

UNIVERSIDAD EVANGELICA BOLIVIANA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA



MODALIDAD DE GRADUACIÓN

TESIS

TÍTULO

**CARACTERIZACIÓN DE UROPATÓGENOS DEL CENETROP, GESTIÓN 2024:
FRECUENCIA DE AISLAMIENTO, MECANISMOS DE RESISTENCIA
ANTIMICROBIANA, PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD Y MULTIRRESISTENCIA**

PROFESIONAL GUÍA:

MsC. VACA DORADO LIMBERG CRISPIN

POSTULANTE:

MONTAÑO ROMAY DIEGO

**PREVIA OPCIÓN DEL TÍTULO DE LICENCIATURA
EN BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

SANTA CRUZ DE LA SIERRA - BOLIVIA

GESTIÓN 2026

Tribunal Calificador Externo
Colegio de Bioquímica y Farmacia
Santa Cruz de la Sierra

Tribunal Calificador Externo
U.A.G.R.M.

Tribunal Calificador Externo
U.A.G.R.M.

Tribunal Calificador Interno
U.E.B.

Tribunal Calificador Interno
U.E.B.

Jefe de Carrra
Bioquímica y Farmacia
U.E.B

AGRADECIMIENTO

A Dios, quien me sostuvo en cada momento de este camino. Gracias por ser mi fuerza cuando la mía se agotaba y por enseñarme a confiar plenamente en él y no en mis propias capacidades. Cada paso dado fue posible porque su gracia me sustentó, y hoy comprendo con certeza que este logro es fruto de su voluntad en mi vida, no de mi fuerza, sino de la suya. Esta meta alcanzada es el testimonio de su gracia y de sus promesas

A mi familia, pilar fundamental en mi vida, por su apoyo constante y sacrificios realizados para hacer posible mi formación profesional. Por confiar en mí incluso cuando las circunstancias estaban en contra, y por ser mi fuente de inspiración y motivación para seguir adelante.

A mi pareja Guissel, por su comprensión, paciencia y aliento durante todo este proceso. Por acompañarme durante todo este tiempo y ser el todo para mí, por celebrar cada pequeño avance conmigo y por ser mi refugio en los momentos de mayor presión. Su presencia hizo este camino posible.

Al Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP), institución que hizo posible la ejecución, a todos y cada uno de los profesionales con los que he tenido el honor de convivir, gracias por brindarme sus conocimientos, su tiempo, su paciencia y experiencias durante todo el tiempo durante mi internado

A mi tutor, MsC. Vaca Dorado Limberg Crispín, por su guía como buen profesional, sus valiosas observaciones y su compromiso con la calidad de mi trabajo. Su experiencia y conocimientos fueron fundamentales para el desarrollo de esta investigación.

A los docentes de la Carrera de Bioquímica y Farmacia de la Universidad Evangélica Boliviana, por compartir sus conocimientos y formar en mí las competencias profesionales necesarias para emprender este desafío investigativo.

A todas aquellas personas que, de una u otra forma, contribuyeron con su tiempo, conocimientos o palabras de aliento durante la elaboración de esta tesis. Sus aportes fueron esenciales para la culminación de este trabajo.

DEDICATORIA

*A Dios, por ser mi guía, mi fortaleza y la fuente de toda sabiduría. Este logro es
testimonio de su fidelidad en mi vida.*

*A mis padres, pilares fundamentales de mi existencia. Por cada sacrificio
realizado, cada palabra de aliento y cada oración elevada. Este título profesional
lleva impreso su amor y dedicación.*

*A mi pareja, compañera de vida y de sueños. Por tu paciencia infinita, tu amor
incondicional y por creer en mí incluso cuando el camino se tornaba difícil.*

A mi familia, por ser mi refugio y mi motivación para seguir adelante.

*A todos quienes, con su ejemplo y confianza, sembraron en mí el deseo de
superación y excelencia.*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
2.1. Delimitación del problema	5
2.1.1. Delimitación temporal	5
2.1.2. Delimitación espacial	5
2.1.3. Delimitación sustancial	5
3. PREGUNTA PROBLEMA	6
4. JUSTIFICACIÓN	7
4.1. Justificación Científica	7
4.2. Justificación Social	7
4.3. Justificación Profesional	7
5. OBJETIVOS	8
5.1. Objetivo General	8
5.2. Objetivos Específicos	8
6. MARCO TEÓRICO	9
6.1. Antecedentes	9
6.2. Bases teóricas	13
6.2.1. Infecciones del Tracto Urinario: Fundamentos Conceptuales	13
6.2.2. Factores de Riesgo para ITU y Resistencia	17
6.2.3. Prevención y Control	19
6.2.4. Impacto Clínico y Económico de ITU	20
6.2.5. Epidemiología de ITU	22
6.2.6. Diagnóstico Microbiológico de ITU	24
6.2.7. Uropatógenos Principales	30
6.2.8. Resistencia Antimicrobiana	33
6.2.9. Tratamiento y Manejo Clínico	48
6.3. Marco Conceptual	52
7. HIPÓTESIS	56
8. VARIABLES	57
8.1. Operacionalización de Variables	58
9. DISEÑO METODOLÓGICO	60
9.1. Tipo y diseño de Estudio	60

9.2.	Universo y Muestra	60
9.2.1.	Universo.....	60
9.2.2.	Muestra	60
9.2.3.	Criterios de elegibilidad	60
9.3.	Procedimiento	61
9.3.1.	Consideraciones éticas	61
9.3.2.	Autorización y Acceso a la Base de Datos	61
9.3.3.	Extracción y Selección de Datos.....	61
9.3.4.	Análisis Estadístico.....	62
9.3.5.	Instrumentos de recolección de datos	66
10.	Presentación de Datos y discusión de resultados	67
10.1.	Presentación de Datos	67
10.2.	Discusión de resultados.....	97
11.	CONCLUSIONES.....	103
12.	Recomendaciones.....	107
13.	BIBLIOGRAFÍA.....	109
	ANEXOS.....	114

ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS

Tabla 1 Frecuencia de uropatógenos aislados	67
Tabla 2. Distribución de uropatógenos según ámbito de atención	70
Tabla 3. Prevalencia de enterobacterias con fenotipo productor de beta-lactamasas de espectro extendido	73
Tabla 4. Distribución de enterobacterias con fenotipo productor de beta-lactamasas de espectro extendido según ámbito de atención	75
Tabla 5. Prevalencia de bacilos Gram negativos no fermentadores con fenotipo productor de metalo- β -lactamasas y su distribución por ámbito de atención	78
Tabla 6. Perfiles de susceptibilidad antimicrobiana <i>Escherichia coli</i> productora de beta-lactamasas de espectro extendido.....	80
Tabla 7. Perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de <i>Escherichia coli</i> no productora de beta-lactamasas de espectro extendido	82
Tabla 8. Perfiles de susceptibilidad antimicrobiana <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de beta-lactamasas de espectro extendido	86
Tabla 9. Perfiles de susceptibilidad antimicrobiana <i>Klebsiella pneumoniae</i> no productora de beta-lactamasas de espectro extendido	88
Tabla 10. Perfiles de susceptibilidad antimicrobiana <i>Enterococcus</i> sp.	90
Tabla 11. Prevalencia de aislamientos multirresistentes (MDR)	92
Tabla 12. Distribución de enterobacterias multirresistentes según su producción de beta-lactamasas de espectro extendido.....	95

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Frecuencia absoluta de uropatógenos aislados	68
Figura 2. Distribución de uropatógenos según ámbito de <i>atención</i>	71
Figura 3. Prevalencia de enterobacterias con fenotipo productor de beta-lactamasas de espectro extendido	73
Figura 4. Distribución de enterobacterias con fenotipo productor de beta-lactamasas de espectro extendido según ámbito de atención	76
Figura 5. Prevalencia de bacilos Gram negativos no fermentadores con fenotipo productor de metalo- β -lactamasas y su distribución por ámbito de atención	78
Figura 6. Comparación perfiles de resistencia en <i>Escherichia coli</i> BLEE/no BLEE	84
Figura 7. Prevalencia de aislamientos multirresistentes (MDR)	93
Figura 8. Prevalencia de aislamientos multirresistentes (MDR) por microorganismo	93
Figura 9 Distribución de enterobacterias multirresistentes según producción de beta-lactamasas de espectro extendido.....	95

INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1 115

ANEXO 2 116

ANEXO 3 118

RESUMEN

Las infecciones del tracto urinario constituyen una de las infecciones bacterianas más frecuentes a nivel mundial y representan un importante problema de salud pública debido al incremento de la resistencia antimicrobiana, particularmente por la producción de beta-lactamasas de espectro extendido. En Bolivia, la información epidemiológica local es limitada, y los datos generados por el Centro Nacional de Enfermedades Tropicales permanecen subutilizados para vigilancia sistemática.

El objetivo del estudio fue caracterizar los uropatógenos aislados en el CENETROP durante 2024, determinando su frecuencia, prevalencia de mecanismos de resistencia enzimáticos, perfil de susceptibilidad antimicrobiana y prevalencia de multirresistencia. Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo que incluyó 285 aislamientos bacterianos. La susceptibilidad antimicrobiana se interpretó según criterios CLSI M100-ED35:2025 y la multirresistencia se determinó de acuerdo con Magiorakos et al.

Escherichia coli fue el uropatógeno predominante (84,6%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (6,7%) y *Enterococcus* spp. (2,8%). La prevalencia global de beta-lactamasas de espectro extendido en enterobacterias fue de 48,3%, evidenciando diseminación comunitaria significativa. *Escherichia coli* presentó resistencia crítica a ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol y ciprofloxacina (>70%). La prevalencia de multirresistencia alcanzó 78,2%, observándose en la totalidad de los aislamientos positivos para beta-lactamasas de espectro extendido. Los carbapenémicos y la nitrofurantoína conservaron alta actividad antimicrobiana. No se detectaron *Enterococcus* resistentes a vancomicina y se identificó una *Pseudomonas aeruginosa* productora de metalo-beta-lactamasas.

Se evidenció una elevada carga de resistencia antimicrobiana y multirresistencia, lo que invalida el uso empírico de antibióticos de primera línea y resalta la necesidad de actualizar protocolos terapéuticos basados en epidemiología local.

Palabras clave: Infección urinaria, resistencia antimicrobiana, susceptibilidad, uropatógenos, beta-lactamasas de espectro extendido, multirresistencia

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las infecciones bacterianas más frecuentes a nivel mundial, afectando aproximadamente a 150 millones de personas anualmente y representando hasta el 40% de todas las infecciones asociadas al cuidado de la salud (1,2,3,4). Estas infecciones pueden evolucionar hacia complicaciones severas, como pielonefritis aguda y sepsis uroséptica, con tasas de mortalidad que oscilan entre 10–30% en casos de bacteriemia de origen urinario (5,6,7).

La resistencia antimicrobiana en uropatógenos ha emergido como una crisis de salud pública global que compromete la eficacia del tratamiento empírico de las ITU. En este contexto, la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en *Escherichia coli*, principal agente etiológico de las ITU (70–85%), representa uno de los mecanismos de resistencia más relevantes, con prevalencias que alcanzan 15–30% en infecciones comunitarias y 30–60% en infecciones nosocomiales en América Latina (9–12,36). Adicionalmente, la emergencia de metalo- β -lactamasas (MBL) en bacilos Gram negativos no fermentadores constituye una amenaza adicional al comprometer la eficacia de los carbapenémicos, considerados antibióticos de última línea (27,28).

En Bolivia, la información epidemiológica sobre resistencia antimicrobiana en uropatógenos es limitada y desactualizada. El Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP), como laboratorio de referencia regional del departamento de Santa Cruz, procesa anualmente un elevado número de urocultivos provenientes de distintos ámbitos de atención. Sin embargo, estos datos no han sido analizados de manera sistemática para caracterizar la epidemiología local actual de los uropatógenos, la frecuencia y prevalencia de mecanismos de resistencia críticos, ni los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana vigentes en la región.

Ante esta situación, el presente estudio tuvo como objetivo caracterizar los uropatógenos aislados en el CENETROP durante el año 2024, determinando su frecuencia de aislamiento, la prevalencia de mecanismos de resistencia enzimáticos detectados por pruebas fenotípicas confirmatorias, los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana según los criterios del CLSI M100-ED35:2025, y la prevalencia de microorganismos multirresistentes (MDR) aplicando los criterios estandarizados de Magiorakos et al. Para ello, se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, que incluyó el análisis de 285 aislamientos bacterianos obtenidos de urocultivos positivos procesados entre enero y diciembre de 2024.

Los resultados de este estudio aportan evidencia epidemiológica local actualizada que permitirá fortalecer la toma de decisiones clínicas, desarrollar esquemas de tratamiento empírico basados en datos regionales, optimizar el uso de antimicrobianos y establecer líneas base para sistemas de vigilancia epidemiológica continua, orientados a la detección oportuna de tendencias y mecanismos de resistencia emergentes en la región.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones del tracto urinario (ITU) afectan aproximadamente 150 millones de personas anualmente, representando un problema de salud pública global (1,2). La diseminación de mecanismos de resistencia enzimáticos ha alcanzado niveles críticos, limitando severamente las opciones terapéuticas disponibles (10,11,27,28).

En América Latina, la prevalencia de BLEE en *Escherichia coli* alcanza 15-30% en infecciones comunitarias y 30-60% en nosocomiales (11,12,36). En Bolivia, un estudio reciente en Tarija (2020-2021) reportó 32,9% de BLEE en *E. coli*, con resistencia a ampicilina (58,4%), trimetoprim-sulfametoxazol (42,2%) y ciprofloxacina (36,3%) que superan el umbral del 20% establecido por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) para contraindicar el uso empírico (13,51). Sin embargo, los patrones de resistencia evolucionan rápidamente, y datos de hace 2-3 años tienen utilidad clínica limitada (19,20).

El Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP) procesa anualmente urocultivos de diversos contextos clínicos del departamento de Santa Cruz. A pesar de este volumen considerable de información, no existe un análisis sistemático reciente que caracterice la epidemiología actual de uropatógenos, la prevalencia de mecanismos de resistencia críticos, y los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana en la región.

Esta ausencia de información actualizada ocasiona que los médicos prescriban tratamiento empírico basándose en guías obsoletas que subestiman la resistencia actual, incrementando el riesgo de fracaso terapéutico y perpetuando el uso de antibióticos con resistencia que probablemente supera el 20% recomendado, sin evidencia para desarrollar protocolos institucionales ni sistemas de vigilancia epidemiológica.

Por lo tanto, es necesario caracterizar la epidemiología actual de uropatógenos en

Santa Cruz mediante el análisis de urocultivos procesados en CENETROP durante 2024, determinando frecuencia de microorganismos, prevalencia de mecanismos de resistencia, perfiles de susceptibilidad antimicrobiana y prevalencia de multirresistencia.

2.1. Delimitación del problema

2.1.1. Delimitación temporal

El presente estudio se llevó a cabo durante el período comprendido entre julio de 2025 y enero de 2026.

2.1.2. Delimitación espacial

El estudio se llevó a cabo en el Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP), ubicado en el segundo anillo de la avenida 26 de Febrero, en la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, Bolivia.

2.1.3. Delimitación sustancial

El estudio se delimitó a la caracterización de los uropatógenos bacterianos aislados de urocultivos procesados en la Unidad Funcional de Bacteriología del CENETROP durante la gestión 2024, considerando su frecuencia de aislamiento, mecanismos de resistencia enzimáticos, perfil de susceptibilidad antimicrobiana y prevalencia de multirresistencia, a partir del análisis retrospectivo de los registros microbiológicos disponibles.

3. PREGUNTA PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia de aislamiento, la prevalencia de mecanismos de resistencia enzimáticos, el perfil de susceptibilidad antimicrobiana y la prevalencia de multirresistencia de los uropatógenos aislados en urocultivos procesados en el Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP) durante la gestión 2024?

4. JUSTIFICACIÓN

4.1. Justificación Científica

La resistencia antimicrobiana evoluciona rápidamente, con datos epidemiológicos que pierden vigencia en 2-3 años. Bolivia presenta una brecha crítica de información actualizada, con estudios escasos y desactualizados. Este estudio genera evidencia científica contemporánea sobre uropatógenos y resistencia antimicrobiana en Santa Cruz, estableciendo una línea base para monitorear tendencias, detectar mecanismos emergentes (BLEE, MBL, MDR), y fundamentar la actualización de protocolos terapéuticos basados en epidemiología local.

4.2. Justificación Social

Las infecciones del tracto urinario son uno de los motivos de consulta más frecuentes en Bolivia. La resistencia antimicrobiana genera fracaso terapéutico, hospitalizaciones evitables y complicaciones graves. Este estudio proporciona información actualizada que permitirá a los médicos seleccionar tratamientos empíricos más efectivos, reduciendo fracasos terapéuticos, estancias hospitalarias y costos para pacientes, mejorando así la calidad de atención en uno de los problemas de salud más prevalentes.

4.3. Justificación Profesional

Esta investigación desarrolla competencias esenciales del bioquímico-farmacéutico en bacteriología clínica, interpretación de antibiogramas, análisis epidemiológico y aplicación de criterios internacionales (CLSI). Demuestra el rol del profesional bioquímico en vigilancia epidemiológica y optimización del uso de antimicrobianos, estableciendo un modelo replicable que transforma datos operativos rutinarios en conocimiento estructurado para orientar políticas de salud pública.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Caracterizar los uropatógenos aislados a partir de urocultivos procesados en el CENETROP durante la gestión 2024, mediante la determinación de su frecuencia de aislamiento, la prevalencia de mecanismos de resistencia enzimáticos, perfil de susceptibilidad antimicrobiana y prevalencia de multirresistencia.

5.2. Objetivos Específicos

- Determinar la frecuencia de los uropatógenos aislados en los urocultivos procesados durante el año 2024 y su distribución según el ámbito de atención (Unidad de cuidados intensivos, hospitalización y atención ambulatoria).
- Determinar la prevalencia de aislamientos bacterianos con mecanismos de resistencia enzimáticos detectados por pruebas fenotípicas confirmatorias, y su distribución según el ámbito de atención.
- Describir los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de los uropatógenos más frecuentes, diferenciando entre aislamientos productores y no productores de beta-lactamasas de espectro extendido en enterobacterias, según los criterios CLSI M100-ED35:2025.
- Determinar la prevalencia de aislamientos multirresistentes, aplicando los criterios estandarizados de Magiorakos et al., 2012.

6. MARCO TEÓRICO

6.1. Antecedentes

Título: The Etiology and Antimicrobial Susceptibility of Community-Onset Urinary Tract Infections in a Low-Resource/High-Resistance Area of Latin America

Autores: Micieli M, Boncompagni SR, Di Maggio T, Ramos YBM, Mantella A, Villagrán AL, Revollo Yelma CAR, Fortún Fernández EE, Spinicci M, Strohmeyer M, et al.

Modalidad: Artículo científico

Año: 2025

Resumen: Objetivo: Examinar los patrones de resistencia antimicrobiana de los patógenos causantes de infecciones del tracto urinario de inicio comunitario (CO-UTI) en el Chaco Boliviano. Métodos: Estudio transversal realizado de febrero de 2020 a noviembre de 2021 en Villa Montes, Tarija, Bolivia. Se recolectaron muestras de orina de sujetos con sospecha de CO-UTI y se analizaron mediante técnicas de cultivo. Los aislamientos significativos fueron sometidos a pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. Adicionalmente, se buscaron genes *bla*CTX-M y *mcr* mediante PCR en tiempo real. Resultados: Se diagnosticaron 361 episodios de CO-UTI entre 731 sujetos. Los casos incluyeron ITU no complicadas y complicadas (58,2% y 41,8%, respectivamente), con predominio femenino (85,3%). *Escherichia coli* fue el patógeno más frecuente (89,2%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (5,5%) y *Proteus mirabilis* (1,7%). La resistencia de *E. coli* mostró tasas elevadas para ampicilina (58,4%), trimetoprim-sulfametoxazol (42,2%) y ciprofloxacina (36,3%). La prevalencia de BLEE en *E. coli* fue 32,9%, con CTX-M-15 como el genotipo predominante. Los autores concluyeron que los datos de resistencia

antimicrobiana local son escasos en países de ingresos medios-bajos, y que la alta resistencia observada limita las opciones de tratamiento empírico disponibles.

Título: Antimicrobial Resistance Profiles of Bacterial Isolates in Patients with Urinary Tract Infections in a Reference Center in Bucaramanga

Autores: Delgado-Serrano J, Albarracin Ruiz MJ, Rangel-Vera JA, Meneses-Sarmiento DM, Salazar-García CE

Modalidad: Artículo científico

Año: 2020

Resumen: Introducción: Las infecciones del tracto urinario se encuentran entre las infecciones bacterianas más comunes, afectando hasta 150 millones de personas anualmente a nivel mundial. El uso indiscriminado de antibióticos ha generado un aumento en la resistencia microbiana. Objetivo: Describir los patrones fenotípicos de resistencia antimicrobiana de los microorganismos más frecuentes en pacientes con diagnóstico de ITU en un centro de referencia en Bucaramanga, Colombia. Metodología: Estudio transversal con muestreo no probabilístico en pacientes con sospecha o diagnóstico de ITU que requirieron manejo hospitalario en una institución de alta complejidad durante julio 2017 y abril 2018. Se obtuvieron urocultivos y antibiogramas. Resultados: De 120 pacientes, se obtuvo reporte de 116 urocultivos. El microorganismo más frecuente fue *Escherichia coli* (60,3%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (17,2%). *E. coli* presentó alta sensibilidad a antibióticos carbapenémicos y aminoglucósidos, pero baja sensibilidad a ceftriaxona (52,9%) y ampicilina-sulbactam (47,1%). La resistencia a ciprofloxacina fue 31,4% y a trimetoprim-sulfametoxazol 42,9%. Se identificó producción de BLEE en 27,1% de *E. coli* y 35% de *K. pneumoniae*. Los autores concluyeron que existe alta resistencia a antibióticos de primera línea, requiriendo actualización de protocolos institucionales basados en epidemiología local.

Título: Epidemiology of urinary tract infection in adults caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae – a case–control study from Qatar

Autores: Al-Hasan MN, Khader HA, Echevarria K, Patel P, Ranjan P, Hussain Z

Modalidad: Artículo científico

Año: 2022

Resumen: Objetivo: Estimar la prevalencia de infecciones del tracto urinario causadas por organismos productores de ESBL en adultos e identificar factores de riesgo potenciales. Métodos: Estudio retrospectivo de casos y controles realizado en el Hospital General de Hamad, Qatar, de enero a diciembre de 2020. Se incluyeron 1,100 aislamientos de ITU, de los cuales 277 fueron positivos para ESBL. Resultados: La prevalencia de ITU-ESBL en adultos fue 25,2%. *Escherichia coli* fue el organismo primario causante de ITU-ESBL, representando el 75-90% de los aislamientos bacterianos. Los factores de riesgo independientes identificados fueron: exposición reciente a antibióticos (OR = 3,2, 95% IC: 2,1-4,8), ITU-ESBL previa (OR = 4,1, 95% IC: 2,8-6,0) y procedimientos urológicos invasivos en los últimos 3 meses (OR = 2,7, 95% IC: 1,6-4,5). Los organismos productores de ESBL mostraron resistencia elevada a trimetoprim-sulfametoxazol (>60%), fluoroquinolonas (>55%) y cefalosporinas de tercera generación (>90%), manteniendo sensibilidad a carbapenémicos (>95%) y nitrofurantoína (>85%). Los autores concluyeron que evitar el uso indiscriminado de antibióticos puede reducir la incidencia de ITU-ESBL, y que la prevalencia en Qatar fue modesta comparada con otros países de la región debido a restricciones en la venta sin receta de antimicrobianos.

