de inóculo. Inocular las placas de agar MH uniformemente, sin dejar ninguna zona libre.
- Dejar absorber el inóculo de 10-15 minutos para asegurarse que la superficie del agar esté completamente seca antes de aplicar las tiras. Este punto es crítico para optimizar la realización de la prueba.
- Tanto si se utiliza el aplicador de las tiras como las pinzas, se debe asegurar que la escala de CIM esté orientada hacia arriba y que la máxima concentración esté cercana al extremo de la placa. Asegúrese que la tira contacte completamente con la superficie del agar. Si es necesario eliminar las gotas de aire que puedan encontrarse por debajo de la tira presionándola

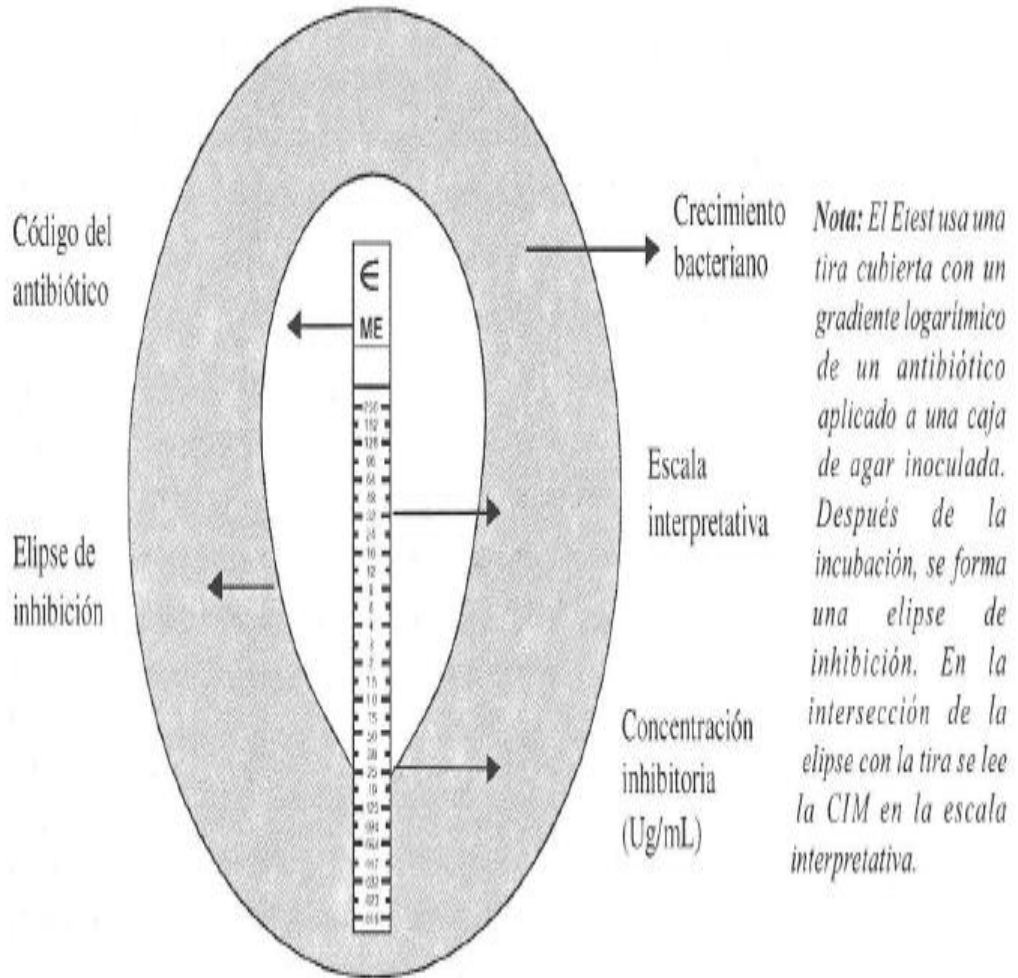
ligeramente con las pinzas. Es importante no mover la tira una vez que han sido colocadas en la superficie del agar; ya que el antibiótico empieza a difundir rápidamente.

- Cuando se utiliza una placa de Petri de 100 mm. de diámetro, deposite sólo una o dos tiras por placa, teniendo la precaución de colocarla en el centro de la placa; mientras que cuando se utilizan placas de 150 mm, no se deben colocar más de 6 tiras y siempre deben disponerse de manera radial.
- Por lo general, las placas son incubadas inmediatamente. La temperatura, tiempo y atmósfera de incubación utilizadas deben ser óptimas para el crecimiento de la especie bacteriana en estudio.

