

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

Instituto Politécnico de la Salud

Dr. Luis Felipe Moncada

IPS

Unan - Polisal – Managua



*Seminario de Graduación para optar al Título de Licenciatura en
Bioanálisis Clínico*

TEMA:

Bacteria productora de Carbapenemasa KPC

SUB TEMA:

Klebsiella pneumoniae productora de Carbapenemasa KPC

AUTORES:

Br. Mélida Massiel Molina Mairena

Br. Luis Santiago López Téllez

TUTOR:

MSC. Oscar Heriberto Arbizú Medina

Managua, Nicaragua

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo con mucho amor y cariño:

A DIOS en primer lugar que fue nuestro guía y la luz en nuestro camino.

A nuestros padres que con su apoyo y esfuerzo nos ayudaron en la realización de este trabajo.

A nuestros hijos que fueron la llave esencial para seguir adelante y lograr superar las dificultades de la vida día a día.

A los estudiantes de Bioanálisis Clínico en formación y al bienestar en la recuperación del tesoro más valioso del Ser Humano; La Salud y La Vida.

“porque Jehová da la sabiduría, Y de su boca viene el conocimiento y la inteligencia.” Proverbios 2:6

Br. Mélida Massiel Molina Mairena.

Br. Luis Santiago López Téllez.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos:

A DIOS que nos guio el conocimiento y nuestros pasos para poder culminar nuestro trabajo y alcanzar un nivel académico más avanzado.

A Lic. Julissa Ávila una mujer trabajadora y emprendedora que dedicó su valioso tiempo, para ayudarnos en la realización y culminación de este trabajo, dándonos pinceladas de sus conocimientos acerca de su arduo trabajo que realiza día con día y por sobre todo estando dispuesta a ayudar al que le necesita.

Con todo respeto y cariño a Nuestro tutor. Msc. Oscar Arbizú Medina quien con su experiencia y conocimiento nos sirvió de guía para la realización de este trabajo.

A todas las personas que de una u otra forma colaboraron e hicieron posible la realización de este trabajo.

“Bienaventurado el hombre que halla la sabiduría,
Y que obtiene la inteligencia; Porque su ganancia es mejor que la ganancia de la plata, Y sus frutos más que el oro fino. Más preciosa es que las piedras preciosas. Y todo lo que puedes desear, no se puede comparar a ella”.
Proverbios 3:13 – 15.

Br. Mélida Massiel Molina Mairena.

Br. Luis Santiago López Téllez.

RESUMEN

El presente trabajo es una investigación documental cuya información se obtuvo de artículos, revistas de internet. Para determinar la magnitud y trascendencia que conlleva esta infección en las personas, como se ha venido observando *Klebsiella pneumoniae* ha cobrado gran importancia como causante de infecciones intrahospitalarias, debido al aumento en la prevalencia de sus patrones de resistencia.

La importancia de este estudio radica en la gran diversidad genética que presenta *Klebsiella pneumoniae* como una bacteria productora de carbapenemasa produciendo enzimas que generalmente están presentando resistencias a muchas de las familias de los antibióticos.

La producción de carbapenemasas que son enzimas inactivadoras de carbapenémicos, es uno del más reciente y más preocupante problema de salud ya que inactivan prácticamente al último escalón terapéutico frente a microorganismos gramnegativos multirresistentes. La aparición y desarrollo de las carbapenemasas es una amenaza mundial ya que con el uso desmedido de los carbapenémicos está siendo el factor principal, como causante de las infecciones intrahospitalarias.

A pesar de que la resistencia bacteriana es un fenómeno evolutivo natural, la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos en los últimos 70 años ha acelerado su ritmo mucho más que lo ocurrido en millones de años anteriores. Esta resistencia bacteriana se está manifestando con el amplio uso de antibióticos que ha llevado al desarrollo de microorganismo capaces de ser resistentes.