6.2. Bases teóricas

6.2.1. Infecciones del Tracto Urinario: Fundamentos Conceptuales

6.2.1.1. Definición y Clasificación

Las infecciones del tracto urinario (ITU) consisten en la presencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario, generalmente acompañada por una respuesta inflamatoria del urotelio (1,2). Se trata de una de las infecciones bacterianas más frecuentes a nivel global, con aproximadamente 150 millones de casos anuales en todo el mundo (1).

Clasificación por localización anatómica:

- **ITU baja (cistitis):** Proceso infeccioso limitado a la vejiga urinaria, que se manifiesta con disuria, polaquiuria, urgencia miccional y ocasionalmente hematuria, sin presentar signos de compromiso sistémico.
- **ITU alta (pielonefritis):** Infección que compromete el parénquima renal y el sistema colector, con manifestaciones clínicas que incluyen fiebre, dolor lumbar, náuseas, vómitos y potencial evolución hacia sepsis uroséptica.

Clasificación por complejidad clínica:

- **ITU no complicada:** Ocurre en individuos sin alteraciones anatómicas ni funcionales del tracto urinario, ausencia de comorbilidades significativas y sin factores predisponentes para resistencia antimicrobiana. Es más frecuente en mujeres jóvenes sexualmente activas y habitualmente presenta buena respuesta al tratamiento empírico de duración corta (3,4).
- **ITU complicada:** Se desarrolla en pacientes que presentan factores de riesgo que aumentan la probabilidad de fallo terapéutico o aparición de complicaciones. Estos factores incluyen: anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario (obstrucción, reflujo vesicoureteral, vejiga

neurogénica), portadores de dispositivos (catéteres urinarios, stents ureterales), presencia de comorbilidades importantes (diabetes mellitus, inmunosupresión, insuficiencia renal), sexo masculino, embarazo, o exposición antibiótica reciente (4,5).

Clasificación por origen:

- **ITU comunitaria:** Aquella adquirida fuera del ambiente hospitalario, causada principalmente por flora intestinal del mismo paciente. *Escherichia coli* es responsable del 70-85% de estos casos (6,7).
- **ITU asociada al cuidado de la salud:** Incluye las infecciones que se presentan en pacientes hospitalizados (≥ 48 horas tras el ingreso), residentes en instituciones de cuidados prolongados, pacientes sometidos a hemodiálisis, o aquellos con hospitalización previa reciente (< 90 días). Este tipo de infecciones muestra mayor frecuencia de patógenos resistentes y microorganismos distintos a *E. coli* (8,9,10).

ITU asociada a catéter urinario (ITU-CAU): Constituye el 70-80% del total de ITU nosocomiales, siendo la infección relacionada con dispositivos más común en el contexto hospitalario (8,9). Se define cuando ocurre en un paciente portador de catéter urinario permanente instalado por ≥ 2 días antes del comienzo de los síntomas, o bien dentro de las 48 horas siguientes a su retiro.

Bacteriuria asintomática: Corresponde a la presencia de recuento bacteriano

significativo en orina ($\geq 10^5$ UFC/mL) sin que existan síntomas atribuibles a ITU (17,18). No requiere tratamiento antibiótico, salvo en mujeres embarazadas, pacientes que serán sometidos a procedimientos urológicos invasivos, o previo a trasplante renal.

6.2.1.2. Fisiopatología de la ITU

La fisiopatología de las ITU involucra una serie de interacciones complejas entre factores microbianos, características propias del huésped y los diversos mecanismos de defensa del tracto urinario.

Vías de infección:

La **vía ascendente** representa el mecanismo más frecuente de infección (>95% de los casos), donde microorganismos procedentes de la flora periuretral o intestinal colonizan la uretra y posteriormente ascienden hacia la vejiga (13,14). En el caso de las mujeres, la uretra corta (3-4 cm), su proximidad con el ano y los cambios hormonales facilitan considerablemente este proceso. La colonización vaginal por uropatógenos suele preceder al desarrollo de ITU (14). En los hombres, la uretra de mayor longitud (aproximadamente 20 cm) junto con las propiedades antibacterianas de las secreciones prostáticas otorgan una mayor protección, lo que explica la menor incidencia de ITU en varones jóvenes sanos (15).

La **vía hematógena** resulta poco frecuente (<5% de los casos), presentándose principalmente en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus*, *Cándida* spp., o *Mycobacterium tuberculosis* (16). Esta ruta de infección puede dar lugar a abscesos renales o pielonefritis de origen hematógeno.

La **vía linfática** y por **contigüidad** son extremadamente raras, descritas únicamente en casos de fístulas o infecciones retroperitoneales severas.

Mecanismos de defensa del tracto urinario:

El tracto urinario cuenta con múltiples mecanismos defensivos que en condiciones normales previenen el desarrollo de infección:

- **Flujo urinario y micción:** El vaciamiento vesical regular elimina mecánicamente las bacterias antes de que logren establecer colonización (13).
- **Propiedades antimicrobianas de la orina:** El pH bajo, la osmolaridad elevada, la alta concentración de urea y la presencia de ácidos orgánicos inhiben el crecimiento bacteriano (17).
- **Mucosa vesical y urotelio:** La capa de glucosaminoglicanos que recubre el urotelio dificulta la adherencia bacteriana. Además, el urotelio produce péptidos antimicrobianos (defensinas, catelicidinas) y citoquinas que activan las respuestas inmunes innatas (13,14).
- **Proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina):** Se trata de la glicoproteína más abundante en la orina, que se une a las fimbrias tipo 1 de *E. coli*, facilitando su eliminación y previniendo su adherencia al urotelio (14).
- **Respuesta inmune innata:** Los receptores tipo Toll (TLR) presentes en las células uroteliales reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), desencadenando la producción de citoquinas, quimioquinas y el reclutamiento de neutrófilos (13).
- **Flora bacteriana protectora:** Los lactobacilos vaginales en mujeres producen ácido láctico y peróxido de hidrógeno, manteniendo un pH bajo que inhibe la colonización por uropatógenos (14).

Progresión a complicaciones:

En ITU alta, la infección puede progresar a:

- **Pielonefritis:** Inflamación del parénquima renal que conlleva riesgo de daño renal permanente si no se instauro tratamiento apropiado (18,19).
- **Absceso renal o perinefrítico:** Colecciones purulentas que requieren drenaje percutáneo o quirúrgico además del tratamiento antibiótico (18).
- **Bacteriemia y sepsis uroséptica:** Diseminación hematogena de uropatógenos que puede progresar a shock séptico, especialmente en pacientes con obstrucción urinaria, diabetes o inmunosupresión (19,20).
- **Pionefrosis:** Acumulación de pus en el sistema colector obstruido, que requiere drenaje de urgencia (18).

6.2.2. Factores de Riesgo para ITU y Resistencia

6.2.2.1. Factores del Huésped

Factores demográficos y anatómicos

Sexo femenino: La uretra femenina de menor longitud (3-4 cm comparado con 20 cm en hombres), su proximidad al ano y los cambios hormonales predisponen al desarrollo de ITU (13,14,15). Las mujeres presentan un riesgo 30 veces mayor que los hombres jóvenes.

Actividad sexual: Cada relación sexual incrementa el riesgo de ITU entre 3 y 5 veces. El trauma mecánico, la introducción de bacterias desde el perineo y vagina hacia la uretra, junto con el uso de espermicidas (que alteran la flora vaginal protectora) constituyen factores contribuyentes (14,15).

Embarazo: Los cambios anatómicos y fisiológicos que ocurren durante la gestación (dilatación ureteral, estasis urinaria, modificaciones en la composición de la orina)

aumentan el riesgo de ITU y su progresión hacia pielonefritis (3).

Menopausia: La deficiencia estrogénica resulta en atrofia vaginal, cambios en la flora vaginal (disminución de lactobacilos), aumento del pH vaginal y pérdida de glucógeno vaginal, lo que facilita la colonización por uropatógenos (14,21).

Edad avanzada: Múltiples factores incrementan el riesgo: presencia de comorbilidades (diabetes, demencia, incontinencia), prolapso pélvico en mujeres, hiperplasia prostática en hombres, cateterización, residencia en instituciones e inmunosenescencia (21).

6.2.2.2. Factores médicos

Diabetes mellitus: Incrementa el riesgo de ITU entre 2 y 4 veces debido a: glucosuria que favorece el crecimiento bacteriano, disfunción vesical neurogénica con retención urinaria, alteración de la función inmune (deterioro de la fagocitosis y quimiotaxis), y enfermedad vascular que compromete la perfusión renal (13,21).

Inmunosupresión: Condiciones como VIH/SIDA, quimioterapia, trasplantes, terapia con corticosteroides y enfermedades autoinmunes incrementan la susceptibilidad a ITU y el riesgo de desarrollar complicaciones (13).

Anomalías del tracto urinario: El reflujo vesicoureteral, obstrucción (cálculos, estenosis, tumores, hiperplasia prostática), vejiga neurogénica y divertículos vesicales predisponen al desarrollo de ITU recurrentes y complicadas (3,4,15).

Historia de ITU previas: Constituye el factor de riesgo más importante para ITU recurrentes. Aproximadamente el 20-30% de mujeres con una ITU inicial desarrollarán episodios recurrentes (2,13).

6.2.2.3. Factores iatrógenos

Cateterización urinaria: Representa el factor de riesgo más relevante para ITU

nosocomial (8,9). El riesgo es del 3-7% por cada día de cateterización. Prácticamente el 100% de pacientes con catéter permanente por más de 30 días desarrollan bacteriuria.

Manipulación urológica: La cistoscopia, procedimientos endoscópicos y cirugía urológica incrementan transitoriamente el riesgo de ITU (3).

Uso previo de antibióticos: Constituye el factor de riesgo más importante para resistencia antimicrobiana. Los antibióticos alteran la microbiota intestinal y promueven la selección de cepas resistentes en el reservorio intestinal. El riesgo de resistencia es mayor en los primeros 3-6 meses después del uso de antibióticos (22,23,24).

Hospitalización reciente: La exposición al ambiente hospitalario, especialmente en unidades de cuidados intensivos (UCI), incrementa significativamente el riesgo de adquirir microorganismos resistentes (8,10).

6.2.3. Prevención y Control

6.2.3.1. Prevención de ITU Asociada a Catéter

Las ITU-CAU son prevenibles en gran medida mediante estrategias basadas en evidencia (8,9):

Bundle de prevención de ITU-CAU

A. Evitar cateterización innecesaria: Usar solo cuando hay indicación clara (retención urinaria con falla de manejo conservador, monitoreo de diuresis en pacientes críticos, cuidado de úlceras sacras/perineales en pacientes incontinentes). Evitar para conveniencia del personal o incontinencia sola (8.9).

B. Técnica aséptica de inserción: Higiene de manos, guantes estériles,

antisepsia de meato uretral con clorhexidina o povidona yodada, uso de lubricante estéril, catéter de calibre apropiado (8.9).

Mantenimiento apropiado del catéter:

- Mantener sistema cerrado de drenaje
- Posicionar bolsa colectora siempre por debajo del nivel de la vejiga
- No desconectar el catéter de la bolsa innecesariamente
- Vaciar bolsa regularmente sin contaminar puerto de drenaje
- Higiene perineal diaria con agua y jabón (no antisépticos)
- Fijar catéter apropiadamente para evitar tracción (8.9)

Remoción oportuna: Revisar necesidad diariamente. Remover tan pronto como ya no sea necesario. Usar recordatorios automáticos en historia clínica electrónica.

Alternativas al catéter permanente: Considerar cateterización intermitente, catéteres externos (condón en hombres), absorbentes para incontinencia, cuando sean apropiados.

Intervenciones NO recomendadas

Basándose en evidencia, NO se recomiendan (8,9):

- cambios rutinarios de catéter a intervalos fijos
- Irrigaciones vesicales con antimicrobianos o antisépticos
- Instilación de soluciones antimicrobianas en bolsa de drenaje
- Uso rutinario de catéteres impregnados con antimicrobianos/antisépticos (excepto en poblaciones específicas de alto riesgo)
- Antibióticos profilácticos sistémicos durante cateterización

6.2.4. Impacto Clínico y Económico de ITU

6.2.4.1. Morbimortalidad

Impacto en calidad de vida

Las ITU, aunque frecuentemente consideradas "menores", tienen impacto significativo:

- Síntomas molestos (disuria, polaquiuria, urgencia) que afectan actividades diarias
- Ausentismo laboral/escolar (promedio 2-4 días por episodio)
- Impacto psicológico en ITU recurrentes (ansiedad, depresión)
- Disfunción sexual en casos recurrentes (2,13,15)

Complicaciones agudas

- **Pielonefritis:** Requiere hospitalización en 20-30% de casos, con estancia promedio de 3-7 días (18,19)
- **Sepsis uroséptica:** Mortalidad 10-30% dependiendo de severidad, tratamiento oportuno, y comorbilidades (19,20)
- **Abscesos renales/perinefríticos:** Requieren drenaje percutáneo o quirúrgico, hospitalización prolongada (18)

Complicaciones crónicas

- **Daño renal permanente:** Pielonefritis recurrentes o no tratadas pueden causar cicatrización renal, particularmente en niños, llevando a hipertensión, proteinuria, y enfermedad renal crónica en casos severos (13)
- **ITU recurrentes:** 20-30% de mujeres desarrollan ITU recurrentes que afectan significativamente calidad de vida (2,13).

Poblaciones especiales

Embarazadas: Bacteriuria asintomática no tratada progresa a pielonefritis en 20-40%, asociándose con parto prematuro, bajo peso al nacer, y mayor mortalidad perinatal (3).

Niños: ITU febriles en lactantes pueden causar daño renal permanente (cicatrización) en 5-15% de casos, especialmente con reflujo vesicoureteral

asociado (13).

Trasplantados renales: ITU son complicaciones frecuentes (30-50% en primer año) asociadas con mayor riesgo de rechazo de injerto (13).

6.2.4.2. Impacto Económico

Costos directos

Consultas ambulatorias: ITU no complicadas generan millones de consultas anuales. Costo promedio por episodio: \$50-150 en países en desarrollo, \$200-500 en países desarrollados (18).

Antibióticos: Representan el mayor componente del costo directo en ITU no complicadas. El aumento de resistencia obliga uso de antibióticos más caros (nitrofurantoína, fosfomicina, fluoroquinolonas para ITU orales; carbapenémicos, combinaciones para ITU complicadas) (4,18).

Hospitalizaciones: Pielonefritis y ITU complicadas requieren hospitalización con costos de \$3,000-10,000 por episodio dependiendo del país y severidad (18).

Pruebas diagnósticas: Urocultivos, pruebas de susceptibilidad, imágenes (ultrasonido, tomografía) en ITU complicadas (18).

Costos indirectos

- Pérdida de productividad por ausentismo laboral/escolar
- Costos de transporte y tiempo del paciente/acompañantes
- Impacto económico de complicaciones crónicas (enfermedad renal)
- Readmisiones por fracaso terapéutico debido a resistencia (18,24)

6.2.5. Epidemiología de ITU

6.2.5.1. Carga Global de ITU

Incidencia y prevalencia

Las ITU representan aproximadamente 150 millones de casos anuales a nivel mundial, constituyendo una de las infecciones bacterianas más frecuentes (1,2). La incidencia varía significativamente según sexo, edad y factores de riesgo:

Mujeres: 50-60% experimentarán al menos una ITU durante su vida. La incidencia anual en mujeres jóvenes sexualmente activas es 0.5-0.7 episodios/persona-año. Aproximadamente 20-30% de mujeres con ITU inicial desarrollan ITU recurrentes (≥ 2 episodios en 6 meses o ≥ 3 en 12 meses) (2,13,15).

Hombres: La incidencia es significativamente menor en hombres jóvenes (< 0.01 episodios/persona-año) debido a uretra más larga y propiedades antibacterianas de secreciones prostáticas. La incidencia aumenta dramáticamente después de los 50 años debido a hiperplasia prostática benigna, prostatitis y mayor prevalencia de cateterización (15).

Niños: Las ITU son comunes en pediatría, particularmente en lactantes. La prevalencia es 1-2% en neonatos, con mayor frecuencia en varones no circuncidados durante el primer año. Después del año, predominan en niñas (13).

Adultos mayores: La prevalencia aumenta con la edad, alcanzando 10-20% en mujeres y 5-10% en hombres > 65 años. En instituciones de cuidados prolongados, la bacteriuria asintomática alcanza 25-50% en mujeres y 15-35% en hombres (21).

Carga en el sistema de salud

Las ITU generan impacto significativo (1,2,13):

- **Consultas ambulatorias:** 8-10 millones anuales en Estados Unidos;

proporciones similares en otros países desarrollados

- **Prescripción de antibióticos:** 15-20% de todas las prescripciones ambulatorias de antibióticos son para ITU
- **Hospitalizaciones:** >100,000 anuales en Estados Unidos por ITU complicadas o pielonefritis
- **ITU nosocomiales:** Representan 30-40% de todas las infecciones asociadas al cuidado de la salud, siendo la infección nosocomial más frecuente (8,9)
- **Costos directos:** Estimados en >\$3,5 mil millones anuales solo en Estados Unidos; costos proporcionales al PIB en otros países (18)

Morbimortalidad

Aunque la mayoría de ITU no complicadas son benignas, las complicaciones pueden ser graves:

- **Pielonefritis:** 15-30% de ITU bajas no tratadas progresan a ITU alta (18,19)
- **Bacteriemia uroséptica:** Ocurre en 3-10% de pielonefritis, con mortalidad del 10-30% dependiendo de severidad y tratamiento oportuno (19,20)
- **Daño renal permanente:** Pielonefritis recurrentes pueden causar cicatrización renal, hipertensión y enfermedad renal crónica, especialmente en niños (13)
- **Complicaciones del embarazo:** Bacteriuria asintomática no tratada en embarazadas progresa a pielonefritis en 20-40%, asociándose con parto prematuro y bajo peso al nacer (3)

6.2.6. Diagnóstico Microbiológico de ITU

6.2.6.1. Urocultivo: Técnica y Criterios de Significancia

El urocultivo constituye el estándar de oro para el diagnóstico microbiológico de ITU, permitiendo la identificación del uropatógeno causal y la determinación de su perfil de susceptibilidad antimicrobiana (11,12).

Técnica de obtención

La calidad del urocultivo depende críticamente de la técnica de recolección para minimizar contaminación con flora periuretral o genital (11,12):

Recolección de orina de chorro medio: Método estándar para pacientes que pueden orinar voluntariamente. Requiere: limpieza de genitales externos con agua y jabón (no usar antisépticos que pueden contaminar la muestra), descartar los primeros 10-20 mL de orina (arrastra contaminantes uretrales), recolectar 10-50 mL de orina en contenedor estéril, y procesamiento dentro de 2 horas o refrigeración a 4°C (máximo 24 horas) para prevenir multiplicación bacteriana in vitro (11).

Punción suprapúbica: Método más específico, evita completamente la contaminación uretral/genital. Indicada en lactantes, pacientes con obesidad mórbida, o cuando se requiere certeza diagnóstica absoluta. Cualquier recuento bacteriano es significativo dado que el acceso es directo a vejiga estéril (11,12).

Cateterización vesical: Apropiaada cuando otras técnicas no son factibles. Debe realizarse con técnica aséptica estricta. Muestras deben obtenerse del puerto de aspiración del catéter, nunca de la bolsa colectora. En pacientes con catéter permanente, se recomienda reemplazar el catéter antes de obtener muestra si ha estado >2 semanas (11).

Urocultivo cuantitativo: La orina debe inocularse en medios de cultivo apropiados usando técnica de asa calibrada (típicamente 1 o 10 µL) para permitir recuento cuantitativo de colonias (11,12).

Medios de cultivo

- **Agar sangre:** Medio enriquecido que permite crecimiento de la mayoría de uropatógenos y visualización de hemólisis.

- **Agar MacConkey:** Medio selectivo para Gram negativos y diferencial para fermentadores de lactosa.
- **Agar CLED (Cistina-Lactosa-Deficiente en Electrolitos):** Medio diferencial que inhibe enjambre de *Proteus*, facilitando recuento de colonias.
- **Agar cromogénico:** Medios especializados que producen colonias de colores diferentes según especie bacteriana, facilitando identificación preliminar rápida (11).

Criterios de significancia

La interpretación del recuento bacteriano debe considerar el contexto clínico y método de obtención (11,12):

Recuento $\geq 10^5$ UFC/mL (100,000 UFC/mL): Criterio clásico de Kass (1956) para ITU en mujeres sintomáticas con muestra de chorro medio. Tiene sensibilidad 50-95% y especificidad 85-99% (11,12).

Recuento $\geq 10^4$ UFC/mL (10,000 UFC/mL): Recomendado en mujeres sintomáticas con cistitis aguda, hombres sintomáticos, muestras obtenidas por cateterización, o cuando el uropatógeno es *S. saprophyticus*, *Enterococcus*, o Gram negativos diferentes a *E. coli* (13,11,12).

Recuento $\geq 10^3$ UFC/mL (1,000 UFC/mL): Significativo en muestras obtenidas por cateterización en hombres sintomáticos, o en pacientes con leucocituria significativa (≥ 10 leucocitos/ μ L en orina no centrifugada o ≥ 10 leucocitos/campo en orina centrifugada) (11,12).

Recuento $\geq 10^2$ UFC/mL (100 UFC/mL): Puede ser significativo en muestras

obtenidas por punción suprapúbica (11).

Bacteriuria asintomática: Requiere dos muestras consecutivas con el mismo microorganismo a $\geq 10^5$ UFC/mL en mujeres, o una muestra a $\geq 10^5$ UFC/mL en hombres, sin síntomas atribuibles a ITU (12).

Interpretación de urocultivos polimicrobianos

El crecimiento de ≥ 3 especies microbianas sugiere fuertemente contaminación y generalmente requiere repetición del urocultivo con mejor técnica de recolección (11,12). El crecimiento de 2 especies puede representar infección polimicrobiana verdadera (más frecuente en ITU complicadas, catéter, anatomía anormal) o contaminación; la interpretación requiere correlación clínica y evaluación de recuentos relativos de cada microorganismo (11).

6.2.6.2. Identificación microbiológica

Tradicionalmente, la identificación bacteriana se realiza mediante características morfológicas, tinciones, y pruebas bioquímicas (11):

Identificación de enterobacterias: Incluye pruebas de fermentación de azúcares (glucosa, lactosa, sacarosa), producción de gas, motilidad, ureasa, indol, citrato, fenilalanina desaminasa, lisina/ornitina/arginina descarboxilasas, entre otras (11).

Identificación de Pseudomonas: Basada en pigmentos (piocianina, pioverdina), crecimiento a 42°C, oxidasa positiva, no fermentación de glucosa, entre otras (11).