Lectura de los resultados

- Después del período de incubación, leer la CIM en el punto de intersección entre el extremo de inhibición de la elipse y la tira.
- Se debe observar donde la elipse de inhibición corta la escala de la tira y de esa manera se calcula la CIM al antimicrobiano probado.
- En el caso de observarse una doble elipse de inhibición, para el cálculo de la CIM se debe leer la elipse interna.
- En el caso de que se observe crecimiento de colonias dentro de elipse de inhibición, se debe reportar resistente a la máxima dilución, ya que es muy probable de que se trate de dos sub-poblaciones hetero-resistentes del microorganismo.
- Cuando el crecimiento tiene lugar a lo largo de toda la tira y no se observa formación de la elipse de inhibición, la CIM se informará como superior al valor máximo de la escala de lectura y, por el contrario, cuando la elipse de inhibición se encuentre por debajo de la tira, debe ser informado como inferior al valor mínimo de la escala de lectura.

Grafico No 30.- Principio de E-test



Fuente: Manual del CLSI 2013

Anexo No 6.- Fotos de la investigación.

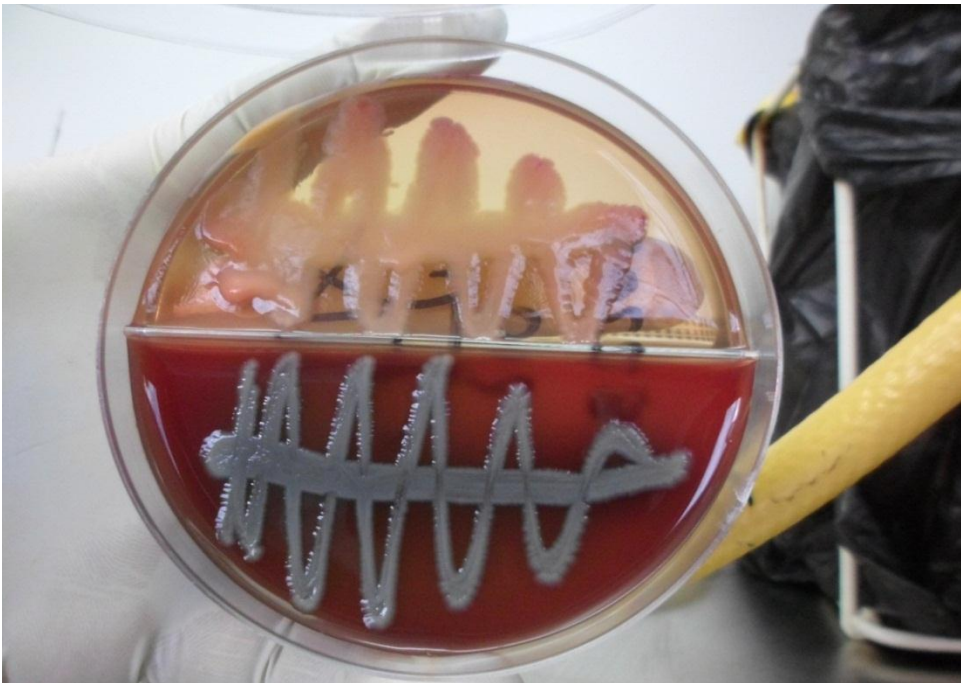
Distribución de agar en cajas Petri en la Cámara de Flujo Laminar