VALORACION DEL TUTOR

A pesar de que la resistencia bacteriana es un fenómeno evolutivo natural, la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos en los últimos 70 años ha acelerado su ritmo mucho más que lo ocurrido en millones de años anteriores. Múltiples mecanismos de resistencia han desarrollado las bacterias en su evolución; producción de enzimas inactivadoras, mutación de sitios de acción, bomba de expulsión, etc. La producción de carbapenemasas, enzimas inactivadoras de carbapenémicos, es uno de los más recientes, pero quizás de los más preocupantes, ya que inactivan prácticamente al último escalón terapéutico frente a microorganismos Gram negativos multirresistentes.

Considero que este seminario monográfico es de gran importancia por la situación de nuestros hospitales, por tantas violaciones a las normativas de higiene y seguridad, podríamos enfrentar un brote infeccioso.

Msc. Oscar Arbizú Medina
Profesor BAC y Microbiología
IPS. UNAN - MANAGUA

Índice

pág.

Contenido

INTRODUCCION	1
JUSTIFICACIÓN	2
OBJETIVO GENERAL	3
OBJETIVOS ESPECIFICOS	3
DESARROLLO	4
I. Enterobacterias	4
II. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
III. Carbapenemasas.....	24
IV. Antibióticos betalactámicos.....	30
V. Resistencia antimicrobiana de las bacterias	36
VI. Tratamiento de <i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa.....	40
VII. Procedimientos para la identificación de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	41
Test de Hodge como prueba complementaria para la identificación de carbapenemasas.	46
VIII. Conclusiones	47
IX. Bibliografía	48
X. ANEXOS	52

INTRODUCCION

Las Carbapenemasas son enzimas de la familia de las Betalactamasas que, al ser Producidas por las bacterias, confieren resistencia clínicamente significativa a antibióticos carbapenémicos (Imipenem, Meropenem, Doripenem, Ertapenem).

Los carbapenems son antibióticos β -lactámicos de amplio espectro con actividad bactericida frente a bacterias gram positivas y gram negativas, tanto aeróbicas como anaeróbicas y baja toxicidad, debido a estas propiedades y a que son la alternativa terapéutica para las infecciones producidas por cepas con Betalactamasas de Espectro Extendido los carbapenemes han sido ampliamente utilizados. Bush, et al. (2011).

El uso irracional de carbapenemes ha sido un factor que influyente en el surgimiento de bacilos gram negativos productores de carbapenemasas.

Las bacterias productoras de carbapenemasa afectan principalmente a los pacientes que se encuentran en condiciones de inmunodepresión, cateterizados, o con ventilación mecánica.

A nivel mundial existe un problema serio y creciente de resistencia bacteriana. De acuerdo a información publicada en estudios internacionales y locales, en los últimos diez años, la prevalencia de enterobacterias resistentes a los carbapenemes, ha experimentado un aumento importante.

En nuestro país la vigilancia de la resistencia bacteriana es fundamental para evitar la diseminación de cepas multirresistentes causantes de infecciones intrahospitalarias. En el marco de dicha problemática este trabajo investigativo viene a brindar herramientas que son de utilidad para la contención de dichas cepas multirresistentes.

JUSTIFICACIÓN

La resistencia a los antimicrobianos constituye un problema de salud cada vez mayor a nivel mundial. Hasta hace unos años los mecanismos de resistencia más frecuentes en enterobacterias aisladas de pacientes con infecciones intrahospitalarias, eran las β -talactamasas de Espectro Extendido, quedando como únicas opciones terapéuticas los carbapenemes. El uso irracional de estos antibióticos ha conllevado a la aparición de cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas, las cuales se han convertido en un desafío terapéutico debido a su resistencia extrema.

Es importante la detección de carbapenemasas, ya que en los últimos años se ha producido una alarma y preocupación por la gran dispersión de los bacilos gram negativos resistentes a los carbapenemes, que llevan consigo altas tasas de morbi-mortalidad, aumento en los días de hospitalización y elevados costos para el sistema de salud.

Con esta información epidemiológica pretendemos, alertar a nuestras autoridades de salud acerca de esta epidemia que está afectando a un gran número de pacientes y aportar información que sirva de herramienta a los profesionales de la salud, en el control de las infecciones intrahospitalarias.