Identificación de cocos Gram positivos: Incluye catalasa, coagulasa, PYR,

hemólisis, crecimiento en sales (NaCl 6,5%), hidrólisis de esculina en presencia de bilis, entre otras (11).

Métodos automatizados: Sistemas como VITEK 2, MicroScan, Phoenix utilizan paneles de pruebas bioquímicas miniaturizadas con lectura automatizada, proporcionando identificación en 4-18 horas con alta precisión (11).

Espectrometría de masas MALDI-TOF MS: Tecnología revolucionaria que identifica microorganismos mediante análisis de perfiles proteicos únicos en minutos, con precisión >95% para bacterias comunes. Requiere colonias puras, pero es rápida y cost-efectiva a largo plazo (11).

Métodos moleculares: PCR específica, secuenciación de 16S rRNA o genes housekeeping proporcionan identificación definitiva pero generalmente están reservados para casos especiales, investigación, o microorganismos difíciles de identificar por métodos convencionales (11).

6.2.6.3. Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana

Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (antibiograma) son esenciales para guiar terapia dirigida (10,25,26).

Método de difusión en disco (Kirby-Bauer)

Método estandarizado ampliamente utilizado, particularmente en países de recursos limitados (25,26):

Principio: Discos de papel impregnados con concentración definida de antibiótico se colocan sobre agar Mueller-Hinton inoculado con el microorganismo en estudio. El antibiótico difunde creando gradiente de concentración. El diámetro del halo de inhibición se correlaciona inversamente con la concentración inhibitoria mínima (CIM) mediante estudios de regresión (25,26).

Procedimiento estándar:

1. Preparar inóculo con turbidez 0.5 McFarland (aproximadamente $1-2 \times 10^8$ UFC/mL) (25,26)
2. Inocular agar Mueller-Hinton mediante hisopado uniforme en tres direcciones
3. Aplicar discos de antibióticos con dispensador o pinzas estériles
4. Incubar 16-20 horas a 35-37°C en atmósfera ambiente (algunos microorganismos requieren 5% CO₂) (25,26)
5. Medir diámetros de halos con precisión de 1 mm
6. Interpretar según tablas CLSI o EUCAST como Sensible (S), Intermedio (I), o Resistente (R) (25)

Ventajas: Bajo costo, simplicidad, no requiere equipamiento sofisticado, permite evaluar múltiples antibióticos simultáneamente (25,26).

Limitaciones: No proporciona CIM precisa, algunos antibióticos difunden mal en agar (p.ej., polimixinas), requiere estandarización estricta, no apropiado para bacterias de crecimiento lento o fastidiosas (25,26).

Determinación de CIM

La **concentración inhibitoria mínima (CIM)** es la menor concentración de antimicrobiano que inhibe el crecimiento visible del microorganismo después de incubación durante la noche (25,26).

Microdilución *en caldo*: Método de referencia. Diluciones seriadas binarias de antibiótico se preparan en microplacas, se inoculan con el microorganismo, y se incuban. La CIM es la menor concentración sin crecimiento visible. Sistemas automatizados (VITEK 2, MicroScan, Phoenix, Sensititre) proporcionan resultados en 4-18 horas (25,26).

E-test (tiras de gradiente): Tiras de plástico con gradiente continuo de antibiótico se aplican sobre agar inoculado. La CIM se lee donde el halo de inhibición intersecta la tira. Útil para antibióticos críticos, organismos fastidiosos, o cuando se requiere CIM precisa (25,26).

Macrodilución en caldo: Similar a microdilución, pero en tubos. Laborioso y poco práctico para rutina clínica (25,26)

Control de calidad

El control de calidad del antibiograma es crítico para garantizar resultados confiables (25,26):

- Uso de cepas ATCC de referencia con susceptibilidad conocida
- Verificación de diámetros de halos o CIM dentro de rangos aceptables
- Monitoreo de medios de cultivo, discos de antibióticos, y condiciones de incubación

Participación en programas de evaluación externa de calidad

6.2.7. Uropatógenos Principales

6.2.7.1. Bacterias Gram Negativas

Las bacterias Gram negativas constituyen aproximadamente 80-85% de todas las ITU, con predominio marcado de enterobacterias (6,7,27).

Escherichia coli

E. coli es el uropatógeno más importante, causando 70-85% de las ITU comunitarias y 50-60% de las ITU nosocomiales (6,7). Pertenece a la familia *Enterobacteriaceae* y coloniza normalmente el tracto gastrointestinal humano.

Klebsiella pneumoniae

K. pneumoniae causa 5-15% de las ITU, con mayor frecuencia en ITU nosocomiales, pacientes diabéticos, y aquellos con cateterización urinaria prolongada (7,10). Es un bacilo Gram negativo capsulado de la familia *Enterobacteriaceae*.

Factores de virulencia: La cápsula polisacárida (más de 77 serotipos K) confiere resistencia a fagocitosis. Posee fimbrias tipo 1 y 3, sideróforos (enterobactina, yersiniabactina, aerobactina), y en cepas hipervirulentas (hvKp) presenta cápsula hipermucoviscosa que facilita invasión tisular y metástasis sépticas (22).

Proteus mirabilis

P. mirabilis causa 5-10% de ITU, particularmente en pacientes con catéteres urinarios de larga duración, anomalías anatómicas del tracto urinario, o cálculos renales (28,16). Es característica su capacidad de enjambre (swarming) en agar.

Factores de virulencia: Produce ureasa que hidroliza urea a amonio y CO₂, alcalinizando la orina (pH >8) y facilitando precipitación de fosfatos y carbonatos, contribuyendo a formación de cálculos estruvita (magnesio-amonio-fosfato) (28). Posee fimbrias MR/P (mannose-resistant *Proteus*-like), hemolisina HpmA, flagelos, y capacidad de formar biofilm.

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa causa 5-10% de ITU, predominantemente en pacientes hospitalizados, con cateterización urinaria prolongada, obstrucción del tracto urinario, manipulación urológica reciente, o exposición previa a antibióticos de amplio espectro (10,29). Es un bacilo Gram negativo no fermentador ubicado en ambientes húmedos.

Factores de virulencia: Posee múltiples factores incluyendo flagelos, pili tipo IV,

sistemas de secreción tipo III, producción de biofilm (alginato), sideróforos (pioverdina, pioquelina), y exotoxinas (exotoxina A, exoenzimas S/T/U) (29).

Enterobacter spp.

Enterobacter cloacae y *E. aerogenes* causan 3-5% de ITU, principalmente nosocomiales (10). Son bacilos Gram negativos de *Enterobacteriaceae*.

Otras enterobacterias

Citrobacter spp., *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, y *Providencia spp.* causan ocasionalmente ITU, generalmente nosocomiales. La mayoría poseen AmpC inducible similar a *Enterobacter* (30).

6.2.7.2. Bacterias Gram Positivas

Las bacterias Gram positivas causan aproximadamente 15-20% de las ITU (27,28).

Enterococcus spp.

Los *Enterococcus* causan 10-15% de ITU, con mayor frecuencia en ITU nosocomiales, pacientes hospitalizados, ancianos, diabéticos, con catéteres urinarios, obstrucción del tracto urinario, o exposición previa a antibióticos de amplio espectro (31,32).

Especies: *Enterococcus faecalis* representa 80-90% de ITU enterocócicas, mientras *E. faecium* causa 5-15% pero muestra mayor resistencia antimicrobiana (31,32).

Factores de virulencia: Producen sustancia de agregación, feromonas, citolisina, hialuronidasa, gelatinasa, y forman biofilm. Su capacidad de supervivencia en ambientes adversos (sales biliares, pH extremo, alta osmolaridad) facilita colonización intestinal y transmisión nosocomial (31,32).

Staphylococcus saprophyticus

S. saprophyticus causa 5-10% de ITU comunitarias en mujeres jóvenes sexualmente activas, siendo el segundo uropatógeno más común en este grupo demográfico después de *E. coli* (28,16). Es un coco Gram positivo, coagulasa negativo.

Factores de virulencia: Posee adhesinas de superficie (proteína Ssp, autoaglutinina Aas), ureasa, y lipasas que facilitan adherencia al urotelio y supervivencia en orina (28).

Staphylococcus aureus

S. aureus causa <5% de ITU, generalmente secundarias a bacteriemia (siembra hematológica renal) o en pacientes con manipulación urológica reciente (16). Su presencia en urocultivo debe hacer sospechar bacteriemia concomitante y buscar foco primario extraurinario.

***Streptococcus agalactiae* (Grupo B)**

S. agalactiae causa <5% de ITU, principalmente en mujeres embarazadas, diabéticos, ancianos y pacientes con malignidades (28,16). Es un coco Gram positivo β -hemolítico.

6.2.8. Resistencia Antimicrobiana

6.2.8.1. β -Lactamasas: Clasificación, Mecanismos y Relevancia Clínica

Las β -lactamasas constituyen la familia de enzimas de resistencia más versátil y clínicamente relevante en uropatógenos Gram negativos. Estas enzimas hidrolizan el anillo β -lactámico de antibióticos, representando el mecanismo de resistencia más prevalente frente a penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y

carbapenémicos (33,34).

Clasificación Molecular (Ambler)

Las β -lactamasas se clasifican molecularmente en cuatro clases principales según su estructura y mecanismo catalítico (33,34):

Clase A (Serin- β -lactamasas): Utilizan un residuo de serina en su sitio activo para la hidrólisis del anillo β -lactámico. Incluyen β -lactamasas de espectro reducido, β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, cuyo perfil de hidrólisis varía según la enzima específica.

Las β -lactamasas clásicas de espectro reducido, como TEM-1 y SHV-1, confieren resistencia principalmente a penicilinas y a cefalosporinas de primera generación, manteniendo generalmente la susceptibilidad a cefalosporinas de generaciones posteriores.

Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), derivadas de mutaciones en TEM y SHV, así como las enzimas del grupo CTX-M —siendo CTX-M-15 la variante más ampliamente diseminada a nivel global—, hidrolizan penicilinas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y aztreonam, pero permanecen sensibles a los carbapenémicos.

Dentro de esta clase también se incluyen carbapenemasas tipo KPC, capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos, lo que limita severamente las opciones terapéuticas.

Las enzimas de clase A son generalmente inhibidas por ácido clavulánico, aunque la eficacia de la inhibición es variable y no es clínicamente relevante en el caso de carbapenemasas como KPC (34,35).

Clase B (Metallo- β -lactamasas, MBL): Son enzimas dependientes de zinc como

cofactor catalítico. Comprenden variantes clínicamente relevantes como NDM (New Delhi metallo- β -lactamase), VIM e IMP. Hidrolizan la mayoría de los antibióticos β -lactámicos, incluidos los carbapenémicos, pero no afectan al aztreonam debido a su baja afinidad por los monobactámicos. No son inhibidas por los inhibidores clásicos de β -lactamasas (ácido clavulánico, tazobactam o sulbactam), aunque pueden ser inhibidas in vitro por agentes quelantes de zinc como EDTA o ácido dipicolínico. La diseminación global de estas enzimas, particularmente NDM, constituye una amenaza crítica para la salud pública (36,37,38).

Clase C (Cefalosporinasas AmpC): Pueden ser de origen cromosómico — constitutivas en *Pseudomonas aeruginosa* e inducibles en *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Serratia*— o adquiridas mediante plásmidos. Hidrolizan penicilinas, cefalosporinas de primera a tercera generación y cefamicinas como cefoxitina, respetando generalmente cefalosporinas de cuarta generación, carbapenémicos y aztreonam. No son inhibidas de manera significativa por los inhibidores clásicos de β -lactamasas, incluido el ácido clavulánico. La hiperproducción de AmpC cromosómica puede seleccionarse durante el tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, generando resistencia emergente durante la terapia (30,35).

Clase D (Oxacilinasas, OXA): Incluyen β -lactamasas con actividad predominante frente a oxacilina y un grupo importante de carbapenemasas, como OXA-48, OXA-23, OXA-24/40 y OXA-58. Estas enzimas presentan una capacidad variable para hidrolizar carbapenémicos. En particular, OXA-48 muestra una actividad relativamente débil frente a carbapenémicos, pero suficiente para conferir resistencia clínica, con escasa actividad frente a cefalosporinas de espectro extendido. Las β -lactamasas de clase D no son inhibidas por los inhibidores clásicos de β -lactamasas (36,37).

Clasificación Funcional (Bush-Jacoby)

La clasificación funcional correlaciona las enzimas con su espectro de hidrólisis y perfil de inhibición, siendo más útil clínicamente (34,39):

Grupo 1: Cefalosporinasas tipo AmpC (Clase C de Ambler). Hidrolizan cefalosporinas de amplio espectro y cefamicinas. No inhibidas por clavulánico. Presentes en especies como *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella*, *Providencia* (cromosómicas) y diseminadas por plásmidos en *E. coli* y *K. pneumoniae* (30,34).

Grupo 2: Serin- β -lactamasas con múltiples subgrupos:

- **Subgrupo 2a:** β -lactamasas con preferencia por las penicilinas, especialmente la penicilina G. Son inhibidas por el ácido clavulánico y se observan principalmente en bacterias Gram positivas.
- **Subgrupo 2b:** Enzimas con capacidad para hidrolizar penicilinas y cefalosporinas de primera generación. Incluye las enzimas TEM y SHV, ampliamente distribuidas en enterobacterias.
- **Subgrupo 2be:** Deriva de mutaciones en TEM-1, TEM-2 y SHV-1, generando las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Estas enzimas confieren resistencia frente a penicilinas y cefalosporinas de amplio espectro (excepto cefamicinas) y al monobactámico aztreonam, aunque permanecen sensibles a los carbapenémicos y a los inhibidores clásicos. Dentro de este subgrupo también se incluyen las cefotaximasas (CTX-M), que muestran una alta afinidad por la cefotaxima.
- **Subgrupo 2br:** Enzimas derivadas del tipo TEM que han adquirido resistencia a los inhibidores de β -lactamasas, conocidas como IRT (inhibitor resistant TEM). Aunque mantienen un perfil hidrolítico similar a las BLEE, no son afectadas por los inhibidores tradicionales
- **Subgrupo 2c:** β -lactamasas tipo carbenicilinasas (CARB o PSE), con actividad sobre carboxipenicilinas como carbenicilina y ticarcilina.

- **Subgrupo 2d:** Oxacilinasas (OXA), que hidrolizan oxacilina y otros antibióticos relacionados. Algunas presentan actividad sobre carbapenémicos y suelen ser menos sensibles a los inhibidores.
- **Subgrupo 2f:** Incluye las serin-carbapenemasas, correspondientes a la clase A de Ambler, capaces de hidrolizar los carbapenémicos. Son parcialmente inhibidas por el ácido clavulánico, pero no por agentes quelantes. (34,35,39)

Grupo 3: Metallo- β -lactamasas (Clase B de Ambler). que dependen de zinc para su actividad catalítica. Estas enzimas hidrolizan casi todos los β -lactámicos, incluidas las cefamicinas y los carbapenems, aunque no afectan a los monobactámicos (aztreonam). Se inhiben con agentes quelantes como el EDTA, pero no por inhibidores clásicos. Se subdividen en tres subclases (B1, B2 y B3) o, funcionalmente, en subgrupos 3a, 3b y 3c según características estructurales. Incluyen VIM, IMP, NDM. (36,37,38).

Grupo 4: β -lactamasas poco caracterizadas o sin clasificación clara, como la penicilinasas de *Burkholderia cepacia*, cuya estructura y función aún no han sido completamente determinadas. Aunque su distribución es limitada, su presencia demuestra la diversidad evolutiva de estas enzimas y la constante aparición de nuevas variantes en diferentes bacterias.

6.2.8.2. Modificación del sitio diana

Alteraciones en PBPs (Proteínas de Unión a Penicilinas): En bacterias Gram positivas, particularmente estafilococos, la adquisición del gen *mecA* (o variantes *mecC*) codifica PBP2a, una PBP con baja afinidad por β -lactámicos, confiriendo resistencia a meticilina y todos los β -lactámicos excepto cefalosporinas de 5ª generación (40). En *Enterococcus*, mutaciones en PBPs nativas pueden conferir resistencia a ampicilina en *E. faecium* (31).

Modificación de precursores del peptidoglicano: Los genes *van* (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG*) en *Enterococcus* codifican enzimas que modifican el dipéptido D-alanina-D-alanina terminal de precursores del peptidoglicano a D-alanina-D-lactato (*VanA*, *VanB*) o D-alanina-D-serina (*VanC*), reduciendo la afinidad por vancomicina y teicoplanina 1000 veces (31,32).

Mutaciones en girasa y topoisomerasa IV: Las fluoroquinolonas inhiben DNA girasa (subunidades *GyrA* y *GyrB*) y topoisomerasa IV (subunidades *ParC* y *ParE*). Mutaciones en las regiones determinantes de resistencia a quinolonas (QRDR) de los genes *gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE* reducen la afinidad de las enzimas por fluoroquinolonas, confiriendo resistencia. Típicamente, mutaciones en *gyrA* confieren resistencia de bajo nivel, mientras mutaciones adicionales en *parC* y otros genes resultan en resistencia de alto nivel (41).

Resistencia plasmídica a quinolonas (PMQR): Genes *qnr* (*qnrA*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS*, *qnrVC*) codifican proteínas que protegen girasa y topoisomerasa IV de quinolonas. La enzima AAC(6')-Ib-cr acetila ciprofloxacina y norfloxacina reduciendo su actividad. La bomba de eflujo QepA y OqxAB expulsan quinolonas. Estos mecanismos confieren resistencia de bajo nivel pero facilitan selección de mutantes de alto nivel (41).

Mutaciones en rRNA y proteínas ribosomales: Mutaciones en 23S rRNA o proteínas ribosomales L3, L4, L22 pueden conferir resistencia a macrólidos, linezolid y otros

Alteración de la permeabilidad

Pérdida o modificación de porinas: En bacterias Gram negativas, los antibióticos deben atravesar la membrana externa a través de porinas (30,22). La pérdida de porinas OmpF y OmpC en *E. coli* y *K. pneumoniae* reduce entrada de β -lactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. En *P. aeruginosa*, la pérdida de porina OprD

confiere resistencia específica a imipenem (pero usualmente no a meropenem o doripenem) (29). La combinación de pérdida de porinas con producción de β -lactamasas puede resultar en resistencia a carbapenémicos incluso sin carbapenemasas (30,22).

6.2.8.3. Bombas de eflujo

Los sistemas de eflujo activo expulsan antibióticos del espacio periplásmico o citoplasma antes de que alcancen concentraciones efectivas (22,41). Son particularmente importantes en *P. aeruginosa*:

- **Sistemas Mex en *P. aeruginosa*:** MexAB-OprM (sustrato amplio: β -lactámicos, quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol, trimetoprim, macrólidos), MexCD-OprJ (quinolonas, cefalosporinas, cloranfenicol), MexEF-OprN (quinolonas, trimetoprim, cloranfenicol), MexXY-OprM (aminoglucósidos, quinolonas, β -lactámicos) (29,). La hiperexpresión de estos sistemas por mutaciones reguladoras confiere resistencia múltiple.
- **Sistemas AcrAB-TolC en enterobacterias:** Confieren resistencia a múltiples antibióticos cuando se sobreexpresan (22).
- **Sistemas Ade en *Acinetobacter*:** AdeABC, AdeIJK, AdeDE confieren resistencia múltiple (22).

6.2.8.4. Protección del sitio diana

Genes *tet* codifican proteínas que protegen ribosomas de tetraciclinas mediante desplazamiento estérico (Tet(M), Tet(O)), confiriendo resistencia a tetraciclinas sin modificar el antibiótico o el ribosoma (30).

Genes *cfr* metilan adenina en posición 2503 del 23S rRNA, confiriendo resistencia a fenicoles, lincosamidas, oxazolidinonas, pleuromutilinas y estreptograminas A (fenotipo PhLOPSA) (31).

6.2.8.5. Modificación enzimática del antibiótico

Aminoglucósidos: Tres familias de enzimas inactivan aminoglucósidos: acetiltransferasas (AAC), fosfotransferasas (APH), y nucleotidil transferasas/adeniltransferasas (ANT) (26). Cada enzima tiene especificidad para ciertos aminoglucósidos; por ejemplo, AAC(3)-I confiere resistencia a gentamicina pero no a amikacina, mientras AAC(6')-I afecta a amikacina, tobramicina y netilmicina.

Cloranfenicol: Cloranfenicol acetil transferasas inactivan cloranfenicol (26).

6.2.8.6. Clasificación de Resistencia por Espectro

La estandarización internacional de definiciones de resistencia múltiple es crucial para vigilancia epidemiológica y comunicación científica. La clasificación de Magiorakos et al. (2012) establece criterios uniformes (42):

Multirresistencia (MDR - Multidrug Resistance)

No sensible a al menos un agente en tres o más categorías antimicrobianas.

Resistencia Extrema (XDR - Extensively Drug Resistance)

No sensible a al menos un agente en todas las categorías antimicrobianas excepto dos o menos. Esto significa que solo permanecen efectivas ≤ 2 categorías de antibióticos.

Pan-resistencia (PDR - Pandrug Resistance)

No sensible a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianas disponibles. Representa el escenario más grave donde ningún antibiótico convencional es efectivo, requiriendo consideración de antibióticos experimentales,

combinaciones no estándar, o terapias adyuvantes (42,22).

Importancia clínica y epidemiológica

La clasificación MDR/XDR/PDR tiene implicaciones significativas:

- **Clínicas:** Los organismos MDR requieren terapias alternativas, frecuentemente más tóxicas o menos efectivas. Los XDR/PDR pueden dejar opciones terapéuticas muy limitadas o inexistentes, asociándose con mayor mortalidad (42,22,24).
- **Epidemiológicas:** Permiten vigilancia estandarizada, comparación entre instituciones y regiones, y detección temprana de amenazas emergentes (43).
- **Control de infecciones:** Los pacientes con organismos MDR/XDR requieren medidas de aislamiento más estrictas para prevenir transmisión (40,43).
- **Políticas de antibióticos:** La prevalencia de MDR/XDR orienta programas de optimización de uso de antimicrobianos y estrategias de preservación de antibióticos de último recurso (24).

Detección de mecanismos de resistencia específicos

BLEE (β -lactamasas de espectro extendido): Pruebas confirmatorias usan discos o E-test con ceftazidima o cefotaxima solas y combinadas con ácido clavulánico. Un incremento ≥ 5 mm en el diámetro del halo o reducción ≥ 3 diluciones en CIM con inhibidor confirma BLEE (35,25). Pruebas moleculares (PCR) o secuenciación pueden identificar genes específicos (blaCTX-M, blaSHV, blaTEM) (35).

Carbapenemasas: Pruebas fenotípicas incluyen test de Hodge modificado

(discontinued por CLSI), test de inactivación de carbapenémicos (CIM), test de inactivación de carbapenémicos mejorado con EDTA (eCIM) para diferenciar serina-carbapenemasas de metalo- β -lactamasas (36,25). Inmunocromatografía rápida (NG-Test CARBA 5, RESIST-5) detecta las carbapenemasas más comunes (KPC, NDM, VIM, IMP, OXA-48) en 15 minutos (36). PCR multiplex identifica genes específicos (*blaKPC*, *blaNDM*, *blaVIM*, *blaIMP*, *blaOXA-48*) (36,37).