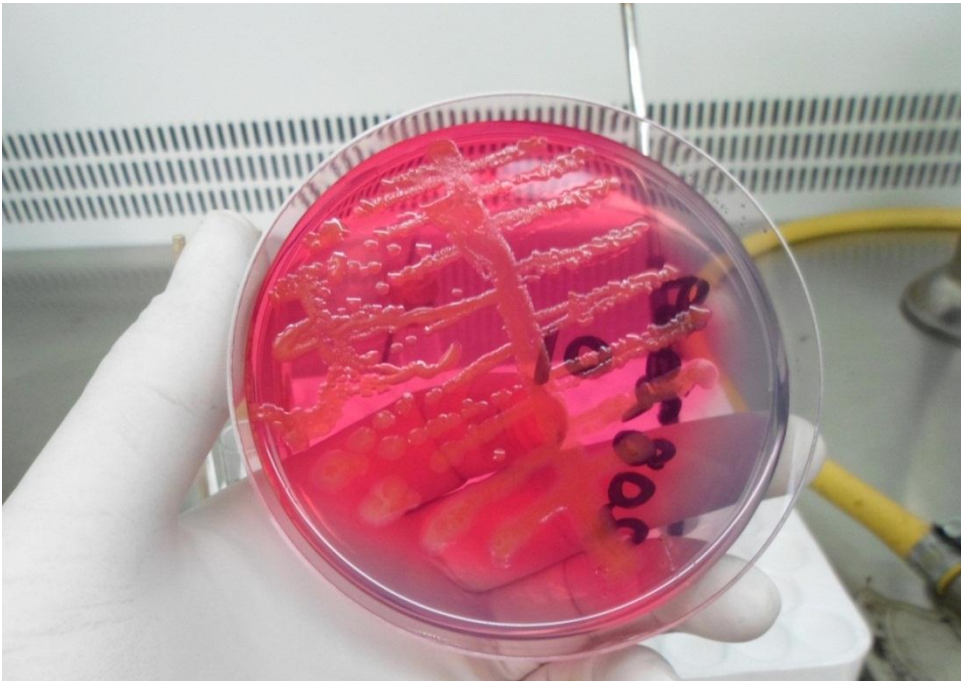
Preparación de agar



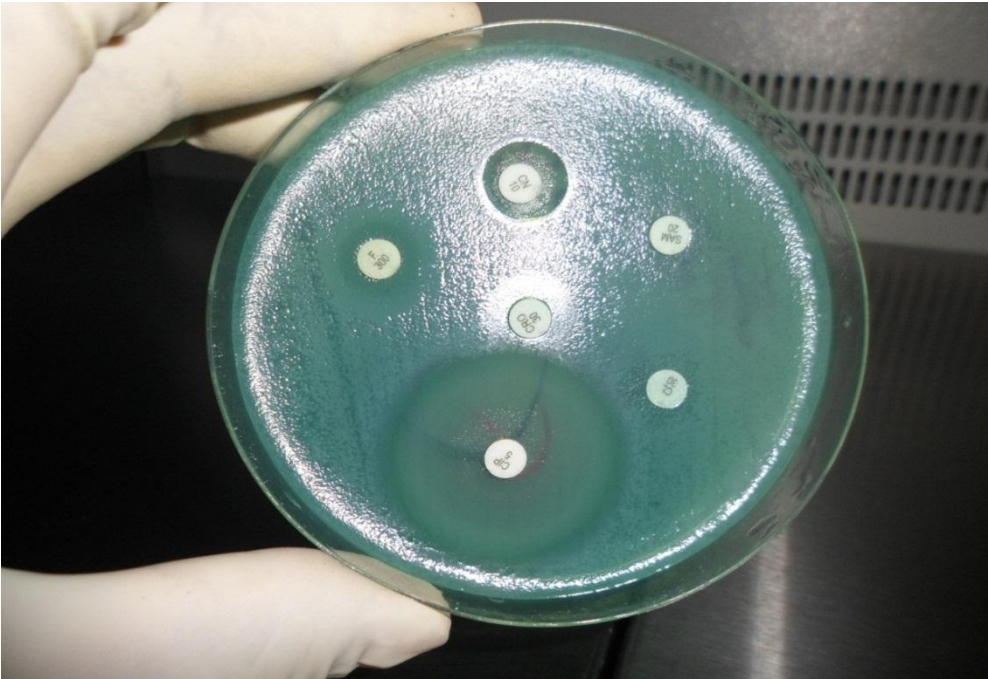
Crecimiento bacteriano en Agar Sangre y Agar MacConkey



Crecimiento bacteriano en Agar CLED



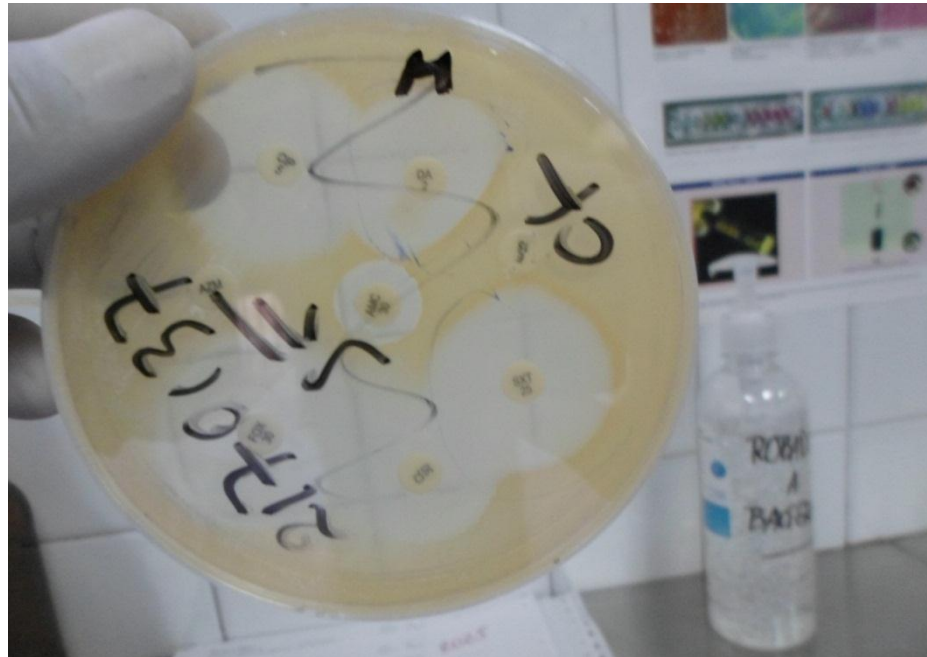
Antibiograma de *Pseudomona spp*



Realización de las pruebas bioquímicas



Lectura de antibiogramas



Crecimiento en agar CLED de una bacteria no fermentadora