OBJETIVO GENERAL

Profundizar en *Klebsiella pneumoniae* como productora de carbapenemasa.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- **Describir las características de *Klebsiella pneumoniae* productora de Carbapenemasa KPC.**

- **Describir los mecanismos de resistencias de la bacteria productora de carbapenemasa KPC.**

- **Mencionar los métodos empleados en la identificación de la bacteria productora de carbapenemasa KPC.**

DESARROLLO

I. Enterobacterias

Las Enterobacterias son un grupo extenso, cuyo hábitat natural es el intestino del ser humano y de los animales, son bacilos Gram-negativos, algunas móviles con flagelos peritricos; poseen la capacidad de multiplicarse en medios con peptona o extracto de carne sin que se añada cloruro de sodio u otros suplementos; pero dan un mejor resultado en agar MacConkey, éstas se proliferan en medios aerobios y anaerobios (son anaerobios facultativos); fermentan la glucosa, a menudo producen gas, catalasa positiva, oxidasa negativa y reducen nitratos a nitritos. La familia comprende muchos géneros (*Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* y otros). Jawetz, et al. (2012)

II. *Klebsiella pneumoniae*.

1. Fisiología.

Es la especie de mayor relevancia clínica dentro del género bacteriano *Klebsiella*, compuesto por bacterias gramnegativas de la familia Enterobacteriaceae, que desempeñan un importante papel como causa de las enfermedades infecciosas oportunistas. El género fue llamado así en honor a Edwin Klebs, un microbiólogo alemán de finales del siglo XIX. El bacilo ahora conocido como *Klebsiella pneumoniae* también fue descrito por Karl Friedländer, y durante muchos años se conoció como el «bacilo de Friedländer». Friedländer, et, al. (1883).

a. Características taxonómicas de *Klebsiella pneumoniae*

La edición del año 1984 del Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, sitúa en la división Gracillicutes a las bacterias gramnegativas cuya pared, formada por una fina capa de peptidoglicano, y el espacio periplásmico están envueltos por una membrana externa. Dentro de las bacterias gramnegativas de morfología bacilar se hallan varias secciones entre las que se encuentra la familia Enterobacteriaceae, una de las más importantes en patología humana. La familia Enterobacteriaceae, que engloba al género *Klebsiella*, se encuentra en la Sección V. Se incluyen en ella a los bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos y quimiorganotrofos. Se caracterizan además porque no presentan citocromos C y no requieren la presencia de NaCl ni de nitrógeno orgánico para su crecimiento. Esta familia reúne 20 géneros y más de 100 especies. Klebs, E. (1960). Podschun, et, al. (1998).

b. Morfología y características de las colonias de *Klebsiella pneumoniae*.

Son bacilos rectos, de 0,3-1,0 μm de diámetro y 0,6-6,0 μm de longitud. Las células se disponen individualmente, en parejas o en cadenas cortas. Son inmóviles, gramnegativas y la mayor parte capsuladas. En los cultivos en medios sólidos, las cepas que producen cápsula permiten observar colonias mucosas de una consistencia viscosa. Estructuralmente al ser gramnegativas, presentan el citoplasma envuelto por una membrana citoplasmática o interna, el peptidoglicano, el espacio periplásmico, y una membrana externa. Adicionalmente, algunas cepas poseen fimbrias (pilis). Podschun, et, al. (1998).

c. Condiciones de los medios de cultivos para el desarrollo y crecimiento de la bacteria.

Es una bacteria ambiental que se encuentra en el agua, tierra y en la superficie de algunas plantas.

Uno de los sistemas más importantes para la identificación de microorganismos es observar su crecimiento en sustancias alimenticias artificiales preparadas en el laboratorio. El material alimenticio en el que crecen los microorganismos es el Medio de Cultivo y el crecimiento de los microorganismos es el cultivo.