SARM (*S. aureus* resistente a meticilina): Detección de PBP2a mediante aglutinación en látex o inmunocromatografía en colonias o directamente de hemocultivos positivos (50). PCR para gen *mecA* o *mecC* proporciona resultados en 1-2 horas (40).

VRE (*Enterococcus* resistente a vancomicina): Screening en agar con vancomicina 6 μ g/mL. Confirmación con E-test vancomicina/teicoplanina. PCR identifica genes *van* (*vanA*, *vanB*, *vanC*, *vanD*) (31,32).

Interpretación según puntos de corte CLSI

El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) publica anualmente puntos de corte actualizados (documento M100) que consideran:

- Distribución de CIM poblacionales (epidemiological cutoff values, ECVs/ECOFFs)
- Farmacocinética/farmacodinámica del antibiótico
- Correlación con outcomes clínicos
- Sitio de infección (ej: puntos de corte diferentes para meningitis vs ITU)

Las categorías de interpretación son (25):

- **Sensible (S):** La concentración alcanzable del antimicrobiano en el sitio de infección es probable que inhiba el crecimiento del microorganismo cuando

se usa la dosis estándar recomendada.

- **Sensible-dependiente de dosis (SDD) o Intermedio (I):** Susceptibilidad depende de la dosis del antimicrobiano. Dosis máximas o regímenes de dosificación especiales pueden ser efectivos.
- **Resistente (R):** La concentración alcanzable del antimicrobiano es improbable que inhiba el crecimiento del microorganismo, incluso con dosis máximas, debido a mecanismos de resistencia o insuficiente evidencia clínica de eficacia.

Control de calidad

El control de calidad del antibiograma es crítico para garantizar resultados confiables (25,26):

- Uso de cepas ATCC de referencia con susceptibilidad conocida
- Verificación de diámetros de halos o CIM dentro de rangos aceptables
- Monitoreo de medios de cultivo, discos de antibióticos, y condiciones de incubación
- Participación en programas de evaluación externa de calidad

6.2.8.7. Epidemiología de la Resistencia Antimicrobiana

Patrones globales de resistencia

La resistencia antimicrobiana en uropatógenos varía significativamente entre regiones geográficas, pero muestra tendencias preocupantes a nivel global (44,27,43):

Escherichia coli:

Resistencia a ampicilina: 40-60% en ITU comunitarias, 60-80% en ITU nosocomiales globalmente (45,27). Es el antibiótico con mayor resistencia debido a

β -lactamasas plasmídicas ubicuas (*TEM-1*, *SHV-1*).

Resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol: 20-40% en la mayoría de regiones, superando 50% en algunas áreas de Asia, África y América Latina (46,45,27). Esta alta resistencia ha cuestionado su uso empírico en muchos contextos.

Resistencia a fluoroquinolonas (ciprofloxacina): 10-20% en ITU comunitarias en países desarrollados, pero alcanza 30-50% en países en desarrollo y en ITU nosocomiales (3,27,41). La resistencia ha aumentado dramáticamente en las últimas dos décadas debido a uso excesivo.

Producción de BLEE: 5-15% en ITU comunitarias en países desarrollados, 15-30% en América Latina, 30-60% en Asia y Medio Oriente (10,11,12). En ITU nosocomiales, las tasas alcanzan 30-70% en algunas regiones (11,36). El clon pandémico ST131 productor de CTX-M-15 ha contribuido significativamente a esta diseminación global (22).

Resistencia a carbapenémicos: Permanece baja (<2%) en la mayoría de regiones, pero es emergente, particularmente en India, China y algunos países de Europa del Este donde puede alcanzar 5-15% (36,37).

Klebsiella pneumoniae:

Muestra tasas de resistencia consistentemente mayores que *E. coli*:

- BLEE: 20-50% en ITU nosocomiales, 10-30% en comunitarias (35,48)
- Resistencia a quinolonas: 30-60% en muchas regiones (27)
- Resistencia a carbapenémicos: 3-10% globalmente, pero alcanza 30-70% en áreas endémicas de carbapenemasas (principalmente KPC en América, NDM en Asia) (36,37,22)

Pseudomonas aeruginosa:

Resistencia intrínseca alta más adquisición de mecanismos adicionales resulta en:

- Resistencia a piperacilina-tazobactam: 15-30%
- Resistencia a ceftazidima: 15-25%
- Resistencia a carbapenémicos: 15-35%
- Multirresistencia (MDR): 15-30%
- Resistencia extrema (XDR): 3-10% en centros con alta endemia (22,29)

Enterococcus spp.:

E. faecalis: Resistencia a ampicilina 5-10%, resistencia a vancomicina 1-5% (31,32)

E. faecium: Resistencia a ampicilina 70-90%, resistencia a vancomicina 10-30% en áreas con alta endemia de VRE (31,32).

Factores determinantes de resistencia

Múltiples factores contribuyen al desarrollo y diseminación de resistencia antimicrobiana (44,24):

Uso y abuso de antibióticos:

- Prescripción inapropiada (espectro excesivo, duración excesiva, indicación inadecuada)
- Disponibilidad de antibióticos sin prescripción en muchos países
- Uso en agricultura y veterinaria
- Tratamientos empíricos no ajustados a epidemiología local (4,29)

Factores del huésped:

- Exposición previa a antibióticos (factor de riesgo principal para resistencia)
- Hospitalizaciones recientes o contacto con sistema de salud
- Comorbilidades (diabetes, inmunosupresión, insuficiencia renal)

- Catéteres urinarios u otros dispositivos (8,9)
- Viajes internacionales a áreas de alta endemia de resistencia (49)

Factores microbiológicos:

- Diseminación clonal de cepas epidémicas de alto riesgo (ej: *E. coli* ST131, *K. pneumoniae* ST258)
- Transferencia horizontal de genes de resistencia mediante plásmidos, transposones e integrones
- Presión selectiva en microbiota intestinal que actúa como reservorio de genes de resistencia (22,24)

Factores del sistema de salud:

- Inadecuado control de infecciones y medidas de prevención de transmisión cruzada
- Densidad de pacientes y carga de trabajo del personal
- Disponibilidad limitada de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana
- Ausencia de programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) (24,43)

Diferencias entre resistencia comunitaria y nosocomial

Las ITU nosocomiales muestran tasas de resistencia significativamente mayores que las comunitarias debido a (8,9,10):

- Mayor exposición a antibióticos en pacientes hospitalizados
- Selección de cepas resistentes en ambiente hospitalario
- Transmisión cruzada de cepas multirresistentes
- Mayor frecuencia de cateterización y procedimientos invasivos
- Población de pacientes con mayor comorbilidad e inmunosupresión

6.2.8.8. Vigilancia Epidemiológica

Sistemas de vigilancia global

GLASS (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System): Sistema de la OMS lanzado en 2015 para estandarizar vigilancia de resistencia antimicrobiana globalmente. Incluye datos de ITU entre otros tipos de infecciones. Para 2022, participaban >100 países (43).

ESAC-Net (European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network): Monitorea consumo de antibióticos en países europeos, correlacionándolo con tasas de resistencia (43).

Sistemas de vigilancia regional

ReLAVRA (Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos): Red coordinada por PAHO/WHO que recopila datos de resistencia antimicrobiana en América Latina (49).

SENTRY Antimicrobial Surveillance Program: Programa global que monitorea resistencia en múltiples regiones, incluyendo América Latina (27).

SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends): Programa internacional que monitorea resistencia en enterobacterias y otros patógenos (10).

Indicadores epidemiológicos clave

Para vigilancia efectiva de ITU y resistencia antimicrobiana, se monitorizan (43):

- Incidencia de ITU (casos/1000 pacientes o por 1000 días-paciente en hospitales)
- Distribución de uropatógenos por especie
- Porcentajes de resistencia por microorganismo y antibiótico

- Tendencias temporales (análisis de series temporales)
- Prevalencia de MDR/XDR/PDR
- Tasas de ITU-CAU en instituciones de salud (casos/1000 días-catéter)
- Consumo de antibióticos (dosis diaria definida/1000 habitantes-día o /1000 pacientes-día)

Limitaciones en países de ingresos medios-bajos

- Bolivia y países similares enfrentan desafíos específicos para vigilancia (49):
- Acceso limitado a pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en muchos centros
- Heterogeneidad en metodologías de laboratorio
- Sistemas de información fragmentados sin integración nacional
- Recursos limitados para vigilancia epidemiológica continua
- Falta de laboratorios de referencia con capacidad de confirmación molecular
- Escasa publicación de datos locales en literatura científica

6.2.9. Tratamiento y Manejo Clínico

6.2.9.1. Tratamiento de infecciones por microorganismos resistentes

***E. coli* productor de BLEE:** Carbapenémicos (ertapenem, meropenem) son tratamiento de elección para infecciones graves. Fosfomicina, nitrofurantoína, o pivmecilinam pueden ser opciones para cistitis no complicada por BLEE si son susceptibles in vitro. Evitar cefalosporinas y fluoroquinolonas incluso si reportadas como susceptibles in vitro (35,48).

Enterobacterias productoras de carbapenemasas: Opciones limitadas. Considerar polimixinas (colistina), tigeciclina, fosfomicina (vía sistémica), aminoglucósidos, o combinaciones. Ceftazidima-avibactam o meropenem-vaborbactam para KPC. cefiderocol o aztreonam + ceftazidima-avibactam para

MBL. Consultar especialista en enfermedades infecciosas (36,37,22).

***P. aeruginosa* multirresistente:** Considerar terapia combinada (β -lactámico antipseudomónico + aminoglucósido o fluoroquinolona). Para XDR/PDR, considerar polimixinas, cefiderocol, o combinaciones no estándar bajo supervisión de infectología (22,29).

VRE: Linezolid, daptomicina, o tigeciclina. Para ITU específicamente, considerar niveles urinarios de estos antibióticos (daptomicina no alcanza niveles urinarios adecuados) (31,32).

6.2.9.2. Control de Resistencia Antimicrobiana

Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA)

Los PROA son intervenciones multidisciplinarias esenciales para combatir la resistencia (40):

Componentes centrales:

1. **Liderazgo:** Compromiso institucional, recursos dedicados
2. **Equipo multidisciplinario:** Infectólogos, microbiólogos, farmacéuticos, epidemiólogos
3. **Educación:** Capacitación continua a prescriptores
4. **Vigilancia:** Monitoreo de consumo de antibióticos y resistencia
5. **Guías locales:** Protocolos de tratamiento empírico basados en epidemiología local
6. **Retroalimentación:** Auditoría de prescripciones con retroalimentación a prescriptores (24)

Estrategias específicas para ITU:

- Actualización periódica de guías de tratamiento empírico basadas en datos locales de resistencia
- Educación sobre duración apropiada de tratamiento (evitar cursos prolongados innecesarios)
- Promoción de de-escalamiento una vez disponible antibiograma
- Restricción de fluoroquinolonas para casos apropiados
- Promoción de alternativas como nitrofurantoína, fosfomicina para cistitis no complicada (3,4,24)

Prevención de transmisión de organismos resistentes

Precauciones estándar: Higiene de manos antes y después de contacto con cada paciente es la medida MÁS IMPORTANTE para prevenir transmisión cruzada (40).

Precauciones de contacto: Para pacientes colonizados/infectados con organismos multirresistentes (BLEE, carbapenemasas, VRE):

- Habitación individual o cohorte de pacientes con el mismo organismo
- Uso de bata y guantes para todo contacto con el paciente o su ambiente
- Equipamiento dedicado (estetoscopio, termómetro, etc.)
- Desinfección ambiental rigurosa (40)

Screening de colonización: En áreas de alta endemia o durante brotes, considerar screening de admisión para detectar portadores asintomáticos de organismos resistentes y permitir aislamiento temprano (40).

Educación pública

- Campañas sobre uso apropiado de antibióticos
- Prevención de automedicación
- Importancia de completar tratamientos prescritos

- Medidas de prevención de ITU (hidratación, micción post-coital, etc.)
- Concientización sobre amenaza de resistencia antimicrobiana (24)

6.3. Marco Conceptual

Infección del Tracto Urinario (ITU): Presencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario confirmada por urocultivo positivo con recuento bacteriano significativo (1,2).

ITU comunitaria: Infección del tracto urinario adquirida fuera del contexto hospitalario, generalmente causada por flora intestinal del propio paciente (6,7).

ITU asociada al cuidado de la salud: Infección del tracto urinario en pacientes hospitalizados (≥ 48 horas post-admisión), residentes de instituciones o con hospitalización reciente (< 90 días) (8,9,10).

ITU no complicada: ITU que ocurre en pacientes sin anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, sin comorbilidades significativas ni factores de riesgo para resistencia antimicrobiana (3,4).

ITU complicada: ITU que se presenta en pacientes con factores de riesgo que incrementan probabilidad de fracaso terapéutico o complicaciones, incluyendo anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, presencia de dispositivos, comorbilidades significativas o exposición reciente a antibióticos (4,5).

Ámbito de atención: Contexto clínico del paciente al momento de la toma de muestra: unidad de cuidados intensivos (UCI), hospitalización general o atención ambulatoria (8,9,10).

Uropatógeno: Microorganismo capaz de causar infección del tracto urinario (6,7,13).

Enterobacterias: Familia de bacilos Gram negativos fermentadores de glucosa que constituyen los principales agentes etiológicos de ITU, incluyendo *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., entre otros (6,7,27).

Bacilos Gram negativos no fermentadores: Grupo de bacterias aerobias estrictas que no fermentan glucosa, principalmente *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter* spp., generalmente asociados a infecciones nosocomiales (10,29).

Urocultivo: Cultivo microbiológico de orina que constituye el estándar de oro para diagnóstico de ITU, permitiendo identificación del uropatógeno y determinación de su perfil de susceptibilidad (11,12).

Recuento bacteriano significativo: Número de unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro que confirma ITU, establecido en $\geq 10^5$ UFC/mL según contexto clínico y método de recolección (11,12).

Antibiograma: Prueba de laboratorio que determina la susceptibilidad de un microorganismo a diferentes antimicrobianos mediante métodos estandarizados (25,26).

Concentración Inhibitoria Mínima (CIM): Menor concentración de antimicrobiano que inhibe el crecimiento visible del microorganismo después de incubación durante la noche (25,26).

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): Organización que establece estándares internacionales para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, incluyendo puntos de corte para interpretación de antibiogramas (25).

Sensibilidad antimicrobiana: Capacidad de un antimicrobiano de inhibir el crecimiento o eliminar un microorganismo a concentraciones alcanzables en el sitio de infección con dosis estándar recomendada (25,26).

Resistencia antimicrobiana (RAM): Capacidad de microorganismos de sobrevivir y multiplicarse en presencia de concentraciones de antimicrobianos que normalmente serían inhibitorias o letales (30,42,24).

Categorías de susceptibilidad: Clasificación de la respuesta microbiana a antimicrobianos según criterios CLSI: Sensible (S), Intermedio (I), Sensible dosis-dependiente (SDD) y Resistente (R) (25).

Perfil de susceptibilidad antimicrobiana: Patrón completo de respuesta que presenta un microorganismo frente a un panel de antimicrobianos evaluados, determinado mediante antibiograma e interpretado según criterios estandarizados (10,25,26).

Mecanismo de resistencia enzimático: Producción de enzimas bacterianas que inactivan o modifican antimicrobianos, confiriendo resistencia. Incluye β -lactamasas, carbapenemasas y metalo- β -lactamasas (30,35,34).

β -lactamasas de Espectro Extendido (BLEE): Enzimas que hidrolizan penicilinas, cefalosporinas de 1^a-3^a generación y monobactámicos, pero son inhibidas por ácido clavulánico. Constituyen el mecanismo de resistencia más prevalente en enterobacterias (7,35).

Metallo- β -lactamasas (MBL): Enzimas clase B de Ambler que requieren zinc como cofactor e hidrolizan todos los β -lactámicos excepto aztreonam, no siendo inhibidas por inhibidores clásicos de β -lactamasas (36,37,38).

Carbapenemasas: Enzimas que hidrolizan carbapenémicos y la mayoría de β -lactámicos, comprometiendo antibióticos considerados de última línea (36,37).

Multirresistencia (MDR - Multidrug Resistance): Resistencia adquirida a al menos un agente en tres o más categorías antimicrobianas según clasificación estandarizada de Magiorakos et al. (2012) (42).

Resistencia Extrema (XDR - Extensively Drug Resistance): No sensible a al menos un agente en todas las categorías antimicrobianas excepto dos o menos, dejando opciones terapéuticas muy limitadas (42,22,24).

Pan-resistencia (PDR - Pandrug Resistance): No sensible a todos los agentes en todas las categorías antimicrobianas disponibles, representando el escenario de resistencia más grave con opciones terapéuticas prácticamente inexistentes (42,22).

Prevalencia: Proporción de individuos o aislamientos en una población que presentan una condición o característica específica en un momento determinado (43).

Frecuencia: Número de veces que se presenta un evento o característica en una población determinada durante un período específico. Se expresa como frecuencia absoluta (número de casos) y frecuencia relativa (proporción o porcentaje del total) (43).

Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA): Intervención multidisciplinaria dirigida a mejorar prescripción de antimicrobianos, optimizar outcomes clínicos y reducir presión selectiva que impulsa desarrollo de resistencia antimicrobiana (24)

7. HIPÓTESIS

7.1. Hipótesis de investigación

Hipótesis alternativa

Durante la gestión 2024, los uropatógenos aislados en urocultivos procesados en el CENETROP presentan una alta frecuencia de aislamiento de *Escherichia coli*, un perfil de susceptibilidad antimicrobiana reducido frente a antibióticos de primera línea, una alta prevalencia de mecanismos de resistencia enzimáticos, principalmente beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), y una elevada proporción de cepas multirresistentes.

Hipótesis nula

Durante la gestión 2024, los uropatógenos aislados en urocultivos procesados en el CENETROP no presentan una alta frecuencia de aislamiento de *Escherichia coli*, ni un perfil de susceptibilidad antimicrobiana reducido frente a antibióticos de primera línea, ni una alta prevalencia de mecanismos de resistencia enzimáticos, incluyendo beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), ni una elevada proporción de cepas multirresistentes.

8. VARIABLES

- Ámbito de atención del paciente
- Microorganismo aislado
- Mecanismo de resistencia enzimático
- Perfil de susceptibilidad antimicrobiana
- Clasificación MDR

8.1. Operacionalización de Variables

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Definición instrumental		
			Dimensión	Indicadores	Escala
Ámbito de atención	Contexto clínico del paciente al momento de la toma de muestra de orina	Clasificación del paciente según su ubicación en el sistema de datos registrada en CENETROP	Contexto asistencial	- UCI - Hospitalización - Ambulatorio	Nominal politómica
Microorganismo aislado	Género o especie bacteriana identificada a partir del urocultivo	Identificación mediante pruebas bioquímicas estándar registradas en base de datos CENETROP	Agente etiológico	- Género - Especie	Nominal politómica
Mecanismo de resistencia enzimático	Presencia de enzimas que confieren resistencia antimicrobiana confirmadas mediante	Resultado de las pruebas fenotípicas confirmatorias de mecanismos de resistencia enzimáticos realizadas rutinariamente por la	Mecanismo de resistencia detectado fenotípicamente	- BLEE - MBL - Carbapenemasa - MRSA - iMLSB	Nominal politómica

	pruebas fenotípicas	Unidad Funcional de Bacteriología del CENETROP			
Perfil de susceptibilidad antimicrobiana	Grado de respuesta que presenta un microorganismo frente a la acción inhibitoria o bactericida de un antimicrobiano específico	Interpretación del antibiograma según puntos de corte CLSI M100-ED35:2025 registrado en base de datos CENETROP	Categoría de susceptibilidad	- Sensible (S) - Sensible dosis dependiente (SDD) - Intermedio (I) - Resistente (R)	Ordinal
Clasificación de multirresistencia (MDR)	Patrón de resistencia antimicrobiana a múltiples categorías de antibióticos	Aplicación de las definiciones estándar provisionales de resistencia adquirida para bacterias multirresistentes (MDR), según Magiorakos et al. (2012)	Patrón de resistencia adquirida	- MDR - No-MDR - No aplica	Nominal politómica

9. DISEÑO METODOLÓGICO

9.1. Tipo y diseño de Estudio

Descriptivo: porque caracteriza la frecuencia de microorganismos aislados, sus perfiles de susceptibilidad antimicrobiana y la prevalencia de mecanismos de resistencia (BLEE, MBL) y multirresistencia (MDR), sin establecer relaciones causales ni realizar comparaciones estadísticas inferenciales entre grupos

Transversal: porque la recopilación el análisis de los datos se realizan en un único momento temporal, evaluando todos los aislamientos bacterianos obtenidos durante el año 2024 sin seguimiento longitudinal posterior.

Retrospectivo: porque utiliza datos microbiológicos ya registrados en la base de datos de la Unidad Funcional de Bacteriología del Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP) correspondientes a urocultivos procesados previamente durante el año 2024.

9.2. Universo y Muestra

9.2.1. Universo

El universo está conformado por todos los aislamientos obtenidos de urocultivos procesados en la Unidad Funcional de Bacteriología del Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP) durante el año 2024.

9.2.2. Muestra

La muestra está conformada por todos los aislamientos bacterianos que cumplan con los criterios de inclusión durante el periodo de estudio, correspondiendo a un total de 285 aislamientos bacterianos estudiados.

9.2.3. Criterios de elegibilidad

9.2.3.1. Criterios de inclusión

- Todos los aislamientos bacterianos registrados

9.2.3.2. Criterios de exclusión

- Aislamientos fúngicos
- Aislamientos contaminados
- Aislamientos duplicados del mismo paciente

9.3. Procedimiento

9.3.1. Consideraciones éticas

Este estudio se realizó mediante la revisión retrospectiva y sistemática de registros microbiológicos de urocultivos procesados en la Unidad Funcional Bacteriología del CENETROP, sin intervención directa en los pacientes ni acceso a historias clínicas.

- No se recolectarán nombres, números de identificación, direcciones u otros datos personales identificables de los pacientes
- No se tendrá acceso a diagnósticos clínicos, evolución de pacientes ni información médica adicional
- Los datos se manejaron de forma agregada y anónima

9.3.2. Autorización y Acceso a la Base de Datos

Se elaboró una solicitud formal dirigida a la Dirección de CENETROP solicitando autorización para acceder a la base de datos microbiológica con fines de investigación, incluyendo carta de presentación de la Universidad Evangélica Boliviana (Anexo 1) y copia del protocolo de investigación. Una vez otorgada la autorización, se coordinó con el personal responsable de la Unidad Funcional de Bacteriología el acceso a la base de datos electrónica de resultados microbiológicos, identificando todos los registros de urocultivos procesados durante el año 2024.

9.3.3. Extracción y Selección de Datos

Se revisó la base de datos completa de urocultivos del año 2024,

identificando todos los urocultivos con resultado positivo. Se aplicaron criterios de inclusión y criterios de exclusión.