Para que las bacterias crezcan adecuadamente en un medio de cultivo artificial debe reunir una serie de condiciones como son: temperatura, grado de humedad y presión de oxígeno adecuado, así como un grado correcto de acidez o alcalinidad.

El género de *Klebsiella* crece en medios usuales de laboratorio como: Mac Conkey, Agar Nutritivo, Agar Sangre de Cordero, en los que luego de 24 horas de incubación a 37°C, es posible observar colonias grandes, de bordes regulares convexas, blanco grisáceo y mucosas, tienen a confluir unas con otras. Son anaerobios facultativos, requieren un pH de 7.4 ± 0.2 . Podschun, et, al. (1998).

2. Estructura antigénica

a. Somáticos

El antígeno somático o antígeno O es la estructura más externa de la bacteria. Permite clasificar a las especies que lo poseen en serogrupos. Está formado por polímeros de oligosacáridos de longitud variable. Los azúcares que lo componen son neutros y ácidos, aminoazúcares

b. Capsular

La cápsula, que presentan muchas cepas de esta especie, es la capa más externa y está constituida por una trama laxa, hidratada y más o menos amorfa de carácter polisacáridica.

Presenta propiedades antigénicas, pudiendo actuar como receptores de virus, mediadores de interacciones celulares como la adherencia a superficies, y determinar la capacidad de invasión y resistencia a la acción de los fagocitos u otros agentes antibacterianos naturales.

c. Proteínas de membrana externa

Se encuentra en la bicapa lipídica y por tanto su separación implica la destrucción de la estructura de membrana. La función de la membrana es la de proteger el interior de la célula frente al líquido extracelular que tiene una composición diferente y de permitir la entrada de nutrientes, iones u otros materiales específicos. También se intercomunica con otras células a través de las hormonas, neurotransmisores, enzimas, anticuerpos, etc. Podoschun, et, al. (1993)

3. Factores de virulencia

Los principales factores de virulencia asociados a *Klebsiella pneumoniae* son los polisacáridos capsulares, las fimbrias o adhesinas, los Sideróforos y el lipopolisacárido. Williams, et, al. (1990). Todos ellos tienen una gran importancia y la patogenicidad de la bacteria es resultado de la acción conjunta de varios de estos factores, que permitirán a la bacteria entrar y multiplicarse en el interior del

hospedador, resistir su sistema inmune (o simplemente no estimularlo) y producirle un daño.

a. Polisacáridos Capsulares

Una de las características principales de *Klebsiella* es que, generalmente, es capsulada. Esta cápsula es una estructura superficial formada por exopolisacáridos complejos que han permitido clasificar a *Klebsiella* en 77 serotipos, ampliamente utilizados en investigaciones epidemiológicas, según el antígeno capsular (K) que presentan. Ørskov, et, al. (1984). El material capsular forma envolturas gruesas que recubren la superficie bacteriana, protegiendo a la célula de la opsonofagocitosis y de la actividad bactericida del suero.

Desde el punto de vista de la opsonofagocitosis, el CPS provee a la bacteria de una barrera física antifagocítica que impide la interacción entre las opsoninas del complemento y los receptores del complemento de las células fagocíticas. Álvarez,et, al. (2000).

En cuanto a la actividad bactericida del suero, el CPS actúa enmascarando las moléculas de la superficie bacteriana sobre las cuales se deposita el componente C3 de la cascada del complemento Cortés, et, al. (2002). En ambos casos, la presencia de cadena lateral O en el lipopolisacárido de la bacteria también juega un papel importante, de forma que la resistencia al complemento depende, en gran medida, de ambos componentes.