Para cada aislamiento que cumplió criterios, se extrajeron las siguientes variables: Fecha de procesamiento, ámbito de atención del paciente (UCI/Hospitalización/Ambulatorio), microorganismo identificado, resultado de prueba fenotípica BLEE (Positivo/Negativo), resultado de prueba fenotípica MBL (Positivo/Negativo/No aplica), y resultados del antibiograma para cada antibiótico evaluado según el microorganismo (S/I/SDD/R según interpretación CLSI M100-ED35:2025).

9.3.4. Análisis Estadístico

Se realizó análisis estadístico descriptivo de los datos extraídos de la base de datos del CENETROP utilizando Microsoft Excel 365 (Anexo 3) para el procesamiento, tabulación y análisis de los datos obtenidos. Dado el carácter descriptivo y retrospectivo del estudio, no se realizaron pruebas de significancia estadística ni análisis inferenciales.

Medidas Estadísticas

Las variables categóricas se analizaron mediante distribución de frecuencias absolutas (n) y relativas (%).

Los intervalos de confianza del 95% (IC95%) se calcularon mediante el método de Wilson con corrección de continuidad, recomendado para proporciones cuando el tamaño de muestra es pequeño ($n < 30$), las proporciones están cerca de 0% o 100%, o se requiere mayor precisión que el método de Wald estándar.

Debido a que no todos los aislamientos fueron evaluados para todos los antibióticos según protocolos del laboratorio, los análisis de susceptibilidad antimicrobiana utilizaron denominadores variables correspondientes al número de aislamientos efectivamente evaluados para cada antimicrobiano

específico.

Análisis por Objetivo Específico

Objetivo Específico 1 - Frecuencia de uropatógenos:

Se calcularon frecuencias absolutas y relativas de cada microorganismo aislado, expresadas como número de aislamientos y porcentaje del total respectivamente. Para cada microorganismo, se calculó el intervalo de confianza del 95% mediante el método de Wilson con corrección de continuidad, permitiendo evaluar la precisión de las estimaciones de frecuencia y su variabilidad esperada en la población general. Los resultados se estratificaron según ámbito de atención (UCI, hospitalización, ambulatorio), identificando la distribución de cada especie entre estos contextos. Se elaboraron tablas de distribución de frecuencias ordenadas de mayor a menor frecuencia y gráficos de barras para visualización de la distribución epidemiológica de los uropatógenos.

Objetivo Específico 2 - Prevalencia de mecanismos de resistencia:

Se extrajeron de la base de datos los resultados de pruebas fenotípicas confirmatorias de mecanismos de resistencia enzimáticos realizadas rutinariamente en CENETROP. Se determinó solamente la prevalencia de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en enterobacterias y metalo- β -lactamasas (MBL) en bacilos Gram negativos no fermentadores debido a que no se detectaron otros mecanismos enzimáticos en el periodo de estudio. Para cada prevalencia de mecanismo de resistencia, se calculó el intervalo de confianza del 95% mediante el método de Wilson con corrección de continuidad, proporcionando una medida de la precisión estadística de las estimaciones y permitiendo evaluar la estabilidad de estas prevalencias en la población estudiada. Las prevalencias se estratificaron por microorganismo y ámbito de atención. Se elaboraron tablas de distribución mostrando

aislamientos positivos y negativos para cada mecanismo con sus respectivos IC95%, y gráficos de barras comparativos por especie y contexto clínico..

Objetivo Específico 3 - Perfiles de susceptibilidad:

Se calcularon porcentajes de cada categoría de susceptibilidad (S: Sensible, I: Intermedio, SDD: Sensible dosis-dependiente, R: Resistente) para cada antibiótico evaluado en los microorganismos más frecuentes (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus* spp.). Para cada porcentaje de resistencia (%R), se calculó el intervalo de confianza del 95% mediante el método de Wilson con corrección de continuidad, permitiendo cuantificar la incertidumbre asociada a cada estimación de resistencia. El análisis se realizó sobre el número de aislamientos efectivamente evaluados para cada antimicrobiano. Se elaboraron tablas de susceptibilidad mostrando %R, %I, %SDD, %S y %R IC95% por antibiótico. Para *E. coli* se realizó análisis comparativo entre aislamientos BLEE-positivos versus BLEE-negativos mediante comparación directa de porcentajes de resistencia y sus intervalos de confianza, no se realizó esta comparación para *K. pneumoniae* debido al disminuido número aislamientos.

Objetivo Específico 4 - Prevalencia de multirresistencia:

Se aplicaron criterios estandarizados de Magiorakos et al. (2012) para clasificación de multirresistencia (MDR), definida como "no sensible" (categorías R, I o SDD) a al menos un agente antimicrobiano en tres o más categorías antimicrobianas establecidas para cada grupo bacteriano. El análisis se realizó sobre 281 aislamientos, excluyendo 4 aislamientos de *Streptococcus* spp. (n=3 *S. agalactiae*, n=1 *Streptococcus* sp.) debido a que los criterios de Magiorakos no definen categorías antimicrobianas estandarizadas para este género, imposibilitando su clasificación.

Para cada aislamiento se identificaron las categorías antimicrobianas

evaluadas para cada grupo bacteriano. Se determinó presencia de “no sensibilidad” para cada antimicrobiano en cada categoría según los antimicrobianos testeados, clasificándose como MDR cuando se cumplió el criterio de “no sensible a ≥ 3 categorías de antimicrobianos”.

Se calcularon las frecuencias de MDR por cada microorganismo con sus respectivos intervalos de confianza del 95% mediante el método de Wilson con corrección de continuidad, permitiendo evaluar la precisión de las estimaciones de multirresistencia y su variabilidad esperada. Se elaboraron tablas de distribución y gráficos de barras. Adicionalmente, se realizó análisis cruzado entre producción de BLEE y clasificación MDR para determinar la proporción de multirresistencia atribuible a este mecanismo de resistencia.

9.3.5. Instrumentos de recolección de datos

Se elaboraron múltiples planillas estructuradas en Microsoft Excel (Anexo 3) diseñada para la extracción y el análisis sistemático de la información de la base de datos de la Unidad Funcional Bacteriología del Centro Nacional de Enfermedades Tropicales (CENETROP)

10. Presentación de Datos y discusión de resultados

10.1. Presentación de Datos

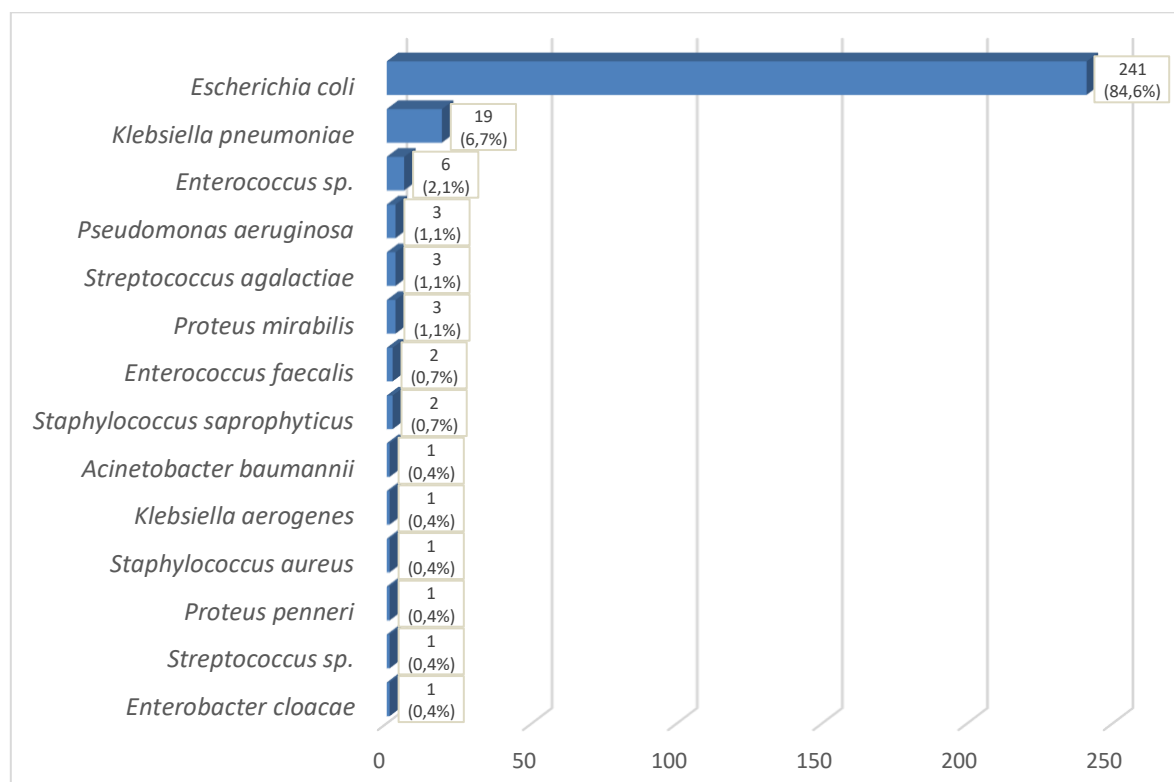
Tabla 1 Frecuencia de uropatógenos aislados

FRECUENCIA DE MICROORGANISMOS AISLADOS			
Microorganismo	Frecuencia absoluta (n)	Frecuencia relativa (%)	IC 95%
<i>Escherichia coli</i>	241	84,6	79,9-88,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	6,7	4,3-10,2
<i>Enterococcus sp.</i>	6	2,1	1,0-4,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	1,1	0,4-3,1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3	1,1	0,4-3,1
<i>Proteus mirabilis</i>	3	1,1	0,4-3,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0,7	0,2-2,5
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	0,7	0,2-2,5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0,4	0,1-2,0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	0,4	0,1-2,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0,4	0,1-2,0
<i>Proteus penneri</i>	1	0,4	0,1-2,0
<i>Streptococcus sp.</i>	1	0,4	0,1-2,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0,4	0,1-2,0
Todos	285	100	-

Fuente: Elaboración propia

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

Figura 1. Frecuencia absoluta de uropatógenos aislados



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: Se identificaron 285 aislamientos bacterianos correspondientes a 14 microorganismos diferentes. La **Tabla 1** presenta la distribución de frecuencias, evidenciando un predominio marcado de enterobacterias.

Escherichia coli fue el uropatógeno predominante con 241 aislamientos (84,6%; IC95%:79,9-88,5), lo que confirma su rol como principal agente etiológico de infecciones del tracto urinario (ITU). *Klebsiella pneumoniae* ocupó el segundo lugar con una frecuencia notablemente menor de 19 aislamientos (6,7%; IC95%:4,3-10,2), seguida de otros patógenos como *Enterococcus sp.* con 6 aislamientos (2,1%; IC95%:1,0-4,5). Estas tres especies representaron conjuntamente el 93,4% (266/285) del total de aislamientos.

EL resto de microorganismos con frecuencias entre 1,1% y 0,7% incluyeron *Pseudomonas aeruginosa* (n=3, 1,1%), *Streptococcus agalactiae* (n=3, 1,1%), *Proteus mirabilis* (n=3, 1,1%), *Enterococcus faecalis* (n=2, 0,7%) y *Staphylococcus saprophyticus* (n=2, 0,7%), indicando su carácter ocasional en este contexto.

Seis especies presentaron un único aislamiento (0,4% cada una): *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella aerogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus penneri*, *Streptococcus sp.* y *Enterobacter cloacae*. La presencia de *A. baumannii* y *Enterobacter cloacae*, aunque infrecuente, es significativa dado su naturaleza como patógenos nosocomiales oportunistas.

Esta distribución refleja la epidemiología típica de las ITU, donde los bacilos gramnegativos de la familia *Enterobacteriaceae*, especialmente *E. coli*, son los agentes etiológicos más comunes.

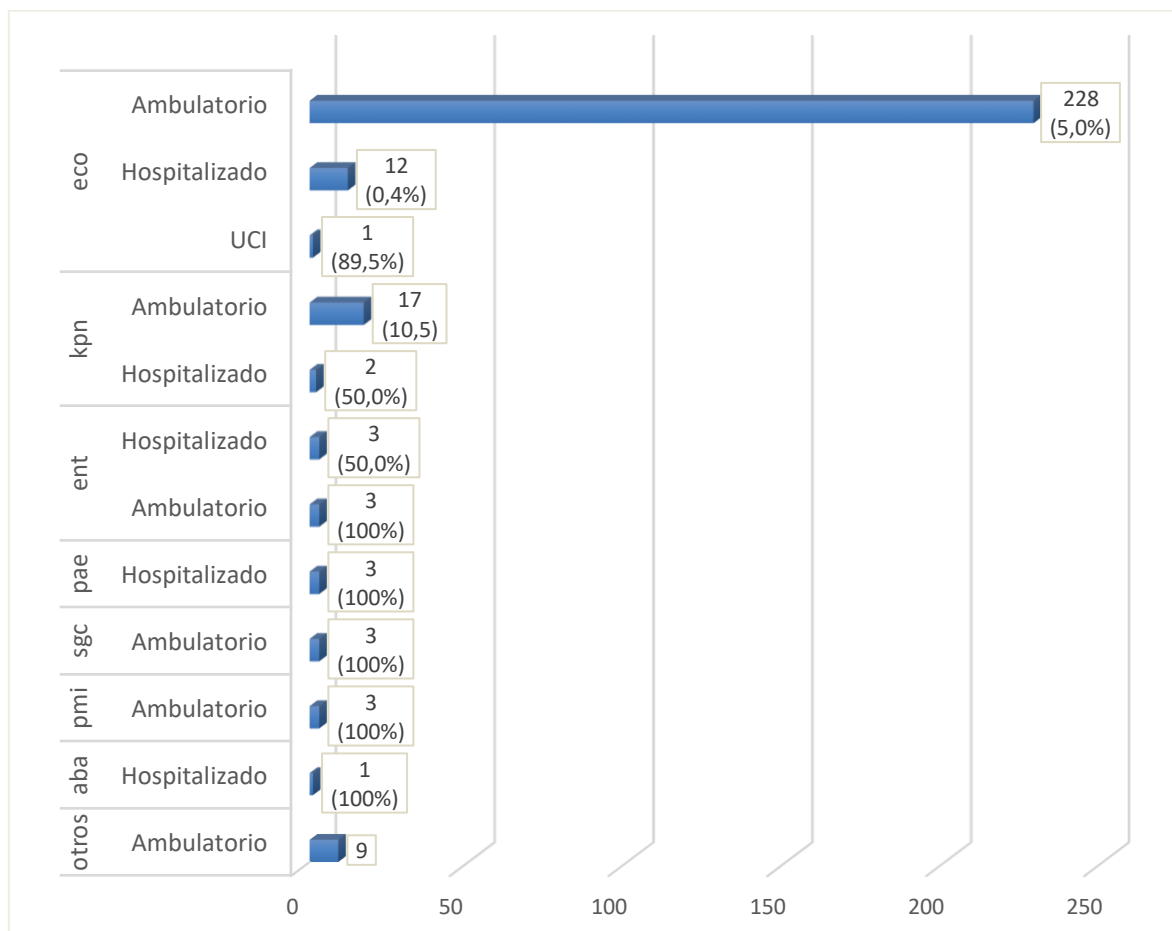
Tabla 2. Distribución de uropatógenos según ámbito de atención

Microorganismo	UCI	Hospitalización	Ambulatorio	Total	% Total
<i>Escherichia coli</i>	1	12	228	241	84,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	2	17	19	6,7
<i>Enterococcus sp.</i>	0	3	3	6	2,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	3	0	3	1,1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	3	3	1,1
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	3	3	1,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	2	2	0,7
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	0	0	2	2	0,7
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	1	0	1	0,4
<i>Klebsiella aerogenes</i>	0	0	1	1	0,4
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	0	1	1	0,4
<i>Proteus penneri</i>	0	0	1	1	0,4
<i>Streptococcus sp.</i>	0	0	1	1	0,4
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	1	1	0,4
TOTAL	1	21	263	285	100

Fuente: Elaboración propia

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Figura 2. Distribución de uropatógenos según ámbito de *atención*



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: La **Tabla 2** describe la distribución de los 285 aislamientos estratificada según el ámbito de atención del paciente (UCI; Hospitalización y Ambulatorio). Destaca la mayoría de aislamientos que provinieron del ámbito ambulatorio que corresponde al 92,3% (263/285) de los aislamientos, 7,4% (21/285) de pacientes hospitalizados y solo 0,4% (1/285) de unidades de cuidados intensivos (UCI). Esta distribución refleja que las ITU son predominantemente infecciones ambulatorias.

Escherichia coli mostró un marcado predominio en el ámbito ambulatorio con 228 aislamientos, representando el 94,6% de todos los aislamientos de *E. coli* y el 86,7%

de todos los aislamientos ambulatorios. En hospitalización tuvo 12 aislamientos de *E. coli* (5,0%) y solo 1 en UCI (0,4%), confirmando su perfil como principal agente etiológico en todos los contextos clínicos, con especial predominio en el ámbito ambulatorio.

Klebsiella pneumoniae presentó distribución similar, con 17 aislamientos en ámbito ambulatorio (89,5% de todos los *K. pneumoniae*) y 2 en hospitalización (10,5%), sin aislamientos en UCI.

Enterococcus sp. mostró distribución equitativa entre hospitalización (3/6, 50%) y ambulatorio (3/6, 50%).

Los 3 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* provinieron exclusivamente de pacientes hospitalizados (100%), confirmando su rol como patógeno nosocomial.

El aislamiento único de *Acinetobacter baumannii* también provino del ámbito hospitalizado, reforzando su naturaleza como patógeno nosocomial oportunista de alta preocupación debido a su potencial de multirresistencia extrema.

Las especies restantes (*S. agalactiae*, *P. mirabilis*, *E. faecalis*, *S. saprophyticus*, *K. aerogenes*, *S. aureus*, *P. penneri*, *Streptococcus sp.* y *E. cloacae*) se aislaron solamente en el ámbito ambulatorio.

Tabla 3. Prevalencia de enterobacterias con fenotipo productor de beta-lactamasas de espectro extendido

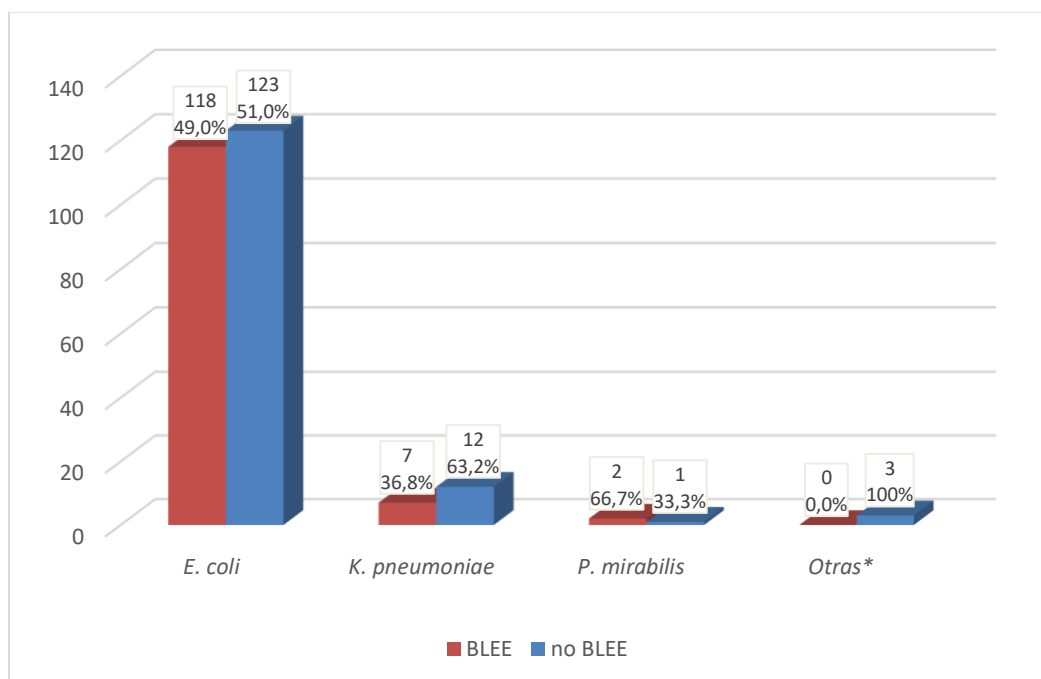
Microorganismo	Número de aislamientos	BLEE + n (%)	IC 95%	BLEE – n (%)	IC 95%
<i>Escherichia coli</i>	241	118 (49,0)	42,7-55,3	123 (51,0)	44,7-57,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	7 (36,8)	19,3-58,7	12 (63,2)	41,3-80,7
<i>Proteus mirabilis</i>	3	2 (66,7)	20,8-93,9	1 (33,3)	6,1-79,2
Otras enterobacterias*	3	0 (0,0)	0,0-56,2	3 (100)	43,8-100,0
TOTAL	266	127 (47,7)	41,7-53,8	139 (52,3)	46,2-58,3

Fuente: Elaboración propia

Otras enterobacterias* incluye *K. aerogenes* (n=1), *P. penneri* (n=1) y *E. cloacae* (n=1), todas del ámbito ambulatorio y negativas para BLEE.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%

Figura 3. Prevalencia de enterobacterias con fenotipo productor de beta-lactamasas de espectro extendido



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: La **Tabla 3** muestra la prevalencia de las enterobacterias con fenotipo productor de β -lactamasas.

Del total de 266 enterobacterias aisladas, 127 (47,7%) fueron productoras de BLEE, representando casi la mitad de todos los aislamientos de enterobacterias.

En *Escherichia coli* (n=241), se detectó producción de BLEE en 118 aislamientos (49,0%; IC95%:44,7-57,3), indicando que aproximadamente la mitad de los aislamientos de *E. coli* portaban este mecanismo de resistencia, estableciendo una situación epidemiológica donde la probabilidad de encontrar un aislamiento productor de BLEE es equivalente a encontrar uno susceptible.

Klebsiella pneumoniae (n=19) presentó producción de BLEE en 7 aislamientos (36,8%; IC95%:41,3-80,7), con 12 aislamientos BLEE-negativos (63,2%). Aunque la prevalencia fue numéricamente menor que en *E. coli*, más de un tercio de los aislamientos de *K. pneumoniae* fueron productores de BLEE, reflejando también una situación epidemiológica preocupante para esta especie.

Proteus mirabilis mostró la mayor proporción de BLEE con 2 de 3 aislamientos positivos (66,7%; IC95%:6,1-79,2). Aunque presenta un número limitado de aislamientos (n=3) no, esta proporción sugiere alta prevalencia de BLEE incluso en microorganismos menos frecuentemente aislados, indicando diseminación amplia del mecanismo de resistencia a través de diferentes especies de enterobacterias.

Estos hallazgos justifican la necesidad imperante de vigilancia continua de resistencias y el uso juicioso de carbapenémicos u otras alternativas terapéuticas en áreas con alta prevalencia de BLEE.

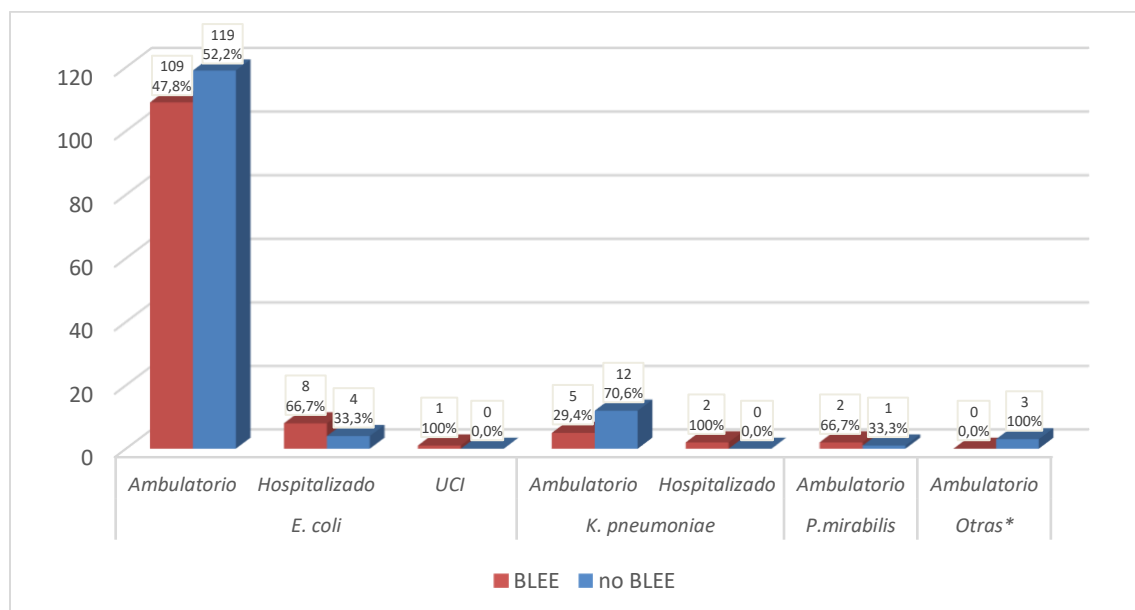
Tabla 4. Distribución de enterobacterias con fenotipo productor de beta-lactamasas de espectro extendido según ámbito de atención

Microorganismo	Ámbito	Total aislamientos (n)	BLEE+	BLEE-	% BLEE+
<i>Escherichia coli</i>	Ambulatorio	228	109	119	47,8
	Hospitalizado	12	8	4	66,7
	UCI	1	1	0	100
	Subtotal	241	118	123	49,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Ambulatorio	17	5	12	29,4
	Hospitalizado	2	2	0	100,0
	Subtotal	19	7	12	36,8
<i>Proteus mirabilis</i>	Ambulatorio	3	2	1	66,7
	Subtotal	3	2	1	66,7
Otras enterobacterias*	Ambulatorio	3	0	3	0,0
	Subtotal	3	0	3	0,0
TOTAL		266	127	139	47,7

Fuente: Elaboración propia

Otras enterobacterias* incluye *K. aerogenes* (n=1), *P. penneri* (n=1) y *E. cloacae* (n=1), todas del ámbito ambulatorio y negativas para BLEE.

Figura 4. Distribución de enterobacterias con fenotipo productor de beta-lactamasas de espectro extendido según ámbito de atención



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: La **Tabla 4** detalla la distribución de los aislamientos BLEE-positivos según el ámbito de atención para *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*.

En *Escherichia coli*, el único aislamiento de UCI fue productor de BLEE (1/1, 100%), en hospitalización, 8 de 12 aislamientos fueron BLEE-positivos (66,7%), con 4 aislamientos BLEE-negativos (33,3), en el ámbito ambulatorio, la prevalencia de BLEE en *E. coli* alcanzó 47,8% (109/228). Estos datos confirman que el contexto hospitalario presenta mayor riesgo de infección por cepas productoras de BLEE. Sin embargo, la prevalencia del 47,8% en el ámbito ambulatorio es extraordinariamente elevada y representa el hallazgo más alarmante del estudio, evidenciando que la producción de BLEE ha dejado de ser un fenómeno exclusivamente nosocomial para convertirse en un problema comunitario establecido y masivo.

Para *Klebsiella pneumoniae*, todos los aislamientos hospitalarios fueron productores de BLEE (2 de 2, 200%), frente al 4% (5/17) en el ámbito ambulatorio,

aunque el número limitado de aislamientos es disminuido, la diferencia de prevalencia entre hospitalización (100%) y ambulatorio (29,4%) sugiere un gradiente similar al observado en *E. coli*, con mayor concentración de resistencia en el contexto hospitalario. La prevalencia ambulatoria del 29,4%, aunque numéricamente menor que en *E. coli*, sigue siendo clínicamente significativa, indicando que aproximadamente uno de cada tres pacientes ambulatorios con ITU por *K. pneumoniae* presentará un aislamiento productor de BLEE.

Los 2 aislamientos BLEE-positivos de *Proteus mirabilis* (66,7%) provinieron exclusivamente del ámbito ambulatorio, con un único aislamiento BLEE-negativo.

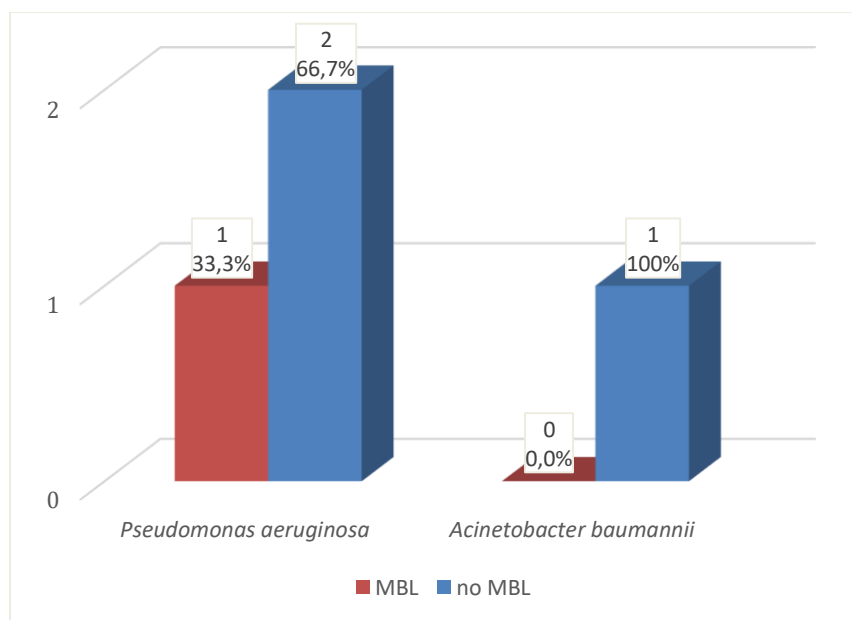
Las 3 "otras enterobacterias" (*K. aerogenes*, *P. penneri* y *E. cloacae*, todas con un aislamiento único) fueron todas BLEE-negativas (100%) y provinieron del ámbito ambulatorio.

Tabla 5. Prevalencia de bacilos Gram negativos no fermentadores con fenotipo productor de metalo- β -lactamasas y su distribución por ámbito de atención

Microorganismo	Total n	MBL+ n(%)	MBL- n(%)	Ámbito
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	1 (33,3)	2 (66,7)	Hospitalizado
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0 (0,0)	1 (100)	Hospitalizado
TOTAL	4	1 (25,0)	3 (75,0)	-

Fuente: Elaboración propia

Figura 5. Prevalencia de bacilos Gram negativos no fermentadores con fenotipo productor de metalo- β -lactamasas y su distribución por ámbito de atención



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: La **Tabla 5** presenta la prevalencia de metalo- β -lactamasas (MBL) en bacilos Gram negativos no fermentadores. Se identificaron 4 aislamientos: 3 de *P. aeruginosa* y 1 de *A. baumannii*, todos provenientes del ámbito hospitalizado. De los 3 aislamientos de *P. aeruginosa*, 1 fue positivo para producción de MBL (33,3%) mediante prueba fenotípica confirmatoria con EDTA, mientras que 2 fueron MBL-negativos (66,7%). El único aislamiento de *A. baumannii* fue MBL-negativo (100%). Aunque el número absoluto es pequeño, la identificación de un aislamiento MBL+ de 3 aislados de *P. aeruginosa* representa una prevalencia preocupantemente importante (33,3%), sugiriendo que las MBL están circulando activamente en hospitales que envían muestras a CENETROP, representando una amenaza emergente para el manejo de infecciones nosocomiales

Tabla 6. Perfiles de susceptibilidad antimicrobiana *Escherichia coli* productora de beta-lactamasas de espectro extendido

Número probado	Nombre del antibiótico	%R	%I	%SDD	%S	%R IC95%
n=118	Ampicilina	99,2	0,8	0,0	0,0	95,4-99,9
n=118	Amoxicilina/Ácido clavulánico	11,0	45,8	0,0	43,2	6,6-17,9
n=118	Piperazilina/Tazobactam	26,3	0,0	35,6	38,1	19,2-34,9
n=118	Cefazolina	99,2	0,0	0,0	0,8	95,4-99,9
n=118	Cefotaxima	99,2	0,0	0,0	0,8	95,4-99,9
n=118	Ceftazidima	70,3	21,2	0,0	8,5	61,6-77,8
n=64	Cefepima	87,5	0,0	10,9	1,6	77,2-93,5
n=117	Cefoxitina	1,7	0,9	0,0	97,4	0,5-6,0
n=97	Ertapenem	7,2	16,5	0,0	76,3	3,5-14,2
n=116	Imipenem	0,0	0,9	0,0	99,1	0,0-3,2
n=118	Amikacina	11,0	45,8	0,0	43,2	6,6-17,9
n=118	Gentamicina	50,0	22,9	0,0	27,1	41,1-58,9
n=118	Ciprofloxacina	95,8	1,7	0,0	2,5	90,5-98,2
n=118	Ácido nalidíxico	94,1	4,2	0,0	1,7	88,3-97,1
n=118	Nitrofurantoina	5,1	0,0	0,0	94,9	2,4-10,7
n=118	Trimetoprim/Sulfametoxazol	83,1	1,7	0,0	15,3	75,3-88,8

Fuente: Elaboración propia

%R: Porcentaje de resistencia

%I: Porcentaje intermedio

%SDD: Porcentaje sensible dosis-dependiente

%S: Porcentaje sensible

%R IC 95%: Intervalo de confianza del 95% del porcentaje de resistencia

Interpretación: La **Tabla 6** detalla los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana para 118 aislamientos de *Escherichia coli* productores de BLEE.

Los aislamientos de *E. coli* productores de beta-lactamasas de espectro extendido exhiben un fenotipo de multirresistencia característico con resistencia in vitro a cefotaxima (99,2%), ceftazidima (70,3%) y cefepima (87,5%), presentando co-resistencia masiva a fluoroquinolonas (ciprofloxacina con 95,8%), trimetoprim/sulfametoxazol (83,1%) y gentamicina (50,0%) que limita severamente las opciones terapéuticas disponibles. Aunque algunos aislamientos muestren sensibilidad fenotípica in vitro a cefalosporinas de amplio espectro, el fenotipo productor de beta-lactamasas de espectro extendido confiere resistencia terapéutica que invalida el uso clínico de estos antibióticos independientemente del resultado del antibiograma. Los carbapenémicos mantienen sensibilidad excelente (imipenem 99,1%, ertapenem 76,3%), confirmándose como antibióticos de elección para infecciones graves. Nitrofurantoína preserva 94,9% de sensibilidad, validándose como opción oral crucial para infecciones del tracto urinario bajas no complicadas causadas por aislamientos productores de beta-lactamasas de espectro extendido, evitando uso innecesario de carbapenémicos. Este patrón de multirresistencia indica que las opciones terapéuticas para infecciones del tracto urinario por *E. coli* productor de beta-lactamasas de espectro extendido están severamente limitadas, requiriendo individualización cuidadosa del tratamiento según severidad clínica, sitio de infección y perfil de susceptibilidad específico.

Tabla 7. Perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli* no productora de beta-lactamasas de espectro extendido

Número probado	Nombre del antibiótico	%R	%I	%SDD	%S	%R IC95%
n=123	Ampicilina	69,9	8,9	0,0	21,1	61,3-77,3
n=123	Amoxicilina/Ácido clavulánico	2,4	34,1	0,0	63,4	0,8-6,9
n=123	Piperazilina/Tazobactam	9,8	0,0	23,6	66,7	5,7-16,3
n=123	Cefazolina	4,1	0,0	0,0	95,9	1,7-9,2
n=123	Cefotaxima	2,4	1,6	0,0	95,9	0,8-6,9
n=123	Ceftazidima	0,8	0,8	0,0	98,4	0,1-4,5
n=61	Cefepima	1,6	0,0	3,3	95,1	0,3-8,7
n=123	Cefoxitina	1,6	0,0	0,0	98,4	0,4-5,7
n=108	Ertapenem	0,9	3,7	0,0	95,4	0,2-5,1
n=121	Imipenem	0,0	0,0	0,0	100	0,0-3,1
n=123	Amikacina	2,4	34,1	0,0	63,4	0,8-6,9
n=123	Gentamicina	21,9	23,6	0,0	54,5	15,5-30,1
n=123	Ciprofloxacina	45,9	7,4	0,0	46,7	37,0-54,3
n=121	Ácido nalidíxico	53,7	9,1	0,0	37,2	44,9-62,4
n=123	Nitrofurantoina	3,3	1,6	0,0	95,1	1,3-8,1
n=123	Trimetoprim/Sulfametoxazol	60,2	2,4	0,0	37,4	51,3-68,4

Fuente: Elaboración propia

%R: Porcentaje de resistencia

%I: Porcentaje intermedio

%SDD: Porcentaje sensible dosis-dependiente

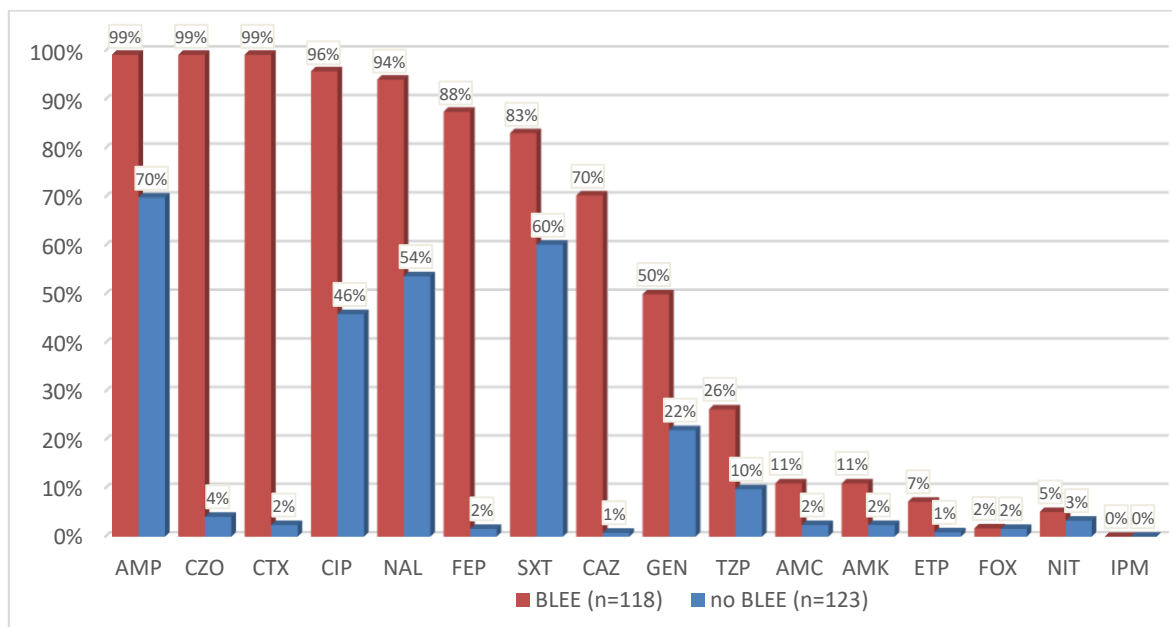
%S: Porcentaje sensible

%R IC 95%: Intervalo de confianza del 95% del porcentaje de resistencia

Interpretación: La **Tabla 7** presenta el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los 123 aislamientos de *Escherichia coli* no productores de BLEE, revelando un patrón de susceptibilidad significativamente mejor que los aislamientos BLEE+.

Los aislamientos de *E. coli* no productores de BLEE mantienen sensibilidad excelente a cefalosporinas de 2^a-4^a generación (>95%), carbapenémicos (100%) y nitrofurantoína (95,1%), pero presentan resistencia crítica a ampicilina (69,9%), trimetoprim/sulfametoxazol (60,2%) y ciprofloxacina (45,9%) aunque en menor manera que los aislamientos productores de BLEE. Este patrón invalida el uso empírico de estos tres antibióticos tradicionalmente utilizados para ITU, incluso en pacientes con infección por *E. coli* no productora de BLEE. En las opciones apropiadas para tratamiento empírico de ITU por *E. coli* no productor de BLEE se encuentran: nitrofurantoína para cistitis no complicada, cefalosporinas de 2^a-3^a generación para casos que requieran terapia parenteral, y reserva de carbapenémicos para infecciones graves o casos con sospecha de BLEE hasta confirmación en el laboratorio.

Figura 6. Comparación perfiles de resistencia en *Escherichia coli* BLEE/no BLEE



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: La **Figura 6** compara visualmente los perfiles de resistencia antimicrobiana entre 118 aislamientos de *Escherichia coli* productores de BLEE (BLEE) y 123 no productores no (BLEE), evidenciando diferencias marcadas en los patrones de resistencia.

Los aislamientos BLEE+ muestran resistencia prácticamente universal a cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxima 99,2%, ceftazidima 70,3%) característica del fenotipo BLEE y además la cefalosporina de 4ª generación (cefepima 87,5%), mientras que los BLEE- mantienen sensibilidad excelente (cefotaxima 95,9%, ceftazidima 98,4%, cefepima 95,1%). Ambos grupos presentan resistencia elevada a ampicilina (BLEE+ 99,2% vs BLEE- 69,9%)

La figura demuestra la presencia de co-resistencia en los aislamientos BLEE+: ciprofloxacina (95,8% vs. 45,9% en BLEE-), trimetoprim-sulfametoxazol (83,1% vs. 60,2%) y gentamicina (50,0% vs. 22,0%). Esta co-resistencia refleja la capacidad de los microorganismos de adquirir simultáneamente resistencia a otros antibióticos, asociada a la producción de BLEE, lo que limita severamente las opciones

terapéuticas disponibles más allá de los β -lactámicos.

Críticamente, dos antibióticos preservan sensibilidad independientemente del estado BLEE: nitrofurantoína (94,9% en BLEE+ vs 95,1% en BLEE-) e imipenem (99,1% vs 100%). Ertapenem muestra sensibilidad reducida en BLEE+ (76,3%) versus BLEE- (95,4%), sugiriendo mecanismos adicionales de resistencia como déficit de porinas en algunos aislamientos.

La comparación confirma que las opciones terapéuticas para ITU por *E. coli* BLEE+ están severamente limitadas, con resistencia que supera el umbral del 20% de la IDSA para antibióticos de primera línea. Nitrofurantoína se establece como opción oral crucial para cistitis no complicada, mientras carbapenémicos deben reservarse para infecciones graves.

Tabla 8. Perfiles de susceptibilidad antimicrobiana *Klebsiella pneumoniae* productora de beta-lactamasas de espectro extendido

Número probado	Nombre del antibiótico	%R	%I	%SDD	%S	%R IC95%
n=7	Amoxicilina/Ácido clavulánico	28,6	57,1	0,0	14,3	8,2-64,1
n=6	Piperazilina/Tazobactam	50,0	0,0	16,7	33,3	18,8-81,2
n=7	Cefazolina	100,0	0,0	0,0	0,0	64,6-100,0
n=7	Cefotaxima	85,7	14,3	0,0	0,0	48,7-97,4
n=7	Ceftazidima	85,7	0,0	0,0	14,3	48,7-97,4
n=7	Cefoxitina	0,0	14,3	0,0	85,7	0,0-35,4
n=1	Cefepima	100,0	0,0	0,0	0,0	20,7-100,0
n=7	Ertapenem	28,6	28,6	0,0	42,9	8,2-64,1
n=7	Imipenem	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0-35,4
n=7	Amikacina	42,9	42,9	0,0	14,3	15,8-75,0
n=7	Gentamicina	42,9	42,9	0,0	14,3	15,8-75,0
n=7	Ciprofloxacina	85,7	0,0	0,0	14,3	48,7-97,4
n=7	Ácido nalidíxico	71,4	14,3	0,0	14,3	35,9-91,8
n=7	Nitrofurantoina	57,1	28,6	0,0	14,3	25,0-84,2
n=7	Trimetoprim/Sulfametoxazol	71,4	0,0	0,0	28,6	35,9-91,8

Fuente: Elaboración propia

%R: Porcentaje de resistencia

%I: Porcentaje intermedio

%SDD: Porcentaje sensible dosis-dependiente

%S: Porcentaje sensible

%R IC 95%: Intervalo de confianza del 95% del porcentaje de resistencia

Interpretación: La **Tabla 8** presenta el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los 7 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* productores de BLEE. Aunque el número de aislamientos es limitado, el patrón observado es consistente con el fenotipo de multirresistencia característico de *K. pneumoniae* BLEE+.

Los 7 aislamientos de *K. pneumoniae* productores de BLEE exhiben multirresistencia severa con resistencia universal a cefazolina (100%) y elevada a cefalosporinas de 3ª generación (>85%), ciprofloxacina (85,7%), trimetoprim/sulfametoxazol (71,4%) y nitrofurantoína (57,1%). Aunque algunos aislamientos muestren sensibilidad fenotípica in vitro a cefalosporinas de tercera generación, el fenotipo productor de beta-lactamasas de espectro extendido confiere resistencia terapéutica que invalida el uso clínico de estos antibióticos independientemente del resultado del antibiograma. Imipenem mantiene sensibilidad universal (100%) pero ertapenem muestra sensibilidad reducida (42,9%), sugiriendo mecanismos de resistencia como el déficit de porinas en algunos aislamientos. Las opciones terapéuticas para ITU por *K. pneumoniae* BLEE+ están más limitadas que para *E. coli* BLEE+ debido a resistencia elevada a nitrofurantoína, restringiendo las alternativas orales. Para infecciones graves, imipenem es el carbapenémico preferido sobre ertapenem. Aunque el número de aislamientos es limitado (n=7), el patrón observado es consistente con el fenotipo de multirresistencia característico de *K. pneumoniae* productora de BLEE y orienta decisiones terapéuticas en casos individuales.