Se han realizado diversos estudios que han permitido asociar una mayor virulencia de *Klebsiella* con ciertos tipos de antígeno capsular, como es el caso de los antígenos K1 y K2 revisado en Williams, et. al. (1990); Y en Podschun, et. al. (1998). En este sentido, la mayoría de los análisis concuerdan en que el antígeno K2 se encuentra entre los antígenos capsulares más comúnmente hallados en pacientes con infecciones del tracto urinario, neumonía y bacteriemia.

b. Fimbrias o adhesinas

La habilidad de la bacteria para adherirse y colonizar las superficies mucosas del organismo hospedador es una etapa crítica en el desarrollo de la infección. Las propiedades adhesivas en *Klebsiella*, y en la mayoría de las *Enterobacteriaceae*, son generalmente mediadas por diversos tipos de pilis (también conocidos como fimbrias), que son proyecciones filamentosas no flagelares que se hallan sobre la superficie bacteriana y que están compuestos por subunidades proteicas globulares (pilinas). Estas estructuras filamentosas se extienden desde la superficie bacteriana y permiten la unión a las células eucariotas a través de receptores específicos. Podschun, et. al. (1998).

De los diversos tipos de pilis descritos en las enterobacterias, *Klebsiella pneumoniae* produce principalmente:

Pilis tipo 1: Permite la unión a trisacáridos de manosa de las glicoproteínas del hospedador. Son de especial relevancia para la virulencia de la bacteria, puesto que permiten la unión de ésta al mucus o a células epiteliales del tracto urogenital,

respiratorio e intestinal. A nivel renal, estos pilis permiten la unión de la bacteria al túbulo proximal. Tras la colonización de la membrana mucosa, y una vez atravesada esta, los pilis de tipo 1 dejan de ser útiles para la bacteria, puesto que activan su fagocitosis por parte de los leucocitos. Normalmente, las bacterias superan esta forma de defensa del hospedador mediante un proceso de variación de fase, a través del cual inactivan la expresión de los pilis de tipo 1.

Pilis tipo 3: Fueron originalmente descritos como orgánulos de adhesión de especies de *Klebsiella* que habitaban en raíces de plantas, aunque posteriormente se demostró que permitían la unión a varios tipos celulares humanos. Las cepas de *Klebsiella pneumoniae* que expresan pilis de tipo 3 tienen capacidad para adherirse a células endoteliales, al epitelio del tracto respiratorio y a células uroepiteliales.

En los riñones estos pilis median la adhesión bacteriana a las membranas basales tubulares, a las cápsulas de Bowman y a los vasos renales. La función exacta de este tipo de fimbrias en el proceso de patogénesis es todavía desconocida, aunque han sido relacionadas con la formación de 'biofilms' *in vitro*, Langstraat, et al. (2001) y con la unión al colágeno de tipo IV y tipo V. Sebghati, et al. (1998).

Además de las fimbrias mencionadas, se han descrito en *Klebsiella pneumoniae* otras adhesinas, algunas de ellas codificadas en plásmidos R (plásmidos que permiten la transferencia horizontal entre bacterias de resistencias a antibióticos).

Asimismo, *Klebsiella pneumoniae* presenta en su superficie diversas macromoléculas que pueden contribuir considerablemente a la adhesión. Entre ellas destacaremos el polisacárido capsular, que participa en las últimas etapas de la colonización facilitando la formación de ‘biofilms’ sobre la superficie de las mucosas, y el antígeno O del lipopolisacárido, que confiere unas características físico-químicas específicas a la superficie celular con lo que juega un importante papel en todas sus interacciones. Williams, et, al. (1990).

c. Sideróforos

Es uno de los mecanismos patogénicos que posee *Klebsiella* y por tener estructura especializadas que le permiten obtener todo el hierro necesario para su desarrollo como patógeno.

d. Lipolisacáridos

El lipopolisacárido (LPS) es una molécula glucolipídica anclada en la cara externa de la membrana externa de la mayoría de las bacterias Gram negativas que consiste en una porción polisacáridica unida covalentemente al lípido A. La parte polisacáridica consta de dos regiones, el núcleo del lipopolisacárido y la cadena lateral O e antígeno O.