Tabla 9. Perfiles de susceptibilidad antimicrobiana *Klebsiella pneumoniae* no productora de beta-lactamasas de espectro extendido

Número probado	Nombre del antibiótico	%R	%I	%SDD	%S	%R IC95%
n=12	Amoxicilina/Ácido clavulánico	8,3	16,7	0,0	75,0	1,5-35,4
n=12	Piperazilina/Tazobactam	8,3	0,0	33,3	58,3	1,5-35,4
n=11	Cefazolina	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0-25,9
n=13	Cefotaxima	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0-22,8
n=12	Ceftazidima	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0-24,3
n=12	Cefoxitina	0,0	8,3	0,0	91,7	0,0-24,3
n=6	Cefepima	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0-39,0
n=11	Ertapenem	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0-25,9
n=12	Imipenem	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0-24,3
n=12	Amikacina	0,0	66,7	0,0	33,3	0,0-24,3
n=12	Gentamicina	25,0	41,7	0,0	33,3	8,9-53,2
n=12	Ciprofloxacina	50,0	8,3	0,0	41,7	25,4-74,6
n=12	Ácido nalidíxico	41,7	16,7	0,0	41,7	19,3-68,0
n=12	Nitrofurantoina	58,3	16,7	0,0	25,0	32,0-80,7
n=12	Trimetoprim/Sulfametoxazol	33,3	0,0	0,0	66,7	13,8-60,9

Fuente: Elaboración propia

%R: Porcentaje de resistencia;

%I: Porcentaje intermedio;

%SDD: Porcentaje sensible dosis-dependiente;

%S: Porcentaje sensible.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95% calculado por método de Wilson con corrección de continuidad

Interpretación: La **Tabla 9** presenta el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los 12 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* no productores de BLEE, mostrando un patrón de susceptibilidad significativamente mejor que los aislamientos BLEE.

Los aislamientos de *K. pneumoniae* no productores de BLEE mantienen sensibilidad universal a cefalosporinas (100%) y carbapenémicos (100%), pero presentan resistencia preocupante a Ciprofloxacina (50%), Nitrofurantoína (58,3%) y Gentamicina (25%). La resistencia del 50% a ciprofloxacina invalida su uso empírico. La resistencia del 58,3% a nitrofurantoína, a diferencia de *E. coli*, elimina esta opción oral para tratamiento de ITU por *K. pneumoniae*, representando una limitación terapéutica significativa. Las opciones apropiadas para tratamiento empírico incluyen cefalosporinas de 2^a-3^a generación para casos sin aislamientos BLEE, y carbapenémicos para infecciones graves o casos con BLEE confirmado. La ausencia de opciones orales efectivas (nitrofurantoína inefectiva, ciprofloxacina con 50% resistencia) complica el manejo ambulatorio de ITU no complicadas por *K. pneumoniae*.

Tabla 10. Perfiles de susceptibilidad antimicrobiana *Enterococcus sp.*

Número probado	Nombre del antibiótico	%R	%I	%SDD	%S	%R IC95%
n=2	Penicilina G	50,0	0,0	0,0	50,0	9,5-90,5
n=6	Ampicilina	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0-39,0
n=5	Gentamicina-Alta Carga	80,0	20,0	0,0	0,0	37,8-96,4
n=6	Ciprofloxacina	66,7	16,7	0,0	16,7	30,0-90,3
n=2	Levofloxacina	50,0	0,0	0,0	50,0	9,5-90,5
n=6	Nitrofurantoina	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0-39,0
n=1	Linezolid	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0-79,3
n=6	Vancomicina	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0-39,0
n=4	Teicoplanina	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0-49,0

Fuente: Elaboración propia

%R: Porcentaje de resistencia;

%I: Porcentaje intermedio;

%SDD: Porcentaje sensible dosis-dependiente;

%S: Porcentaje sensible.

%R IC 95%: Intervalo de confianza del 95% del porcentaje de resistencia

Interpretación: La **Tabla 10** presenta el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *Enterococcus sp.* (n=6).

Se conservó sensibilidad universal a Ampicilina (100%), Vancomicina (100%), Linezolid (100%) y Teicoplanina (100%). Nitrofurantoína preserva 100% de sensibilidad, validándose como opción oral para ITU bajas. Sin embargo, existe resistencia elevada a fluoroquinolonas (Ciprofloxacina 66,7%, Levofloxacina 50%) y a Gentamicina de alta carga (80,0%). Para ITU enterocócicas no complicadas, ampicilina es el antibiótico de elección que mantuvo sensibilidad del 100%. Para cistitis no complicada, nitrofurantoína es alternativa oral apropiada. Para infecciones

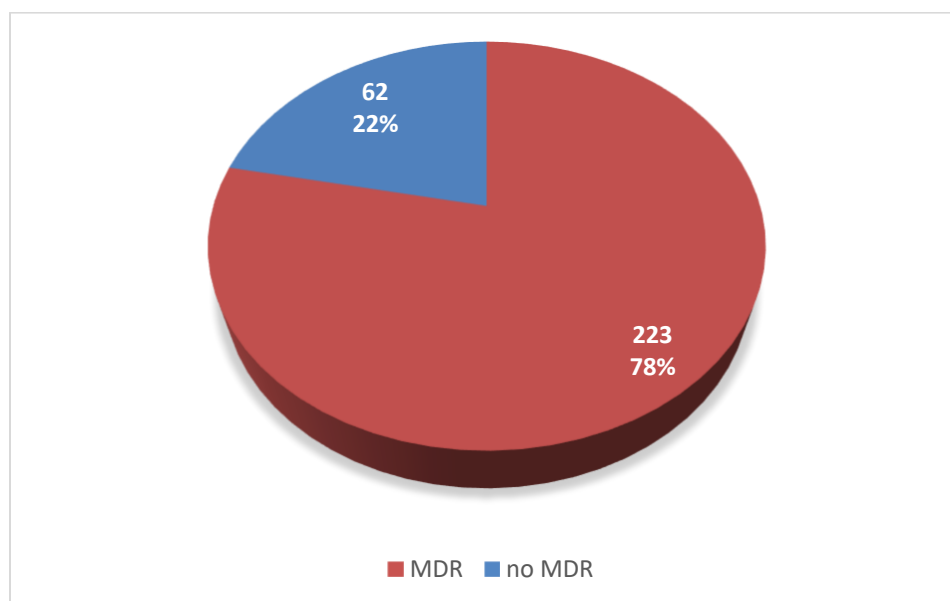
graves o casos con sospecha de resistencia de alto nivel a aminoglucósidos, Vancomicina o Linezolid son opciones parenterales efectivas. La ausencia de VRE en el período de estudio sugiere control adecuado de este patógeno multirresistente o baja prevalencia en la región, aunque requiere vigilancia epidemiológica continua dado el riesgo de introducción y diseminación futura.

Tabla 11. Prevalencia de aislamientos multirresistentes (MDR)

Microorganismo	Total (n)	MDR n (%)	IC 95%
<i>Escherichia coli</i>	241	202 (83,8)	78,7-87,9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	13 (68,4)	46,0-84,6
<i>Enterococcus sp.</i>	6	1 (16,7)	3,0-56,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2 (66,7)	20,8-93,9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	NA	NA	NA
<i>Proteus mirabilis</i>	3	3 (100,0)	43,8-100,0
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	0 (0,0)	0,0-77,6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	0 (0,0)	0,0-77,6
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1 (100,0)	20,7-100,0
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	1 (100,0)	20,7-100,0
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0 (0,0)	0,0-79,3
<i>Proteus penneri</i>	1	0 (0,0)	0,0-79,3
<i>Streptococcus sp.</i>	NA	NA	NA
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0 (0,0)	0,0-79,3
TOTAL	281	223 (79.4)	74,2-83,9

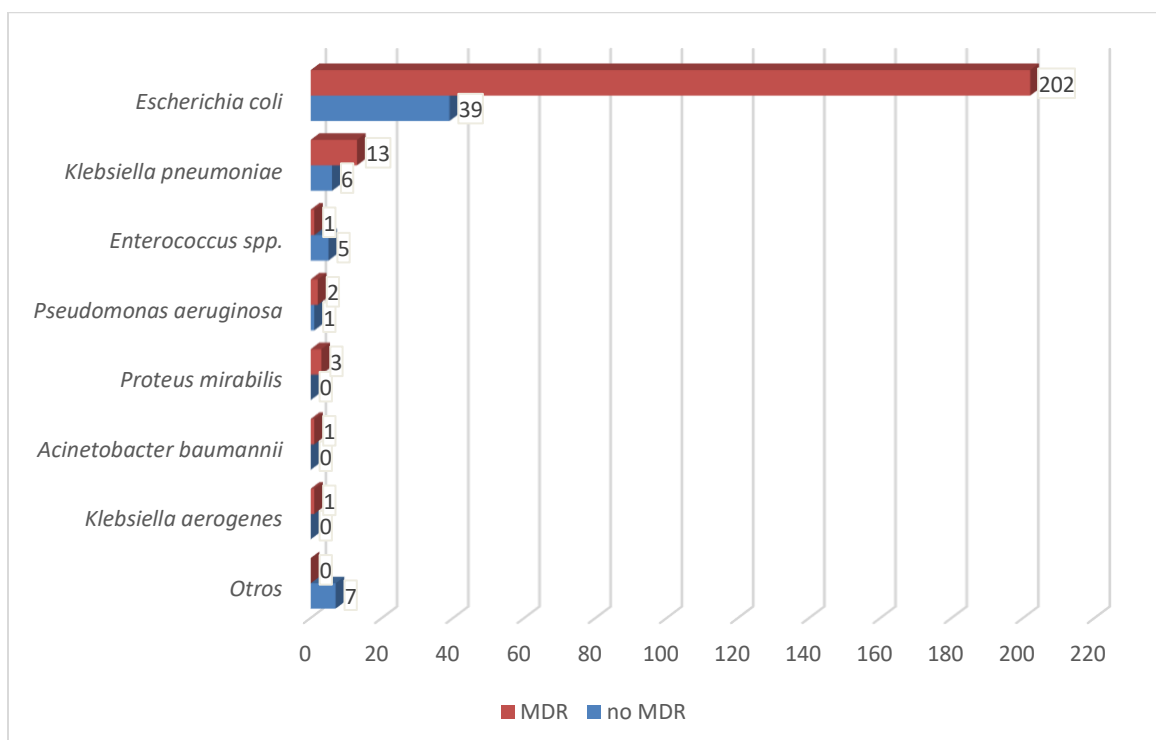
Fuente: Elaboración propia**MDR:** Multirresistentes**No MDR:** no Multirresistentes**NA:** No aplica**IC 95%:** Intervalo de confianza del 95%

Figura 7. Prevalencia de aislamientos multirresistentes (MDR)



Fuente: Elaboración propia

Figura 8. Prevalencia de aislamientos multirresistentes (MDR) por microorganismo



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: La Tabla 11 presenta la prevalencia de aislamientos clasificados como Multirresistentes (MDR) por cada microorganismo, según criterios establecidos.

De 281 aislamientos, 223 fueron clasificados como MDR (79,4%).

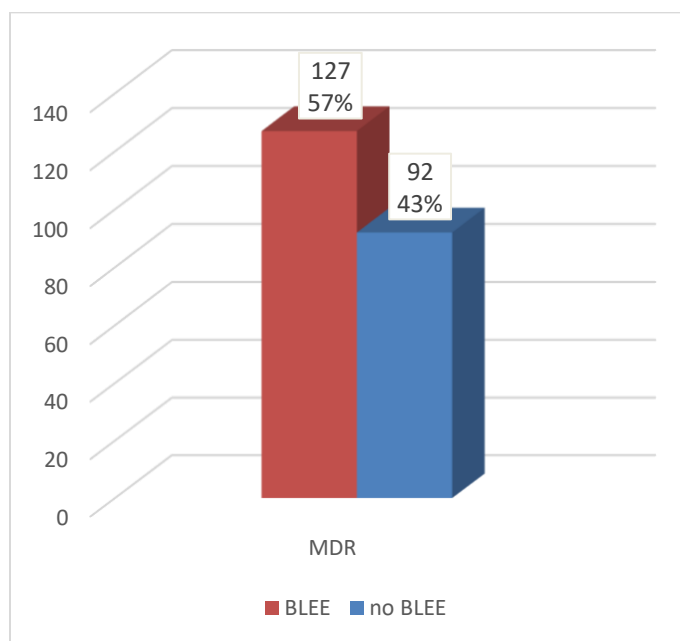
La distribución de multirresistencia muestra marcado predominio en enterobacterias: *E. coli* 83,8% (202/241), *K. pneumoniae* 68,4% (13/19), y *P. mirabilis* 100% (3/3), con los 202 aislamientos MDR de *E. coli* representando el 90,6% de todos aislamientos multirresistentes identificados. Este patrón confirma que *E. coli*, además de ser el uropatógeno más frecuente, es también el principal reservorio y vector de diseminación de multirresistencia en ITU de la región.

Tabla 12. Distribución de enterobacterias multirresistentes según su producción de beta-lactamasas de espectro extendido

Enterobacterias MDR n (%)	
BLEE positivos	127 (57,0)
BLEE negativos	92 (43,0)
TOTAL	219 (100,0)

Fuente: Elaboración propia

Figura 9 Distribución de enterobacterias multirresistentes según producción de beta-lactamasas de espectro extendido



Fuente: Elaboración propia

Interpretación: La tabla 11 describe a las 219 enterobacterias clasificadas como multirresistentes según su producción de beta-lactamasas de espectro extendido. Un hallazgo importante es que los 127 aislamientos de enterobacterias productoras

de BLEE fueron clasificados como MDR (100%), confirmando que la producción de BLEE es un marcador claro de multirresistencia.

Sin embargo, la multirresistencia no se limita exclusivamente a aislamientos productores de BLEE. De los 219 aislamientos de enterobacterias clasificadas como MDR, 127 fueron BLEE+ (57,0%) y 92 fueron BLEE-negativos (43,0%). Esto indica que casi la mitad de los aislamientos multirresistentes no producen BLEE, evidenciando que la crisis de resistencia antimicrobiana en Santa Cruz afecta también uropatógenos que han acumulado otros mecanismos de resistencia alternativos a múltiples familias de antibióticos sin producir β -lactamasas de espectro extendido, dentro de las cuales podríamos tener mutaciones cromosómicas, enzimas modificadoras y sistemas de bombas de eflujo que contribuyen a resistencia múltiple a los antibióticos.

10.2. Discusión de resultados

El presente estudio constituye la primera caracterización sistemática y actualizada de uropatógenos y sus patrones de resistencia antimicrobiana en Santa Cruz de la Sierra, Bolivia, durante el año 2024. Los hallazgos documentan una crisis de resistencia antimicrobiana severa, caracterizada por elevada prevalencia de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), resistencia crítica a antibióticos de primera línea, y multirresistencia en la mayoría de aislamientos. Estos resultados tienen implicaciones inmediatas para las estrategias de tratamiento empírico y políticas de control de resistencia antimicrobiana en la región.

A. Frecuencia y distribución de uropatógenos

El predominio absoluto de *Escherichia coli* (84,6%; IC95%: 79,9-88,5%) como principal agente etiológico de ITU en nuestro estudio es consistente con la epidemiología global reportada en la literatura científica, donde *E. coli* representa 70-85% de las ITU comunitarias (9,10,34). Este hallazgo confirma que, a pesar de la emergencia de resistencia antimicrobiana, *E. coli* mantiene su rol predominante como uropatógeno primario independientemente de la región geográfica o el nivel de desarrollo del país.

La distribución de especies en nuestro estudio mostró similitudes notables con estudios latinoamericanos recientes. En el estudio de Tarija, Bolivia (2020-2021), Micieli et al. reportaron 89,2% de *E. coli* y 5,5% de *K. pneumoniae* (51), cifras muy cercanas a los hallazgos obtenidos (84,6% y 6,7% respectivamente). Esta consistencia entre diferentes regiones de Bolivia sugiere patrones epidemiológicos relativamente uniformes a nivel nacional.

En contraste, el estudio colombiano de Bucaramanga reportó una frecuencia menor de *E. coli* (60,3%) y mayor de *K. pneumoniae* (17,2%) en pacientes hospitalizados (52). Esta diferencia es explicable por la naturaleza de las poblaciones estudiadas: el estudio colombiano se enfocó exclusivamente en pacientes hospitalizados con

ITU complicadas que requirieron manejo hospitalario, mientras que nuestro estudio incluyó predominantemente pacientes ambulatorios (92,3%), quienes típicamente presentan ITU no complicadas con mayor predominio de *E. coli*.

La identificación exclusiva de *Pseudomonas aeruginosa* (1,1%) y *Acinetobacter baumannii* (0,4%) en el contexto hospitalario confirma su naturaleza como patógenos nosocomiales oportunistas. Aunque su frecuencia fue baja, la presencia de estos patógenos es epidemiológicamente significativa debido a su potencial capacidad de adquirir resistencia múltiple y las limitadas opciones terapéuticas disponibles para su tratamiento (23,37).

La baja frecuencia de *Enterococcus spp.* (2,8%) y de *Staphylococcus aureus* (solo 1 aislamiento, 0,4%) reflejan la menor magnitud de cocos Gram positivos como uropatógenos en nuestra región, consistente con reportes globales donde estos microorganismos causan 15-20% de ITU, predominantemente en contextos específicos como cateterización prolongada, manipulación urológica o pacientes inmunosuprimidos (35,38).

B. Prevalencia de mecanismos de resistencia enzimáticos

La prevalencia de BLEE en enterobacterias alcanzó 47,7% (IC95%: 41,7-53,8%), constituyendo el hallazgo más alarmante del estudio. Esta cifra supera significativamente la prevalencia global reportada en países desarrollados (5-15% en ITU comunitarias) (10,11) e incluso excede reportes previos de América Latina. El estudio de Tarija documentó 32,9% de BLEE en *E. coli* (51), mientras que el estudio de Bucaramanga reportó 27,1% (52). La diferencia entre los hallazgos de este estudio (49,0%) y Tarija (32,9%) es epidemiológicamente significativa y sugiere una aceleración preocupante en la diseminación de BLEE en Bolivia durante los últimos 3-4 años.

El estudio de Qatar (2020) reportó 25,2% de ITU causadas por organismos productores de BLEE (53), cifra sustancialmente menor que los hallazgos de este

estudio. Los autores de este estudio atribuyeron su prevalencia como "modesta" a restricciones gubernamentales en la venta sin prescripción de antimicrobianos. Esta comparación subraya el impacto crítico que tienen las políticas regulatorias sobre antibióticos en el control de resistencia antimicrobiana. La ausencia de controles efectivos sobre la venta sin prescripción en Bolivia probablemente contribuye significativamente a las altas tasas de resistencia observadas.

La característica más preocupante de nuestros hallazgos es la diseminación comunitaria masiva de BLEE. El 47,8% de *E. coli* aislados en el ámbito ambulatorio fueron productores de BLEE, cifra extraordinariamente elevada que documenta un cambio epidemiológico fundamental: la producción de BLEE ha dejado de ser un fenómeno exclusivamente nosocomial para convertirse en un problema comunitario establecido. Este hallazgo tiene implicaciones terapéuticas inmediatas, invalidando el uso empírico de cefalosporinas de amplio espectro en aproximadamente la mitad de los casos de ITU comunitaria.

El valor observado entre ámbitos de atención (UCI 100%, hospitalización 66,7%, ambulatorio 47,8%) confirma que el contexto hospitalario mantiene mayor riesgo de BLEE, probablemente debido a la mayor presión selectiva por uso de antibióticos de amplio espectro, transmisión cruzada de cepas multirresistentes por el personal de salud, y características de pacientes con mayor exposición previa a antimicrobianos (3,4,40).

La detección de metalo- β -lactamasas (MBL) en 33,3% (1/3) de *P. aeruginosa* aisladas, aunque basada en número limitado de aislamientos, representa una amenaza emergente de extrema preocupación. Las MBL confieren resistencia a prácticamente todos los β -lactámicos excepto aztreonam y representan uno de los mecanismos de resistencia más difíciles de tratar (27,28). La prevalencia del 33,3% sugiere que las MBL están circulando activamente en hospitales de la región, requiriendo vigilancia estrecha y estudios moleculares confirmatorios para caracterizar los genes específicos involucrados (VIM, IMP, NDM) y sus mecanismos de diseminación en la actualidad.

La ausencia de carbapenemasas tipo KPC detectadas en el período de estudio es un hallazgo favorable y consistente con la sensibilidad preservada a carbapenémicos observada en enterobacterias (>95%). Sin embargo, dado que las carbapenemasas pueden diseminarse rápidamente mediante transferencia horizontal de plásmidos (27,28,37), este hallazgo no debe generar complacencia. La implementación de métodos moleculares para detección temprana de genes de carbapenemasas (blaKPC, blaNDM, blaOXA-48) es prioritaria antes de que estos mecanismos presenten un aumento en la región.

C. Perfiles de susceptibilidad antimicrobiana

Resistencia a antibióticos de primera línea

La resistencia crítica de *E. coli* a ampicilina (84,2%), trimetoprim-sulfametoxazol (71,4%) y ciprofloxacina (70,4%) supera ampliamente el umbral del 20% establecido por la IDSA para contraindicar el uso empírico de un antibiótico (13). Estos hallazgos invalidan definitivamente el uso de estos tres antimicrobianos como terapia empírica de primera línea en Santa Cruz sin antibiograma previo.

Comparativamente, el estudio de Tarija reportó resistencia a ampicilina (58,4%), TMP-SMX (42,2%) y ciprofloxacina (36,3%) (51), cifras notablemente menores que las presentadas en este estudio. Esta diferencia de aproximadamente 20-30 puntos porcentuales entre regiones bolivianas es notable y puede reflejarse en múltiples factores: (1) diferencias en presión selectiva por uso de antibióticos entre regiones, (2) mayor densidad poblacional en Santa Cruz facilitando transmisión de cepas resistentes, (3) diferencias en acceso a servicios de salud y prácticas de prescripción, o (4) evolución temporal de resistencia durante los 3-4 años transcurridos entre estudios.

El estudio colombiano de Bucaramanga reportó resistencia a ciprofloxacina (31,4%) y TMP-SMX (42,9%) (52), cifras intermedias entre Tarija y nuestros hallazgos. Esta variabilidad regional subraya la importancia crítica de contar con datos

epidemiológicos locales actualizados, dado que utilizar datos de otras regiones o países puede resultar en selección inapropiada de terapia empírica con elevadas tasas de fracaso terapéutico.

Impacto de la producción de BLEE en perfiles de resistencia

Los aislamientos de *E. coli* productores de BLEE exhibieron multirresistencia característica con co-resistencia masiva a fluoroquinolonas (95,8%), TMP-SMX (83,1%) y aminoglucósidos (gentamicina 50,0%). Este fenómeno de co-resistencia ha sido ampliamente documentado y se explica por la localización frecuente de genes de resistencia a múltiples clases de antibióticos en los mismos plásmidos que portan genes de las beta-lactamasas (36,43)

Es importante destacar que, aunque los aislamientos productores de beta-lactamasas de espectro extendido presentan resistencia in vitro elevada pero no absoluta a cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima 99,2%, ceftazidima 70,3% en *E. coli*; >85% en *K. pneumoniae*), la definición fenotípica de estos mecanismos establece que estos antibióticos deben considerarse inefectivos clínicamente independientemente del resultado in vitro, debido a que la producción enzimática confiere resistencia terapéutica incluso cuando algunos aislamientos muestren sensibilidad aparente en pruebas de laboratorio.