4. Importancia clínica

K. pneumoniae se ha convertido a lo largo de las últimas décadas en un destacado patógeno nosocomial siendo el agente responsable de hasta el 8% de las infecciones

bacterianas nosocomiales diagnosticadas en Europa y Estados Unidos. Aunque la infección por *Klebsiella* puede darse en diversas partes del organismo, el tracto urinario y el tracto respiratorio son los lugares más usuales. Concretamente, *K. pneumoniae* causa un 9% de las infecciones del tracto urinario y hasta el 60% de las neumonías de adquisición hospitalaria, especialmente en las Unidades de Cuidados Intensivos, con unos índices de mortalidad de entre el 25% y el 60%.

La facilidad con que *Klebsiella pneumoniae* se transmite en el ambiente hospitalario la ha convertido en agente causante de serios brotes epidémicos. La infección sistémica es rápida y difícilmente controlable ya que el incremento de cepas multirresistentes a los antibióticos dificulta el tratamiento de estas infecciones.

5. Infecciones Intrahospitalarias

Son infecciones contraídas por un paciente durante su tratamiento en un hospital u otro centro sanitario y que dicho paciente no tenía ni estaba incubando en el momento de su ingreso.

La infección consiste en la afectación del cuerpo por uno o más microorganismos que superan las barreras externas y/o internas y proliferan en los tejidos desarrollando su capacidad agresiva y produciendo toxinas frente a las cuales reaccionará el organismo desarrollando una respuesta inmunológica.

Usualmente son asintomáticas, presentan fiebres y obstrucciones de catéter con hematurias, si la infección aparece después de haber retirado el catéter los síntomas serian como los de una infección de vías urinarias.

Se deben a la presencia de gérmenes o bacterias en la institución, y se transmiten de distintas maneras: sistema inmunológico debilitado, propagación por contacto cutáneo o la transmisión cruzada entre pacientes o a través del personal o por la contaminación del ambiente hospitalario (agua, aire, equipos, alimentos). En caso de cirugía, una infección en la operación que aparece en los siguientes 30 días de la intervención será considerada como intra-hospitalaria. También hasta un año después de la colocación de material extraño como una válvula cardíaca protésica, una prótesis o un marcapasos.

Hoy en día estas infecciones intrahospitalarias representan un problema social mayor. Están sujetas a importantes medidas de prevención en los hospitales aunque algunas de estas infecciones podrían evitarse con medidas sencillas. Se trata, principalmente, de la higiene general del establecimiento, a través de un conjunto de protocolos adaptados para ser aplicados tanto a los pacientes y al personal como a los visitantes: higiene de las manos, máscaras, desinfección y esterilización de los equipos médicos y medidas de aislamiento en caso de germen contagioso.

6. Tipos de infecciones intrahospitalarias producidas por *Klebsiella pneumoniae*.

1. Neumonía

a. Definición

La neumonía es una infección pulmonar grave en la que los conductos de aire microscópicos en los pulmones llamados alvéolos se inflaman. Los alvéolos son sacos llenos de aire que absorben oxígeno. Cuando estos pasajes se llenan de pus o moco, el oxígeno no puede llegar a la sangre.

b. Síntomas y causas

Los síntomas de la neumonía pueden incluir fiebre, escalofríos, tos (con moco amarillo, verde, o rojizo o con sangre), dolor en el pecho, dificultad para respirar, fatiga, sudoración, malestar estomacal y falta de apetito.

La neumonía bacteriana es causada por la bacteria estreptococo conocida como neumococo (que también causa otras enfermedades tales como infecciones del oído y la meningitis). Una persona sana tiene estos organismos en el tracto respiratorio superior. Sin embargo, si la persona está infectada, éstos pueden propagarse al tracto inferior, causando neumonía bacteriana.

c. Diagnóstico y prevención

El diagnóstico de neumonía se basa en dos puntos fundamentales: el diagnóstico clínico a través de los síntomas y signos ya citados; y el diagnóstico de confirmación

mediante pruebas de laboratorio, radiología torácica, y otras técnicas diagnósticas invasivas y no invasivas. Pruebas de laboratorio, Radiografía de tórax, Broncoscopia.

Medidas de prevención para evitar la neumonía intra-hospitalaria, es decir, en pacientes de ámbito hospitalario.