Sin embargo, un hallazgo igualmente preocupante fue que los aislamientos de *E. coli* NO productores de BLEE también presentaron resistencia elevada a antibióticos de primera línea: ampicilina (69,9%), TMP-SMX (60,2%) y ciprofloxacina (45,9%). Esto demuestra que la crisis de resistencia en Santa Cruz trasciende el mecanismo de BLEE y afecta también microorganismos que han acumulado resistencia mediante mecanismos alternativos (mutaciones cromosómicas, bombas de eflujo, enzimas modificadoras). Este hallazgo tiene implicaciones prácticas importantes: incluso cuando se descarte producción de BLEE, los antibióticos tradicionales de primera línea mantienen tasas elevadas de resistencia para uso empírico.

D. Multirresistencia (MDR)

La prevalencia de multirresistencia (MDR) del 79,4% (IC95%: 74,2-83,9%) según criterios estandarizados de Magiorakos et al. (29) documenta que aproximadamente cuatro de cada cinco uropatógenos aislados en Santa Cruz presentan resistencia adquirida a múltiples categorías antimicrobianas. Esta cifra es extraordinariamente elevada y confirma la magnitud de la crisis de resistencia antimicrobiana en la región.

El hallazgo de que todos los aislamientos productores de BLEE (127/127, 100%) fueron clasificados como MDR confirma que la producción de BLEE es un marcador de multirresistencia debido a la co-resistencia que presenta. Sin embargo, el hallazgo igualmente importante fue que 43% de aislamientos MDR (92/219) fueron BLEE-negativos. Esto demuestra que la multirresistencia en Santa Cruz no se limita a cepas productoras de BLEE, sino que afecta ampliamente microorganismos que han acumulado múltiples mecanismos de resistencia alternativos.

La concentración del 90,6% de toda la carga de multirresistencia en *E. coli* (202/223 aislamientos MDR) confirma que esta especie, además de ser el uropatógeno más frecuente, es también el principal reservorio y vector de diseminación de resistencia antimicrobiana en ITU de la región. Este hallazgo tiene implicaciones para estrategias de control: los esfuerzos de vigilancia epidemiológica y programas PROA.

11. CONCLUSIONES

- *Escherichia coli* fue el uropatógeno predominante con 241 aislamientos (84,6%; intervalo de confianza del 95%: 79,9-88,5%), confirmando con alta precisión estadística su rol como principal agente etiológico, seguido de *Klebsiella pneumoniae* (6,7%) y *Enterococcus spp.* (2,1%), representando conjuntamente el 93,4% del total. La distribución según ámbito de atención mostró marcado predominio ambulatorio (92,3%), con *Escherichia coli* presente en todos los ámbitos (94,6% ambulatorio, 5,0% hospitalizado, 0,4% unidad de cuidados intensivos), mientras que *Pseudomonas aeruginosa* se aisló exclusivamente en hospitalización, confirmando su rol nosocomial. Se identificaron 14 especies bacterianas diferentes, evidenciando la diversidad etiológica de las infecciones del tracto urinario en la región.
- La producción de beta-lactamasas de espectro extendido en enterobacterias alcanzó 47,7% (IC95%: 41,7-53,8%; 127/266), constituyendo una prevalencia alarmantemente elevada confirmada con precisión estadística adecuada. En *Escherichia coli*, la prevalencia de beta-lactamasas de espectro extendido fue 49,0% (IC95%: 42,7-55,3%) con diferencia marcada entre hospitalización (66,7%) y ámbito ambulatorio (47,8%), evidenciando diseminación comunitaria masiva de este mecanismo de resistencia crítico que invalida el uso empírico de cefalosporinas de tercera generación en aproximadamente la mitad de los casos. *Klebsiella pneumoniae* presentó 36,8% de beta-lactamasas de espectro extendido y *Proteus mirabilis* 66,7%. Se detectó producción de metalo- β -lactamasas en 33,3% de *Pseudomonas aeruginosa* (1/3), mecanismo de extrema preocupación que confiere resistencia a todos los beta-lactámicos excepto Aztreonam y representa una amenaza emergente en el contexto hospitalario regional. No se detectaron aislamientos productores de carbapenemasas tipo KPC, beta-lactamasas tipo AmpC plasmídicas, ni otros mecanismos de resistencia enzimáticos evaluados durante el período de

estudio, evidenciando que beta-lactamasas de espectro extendido y metalo-beta-lactamasas constituyen los mecanismos de resistencia enzimáticos predominantes en uropatógenos de la región.

- *Escherichia coli* mostró resistencia crítica a antibióticos de primera línea: ampicilina (84,2%), trimetoprim-sulfametoxazol (71,4%) y ciprofloxacina (70,4%). Los aislamientos productores de beta-lactamasas de espectro extendido (n=118) exhibieron multirresistencia característica con resistencia in vitro prácticamente universal a cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima 99,2%, ceftazidima 70,3%) y co-resistencia masiva a ciprofloxacina (95,8%), trimetoprim-sulfametoxazol (83,1%) y gentamicina (50,0%) limitando severamente las opciones terapéuticas disponibles. Los carbapenémicos mantuvieron sensibilidad elevada (imipenem 99,1% en productores de beta-lactamasas de espectro extendido, 100% en no productores; ertapenem 76,3% en productores de beta-lactamasas de espectro extendido, 95,4% en no productores), confirmándose como antibióticos de elección para infecciones graves por *Escherichia coli* productor de beta-lactamasas de espectro extendido. Nitrofurantoína preservó sensibilidad del 94,9% en aislamientos productores de beta-lactamasas de espectro extendido y 95,1% en no productores, independientemente del estado de producción de beta-lactamasas de espectro extendido, representándose como opción oral importante para cistitis no complicada que permite evitar el uso innecesario de carbapenémicos. *Klebsiella pneumoniae* presentó un perfil menos favorable que *Escherichia coli*, con resistencia elevada a ciprofloxacina (63,2% global) y, de manera crítica, a nitrofurantoína (57,9% global), esta última característica representando una diferencia fundamental con *Escherichia coli* que limita severamente las opciones orales para tratamiento de infecciones del tracto urinario por esta especie. *Enterococcus sp.* (n=6) mantuvo sensibilidad universal a ampicilina (100%), vancomicina (100%), linezolid (100%) y nitrofurantoína (100%), sin detectarse

Enterococcus resistentes a vancomicina en el período estudiado, hallazgo favorable de gran importancia epidemiológica que debe ser preservado mediante uso juicioso de vancomicina y monitoreo continuo de susceptibilidad.

- La prevalencia de multirresistencia según criterios estandarizados de Magiorakos et al. (2012) fue 79,4% (intervalo de confianza del 95%: 74,2-83,9%; 223/281, excluyendo 4 aislamientos de *Streptococcus* spp. sin criterios definidos), evidenciando que aproximadamente cuatro de cada cinco uropatógenos aislados presentan resistencia adquirida a múltiples categorías antimicrobianas. *Escherichia coli* mostró 83,8% de multirresistencia (202/241), representando el 90,6% (202/223) de todos los aislamientos multirresistentes identificados, confirmando que la gran mayoría de las infecciones del tracto urinario por esta especie involucran cepas con opciones terapéuticas limitadas. *Klebsiella pneumoniae* presentó 68,4% de multirresistencia (13/19) y *Pseudomonas aeruginosa* 66,7% (2/3). *Proteus mirabilis* (3/3, 100%), *Acinetobacter baumannii* (1/1, 100%) y *Klebsiella aerogenes* (1/1, 100%), aunque el número de aislamientos fue limitado (n=3, n=1, n=1 respectivamente).

Un hallazgo crítico fue que todos los 127 aislamientos de enterobacterias productores de BLEE fueron clasificados como MDR (127/127, 100%), confirmando que la producción de BLEE es un marcador fehaciente de multirresistencia debido al fenómeno de co-resistencia característico. Sin embargo, de los 219 aislamientos de enterobacterias clasificados como MDR, 127 fueron BLEE-positivos (57,0%) y 92 fueron BLEE-negativos (43,0%), evidenciando que casi la mitad de los aislamientos multirresistentes han acumulado mecanismos de resistencia alternativos —mutaciones cromosómicas, bombas de eflujo, modificación de dianas, déficit de porinas que contribuyen a resistencia a múltiples antibióticos sin producir β -lactamasas de espectro extendido, demostrando que el problema de la resistencia

antimicrobiana trasciende del mecanismo de BLEE.

- El estudio documenta una crisis de resistencia antimicrobiana severa en Santa Cruz de la Sierra, caracterizada por elevada prevalencia de beta-lactamasas de espectro extendido (47,7%; intervalo de confianza del 95%: 41,7-53,8%), resistencia crítica a antibióticos de primera línea (mayor al 70%) y multirresistencia en 79,4% (intervalo de confianza del 95%: 74,2-83,9%) de aislamientos. Los intervalos de confianza estrechos confirman la robustez de estas estimaciones y su aplicabilidad a la población general. Estos hallazgos invalidan definitivamente el uso empírico de ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol y ciprofloxacina para tratamiento de infecciones del tracto urinario sin antibiograma previo, y demuestran la necesidad urgente de actualización de protocolos terapéuticos institucionales basados en epidemiología local. La diseminación comunitaria masiva de beta-lactamasas de espectro extendido (47,8% en *Escherichia coli* ambulatorio), previamente considerado un mecanismo exclusivamente nosocomial, representa un cambio epidemiológico fundamental que requiere reconsideración completa de estrategias de tratamiento empírico y programas de control de resistencia antimicrobiana. La preservación de sensibilidad a carbapenémicos (mayor al 95%) y nitrofurantoína (mayor al 94% en *Escherichia coli*) debe ser prioridad absoluta mediante implementación de programas de optimización de uso de antimicrobianos, fortalecimiento de vigilancia epidemiológica continua con reportes periódicos, establecimiento de sistemas de alerta temprana para detección oportuna de mecanismos emergentes como carbapenemasas, y educación continua a prescriptores sobre uso racional de estos antibióticos críticos para evitar emergencia de resistencia de último nivel que dejaría opciones terapéuticas prácticamente inexistentes.

12. Recomendaciones

Recomendaciones dirigidas al Centro Nacional de Enfermedades Tropicales

- 1) Implementar reportes epidemiológicos periódicos (trimestrales/semestrales) de resistencia antimicrobiana estratificados por microorganismo, antibiótico y ámbito de atención.
- 2) Establecer un Programa de Optimización de Uso de Antimicrobianos (PROA) en coordinación con instituciones de salud regionales para desarrollar guías locales de tratamiento empírico.
- 3) Fortalecer capacidades diagnósticas mediante implementación de métodos moleculares para caracterización de mecanismos de resistencia críticos (BLEE, carbapenemasas, MBL).
- 4) Desarrollar un sistema de alerta temprana para notificación inmediata de aislamientos con mecanismos de resistencia críticos a instituciones de origen.
- 5) Establecer colaboraciones interinstitucionales con SEDES, hospitales, Colegio de Bioquímica y universidades para conformar una red departamental de vigilancia epidemiológica.

Recomendaciones dirigidas a la Universidad Evangélica Boliviana

- 1) Fortalecer el componente curricular de resistencia antimicrobiana incorporando mecanismos moleculares, interpretación avanzada de antibiogramas y fundamentos de programas PROA.
- 2) Establecer convenios formales con CENETROP para prácticas preprofesionales, rotaciones en microbiología diagnóstica y desarrollo de proyectos de investigación.
- 3) Crear líneas de investigación institucionales en epidemiología de resistencia antimicrobiana y caracterización molecular de mecanismos de resistencia.
- 4) Desarrollar un observatorio universitario que compile, analice y difunda datos epidemiológicos locales mediante publicaciones periódicas y plataformas

digitales.

- 5) Promover la difusión científica mediante apoyo para presentaciones en congresos y publicaciones en revistas indexadas.

Recomendaciones dirigidas a la carrera de Bioquímica y Farmacia UEB

- 1) Actualizar contenidos de microbiología clínica incorporando casos reales del estudio, interpretación de antibiogramas y aplicación de criterios de clasificación MDR/XDR/PDR.
- 2) Implementar talleres prácticos utilizando antibiogramas auténticos de CENETROP para enseñar detección fenotípica de BLEE, carbapenemasas y correlación con opciones terapéuticas.
- 3) Desarrollar proyectos integradores vinculando microbiología, farmacología, salud pública y bioestadística enfocados en resistencia antimicrobiana regional.
- 4) Incentivar la investigación estudiantil mediante asignación de créditos académicos, reconocimientos y apoyo logístico para proyectos de tesis en vigilancia epidemiológica.
- 5) Establecer rotaciones clínicas obligatorias en laboratorios de microbiología de CENETROP y hospitales de referencia como parte del internado profesional.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269-84.
2. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1-13.
3. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103-20.
4. Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings SE, Köves B, et al. EAU Guidelines on Urological Infections [Internet]. Arnhem: European Association of Urology; 2023 [cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections>
5. Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012;366(11):1028-37.
6. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):73-9.
7. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(3):159-66.
8. Nicolle LE. Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014;3:23.
9. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):625-63.
10. Lob SH, Nicolle LE, Hoban DJ, Kazmierczak KM, Badal RE, Sahm DF. Susceptibility patterns and ESBL rates of *Escherichia coli* from urinary tract infections in Canada and the United States, SMART 2010-2014. *Diagn Microbiol*

- Infect Dis. 2016;85(4):459-65.
11. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. Clin Infect Dis. 2004;38(8):1150-8.
 12. Advani SD, Fakhri MG. The evolution of catheter-associated urinary tract infection (CAUTI): is it time for more inclusive metrics? Infect Control Hosp Epidemiol. 2019;40(6):681-5.
 13. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. Nat Rev Urol. 2010;7(12):653-60.
 14. Stapleton AE. The vaginal microbiota and urinary tract infection. Microbiol Spectr. 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016.
 15. DiLubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. Med Clin North Am. 2011;95(1):27-41.
 16. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Dis Mon. 2003;49(2):71-82.
 17. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: disease panorama and challenges. J Infect Dis. 2001;183 Suppl 1:S1-4.
 18. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013;11(3):321-31.
 19. van Nieuwkoop C, Bonten TN, van't Wout JW, Kuijper EJ, Groeneveld GH, Becker MJ, et al. Prognosis and host factors in urosepsis and bacteremic urinary tract infection. J Infect Dis. 2010;201(4):540-8.
 20. Wagenlehner FM, Lichtenstern C, Rolfes C, Mayer K, Uhle F, Weidner W, et al. Diagnosis and management for urosepsis. Int J Urol. 2013;20(10):963-70.
 21. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: a clinical review. JAMA. 2014;311(8):844-54.
 22. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. FEMS Microbiol Rev. 2011;35(5):736-55.
 23. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP,

- et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1897-902.
- 24.** Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057-98.
 - 25.** Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 35th ed. CLSI document M100-Ed35. Wayne (PA): CLSI; 2025.
 - 26.** Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 11th ed. CLSI document M07-Ed11. Wayne (PA): CLSI; 2018.
 - 27.** Schito GC, Naber KG, Botto H, Palou J, Mazzei T, Gualco L, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(5):407-13.
 - 28.** Kline KA, Lewis AL. Gram-positive uropathogens, polymicrobial urinary tract infection, and the emerging microbiota of the urinary tract. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.UTI-0012-2012.
 - 29.** Zowawi HM, Harris PN, Roberts MJ, Tambyah PA, Schembri MA, Pezzani MD, et al. The emerging threat of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in urology. *Nat Rev Urol*. 2015; 12(10):570-84.
 - 30.** Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):969-76.
 - 31.** Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(4):266-78.
 - 32.** Bonten MJ, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? *Lancet Infect Dis*. 2001;1(5):314-25.
 - 33.** Ambler RP. The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1980;289(1036):321-31.
 - 34.** Bush K. Recent developments in beta-lactamase research and their implications for the future. *Rev Infect Dis*. 1988;10(4):681-90.

35. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657-86.
36. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1791-8.
37. Papp-Wallace KM, Endimiani A, Taracila MA, Bonomo RA. Carbapenems: past, present, and future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(11):4943-60.
38. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(12):5046-54.
39. Bush K, Bradford PA. β -Lactams and β -lactamase inhibitors: an overview. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6(8):a025247.
40. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29(11):996-1011.
41. Karlowsky JA, Hoban DJ, Decorby MR, Laing NM, Zhanel GG. Fluoroquinolone-resistant urinary isolates of *Escherichia coli* from outpatients are frequently multidrug resistant: results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance-Quinolone Resistance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(6):2251-4.
42. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
43. World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022 [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>

44. Bours PH, Polak R, Hoepelman AI, Delgado E, Jarquin A, Matute AJ. Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines. *Int J Infect Dis*. 2010;14(9):e770-4.
45. Zhanel GG, Hisanaga TL, Laing NM, DeCorby MR, Nichol KA, Weshnoweski B, et al. Antibiotic resistance in *Escherichia coli* outpatient urinary isolates: final results from the North American Urinary Tract Infection Collaborative Alliance (NAUTICA). *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27(6):468-75.
46. Ramírez-Castillo FY, Moreno-Flores AC, Avelar-González FJ, Márquez-Díaz F, Harel J, Guerrero-Barrera AL. An evaluation of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates in urinary tract infections from Aguascalientes, Mexico: cross-sectional study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;17(1):34.
47. Quiroga L, Abuaud C, Peña I, Muñoz C, Ramírez M, González-Rocha G, et al. Current status of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Enterobacteriaceae* in animals in South America. *Vet World*. 2019;12(12):1930-6.
48. Micieli M, Boncompagni SR, Di Maggio T, Ramos YBM, Mantella A, Villagrán AL, et al. The Etiology and Antimicrobial Susceptibility of Community-Onset Urinary Tract Infections in a Low-Resource/High-Resistance Area of Latin America. *Trop Med Infect Dis*. 2025;10(3):64.
49. World Health Organization. Antimicrobial resistance in the Americas [Internet]. Washington, DC: PAHO/WHO; 2023 [cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://www.paho.org/en/topics/antimicrobial-resistance>

ANEXOS

ANEXO 1

Carta de solicitud de apoyo para ejecución de tesis: Carta elaborada por parte de Jefatura de Bioquímica y Farmacia-UEB dirigida a dirección del CENETROP para la solicitud y apoyo de la ejecución el trabajo de investigación

 **Universidad Evangélica Boliviana**
para marcar la diferencia...
FUNDADA EL 13 DE AGOSTO DE 1980

Santa Cruz de la Sierra, 24 de noviembre de 2024

Señora:
Dra. Adriana Mariela Iriarte
Directora General Ejecutiva Centro Nacional de Enfermedades Tropicales "CENETROP"



Ref. SOLICITUD DE APOYO INSTITUCIONAL ESENCIAL PARA LA EJECUCIÓN DE TESIS

Distinguida Dra. Iriarte,

Reciba un cordial saludo y mis mejores deseos de éxito en las importantes funciones que desempeña en CENETROP, contribuyendo significativamente a la salud de la población y a la formación de futuros profesionales.

Me dirijo a usted con el propósito de solicitar su valioso apoyo para el estudiante Diego Montaña Romay. El llevará a cabo una tesis, previamente coordinada con tutores de su prestigiosa institución, titulada:

"PERFILES DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE MICROORGANISMOS AISLADOS EN UROCULTIVOS PROCESADOS EN EL CENTRO NACIONAL DE ENFERMEDADES TROPICALES (CENETROP), GESTIÓN 2024".

Esta investigación se desarrollará en la Unidad Funcional de Bacteriología, bajo la experta tutoría de la Dra. Cristina Muñoz Chino.

Agradeciendo de antemano su atención y la invaluable colaboración que pueda brindar, me despido con las más altas consideraciones.

Atentamente,


Dr. Wilfredo Rojas
Jefe Carreras Bioquímica y Farmacia
Laboratorio Clínico
UNIVERSIDAD EVANGÉLICA BOLIVIANA



Campus UEB. 6to. anillo y Av. Moscú T. Píloto 62000255 www.universidad-evangelica-boliviana uebmail@ueb.edu.bo Santa Cruz - Bolivia
Escaneado con CamScanner

ANEXO 2

Acta de entrega y compromiso de uso de datos: Documento de entrega y firma de compromiso de uso de datos de la Unidad Funcional de Bacteriología CENETROP

ACTA DE ENTREGA Y COMPROMISO DE USO DE DATOS

En la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, a los 22 días del mes de diciembre del año 2025, se procede a la suscripción de la presente **Acta de Entrega y Uso de Datos**, bajo los siguientes términos:

I. DATOS DE LA INSTITUCIÓN

- **Nombre de la institución:** Centro Nacional de Enfermedades Tropicales
- **Unidad/Servicio/Laboratorio:** Unidad Funcional de Bacteriología
- **Responsable de la entrega de datos:** Dra. Dora Choque Quiroga
- **Cargo:** Responsable U.F. Bacteriología

II. DATOS DEL/DE LA INTERNO(A)

- **Nombre completo:** Piero Montaña Romero
- **Documento de identidad:** 8187257
- **Carrera/Universidad:** Química y Farmacia / Universidad Evangélica Boliviana
- **Periodo de internado/práctica:** II-2025

III. DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS ENTREGADOS

Se hace entrega al/la interno(a) de la siguiente información/datos:

- **Tipo de datos:** Microbiológicos
- **Origen de los datos:** Aislamientos bacterianos
- **Periodo de los datos:** Gestión 2024
- **Formato de entrega:** Digital

Los datos entregados son de **uso exclusivo académico y/o formativo**, relacionados con las actividades del internado, investigación o elaboración de informes autorizados por la institución.

IV. COMPROMISOS DEL/DE LA INTERNO(A)

El/la interno(a) se compromete a:

1. Utilizar los datos única y exclusivamente para los fines académicos autorizados.
2. Mantener la **confidencialidad** de la información recibida, evitando la divulgación, reproducción o difusión total o parcial sin autorización escrita de la institución.
3. No compartir los datos con terceros, ya sea en formato físico, digital o verbal.

4. Respetar la normativa vigente sobre confidencialidad, ética, bioseguridad y protección de datos.
5. Devolver o eliminar los datos entregados al finalizar el periodo de internado, si así lo dispone la institución.

V. RESPONSABILIDAD

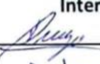
El incumplimiento de los compromisos establecidos en la presente acta podrá dar lugar a sanciones académicas y/o administrativas, conforme a la normativa interna de la institución y la legislación vigente.

Leída la presente acta y estando las partes conformes con su contenido, se firma en dos ejemplares de un mismo tenor.


Responsable de la U.F. Bacteriología
Dra. Dora Choque Quiroga

M.Sc. Dora Choque Quiroga
Méd. Prof. CH-121 Mat. SEDES SC-1145-CHOD
Mat. CBFB: SC-1017-CHOD
MICROBIOLOGÍA
RESPONSABLE U.F. BACTERIOLOGÍA
Calle 1001ª y 1002ª de la U.F. Bacteriología

Interno(a)


Diego Rontán Romay
22/12/2025

ANEXO 3

Planilla Microsoft Excel 365: Imagen del archivo digital utilizado para el análisis microbiológico de los aislamientos bacterianos

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
	Microorganismo	Laboratorio	Origen	Servicio	Tipo de localización	Fecha de muestra	BLEE	NAL_ND30	AMK_ND30	AMC_ND20	AMP_ND10	SAM_ND10	AZM_ND15	ATM_ND30	CZO_ND30	FEP_ND30
1																
2																
3																
4																
5																
6																
7																
8																
9																
10																
11																
12																
13																
14																
15																
16																
17																
18																