- Extremar la limpieza de los equipos hospitalarios y en la manipulación de los enfermos.
- Tomar medidas de higiene simples como el lavado frecuente de las manos y el uso de guantes.
- Aspiración de secreciones y la interrupción de la alimentación por vía oral en los pacientes con riesgo de aspiración.
- Elevación del cabecero de la cama y la fisioterapia respiratoria (ejercicios de respiración profunda y terapia para eliminar las secreciones respiratorias) en pacientes de alto riesgo, como los sometidos a cirugía del tórax o aquellos que estén debilitados y encamados.

d. Tratamiento

El tratamiento de la neumonía varía dependiendo del tipo y la gravedad de la enfermedad. Mientras que los antibióticos son eficaces en la lucha contra la neumonía bacteriana, éstos no funcionan cuando el tratamiento de la neumonía es de naturaleza viral.

2. Infección de vías urinarias

a. Definición

Una infección de las vías urinarias (IVU) es una infección en cualquier parte de las mismas. La orina normal es estéril. Contiene fluidos, sales y desechos, pero está libre de bacterias, virus, y hongos. Cuando microorganismos, generalmente bacterias del tubo digestivo, contaminan la uretra, que es la abertura a las vías urinarias, y comienzan a reproducirse, ocurre una infección.

Las infecciones urinarias son muy frecuentes en las mujeres, a menudo recurren y pueden causar una extensión de la infección, o incluso una lesión renal irreversible.

Las infecciones de vías urinarias (IVU) son responsables de más de siete millones de consultas médicas por año y alrededor del 5 por ciento de todas las visitas a los médicos de atención primaria. Aproximadamente el 40 por ciento de las mujeres y el 12 por ciento de los hombres experimentarán al menos una infección sintomática del tracto urinario en el transcurso de su vida.

b. Síntomas y causas

Cuando ocurre una infección de la vía urinaria (IVU), el revestimiento de la vejiga y de la uretra se enrojece e irrita de la misma manera que ocurre con la garganta al contraer un resfrío. La irritación puede causar dolor en el abdomen y en el área de la pelvis y puede ocasionar una sensación de necesidad de vaciar la vejiga con mayor frecuencia. Incluso puede intentar orinar y eliminar sólo unas cuantas gotas de orina y/o sentir un dolor urente cuando la orina sale. A veces es posible que pierda el

control de la orina. También puede notar que la orina tiene un olor desagradable o que se encuentra turbia.

Las infecciones renales a menudo generan fiebre y causan dolor en la espalda. Estas infecciones deben tratarse con rapidez porque una infección en los riñones puede diseminarse rápidamente al flujo sanguíneo y generar una enfermedad potencialmente letal.

Más del 95% de las infecciones urinarias son monomicrobianas (un solo microorganismo), y en un 5% de los casos la infección es polimicrobiana. *Escherichia coli* es el germen más frecuente (80% de las ambulatorias y 50% de las producidas en el ambiente hospitalario).

La mayor parte de las infecciones es causada por algunas bacterias, que habitan normalmente en el colon. En la mayor parte de los casos, las bacterias comienzan a crecer en la uretra y a menudo se desplazan a la vejiga, causando una infección de la vejiga o *cistitis*. Si la infección no se trata rápidamente, las bacterias pueden ascender a través de los uréteres e infectar los riñones, produciendo pielonefritis.

c. Diagnóstico y prevención

Si piensa que puede tener una IVU, debe consultar a su médico. Con frecuencia es posible hacer un diagnóstico y aplicar el tratamiento sin necesidad de ir al consultorio médico. Las formas de diagnóstico de una IVU son el análisis de orina y/o un cultivo

urinario. Se examina una muestra de orina bajo microscopio en busca de indicios de infección, como las bacterias o la presencia de glóbulos blancos en la orina. El médico también puede indicar un cultivo de orina si lo considera necesario. Si alguna vez observa sangre en su orina, debe consultar a su médico de inmediato. La presencia de sangre en la orina puede deberse a una IVU, pero también puede estar indicando otro problema en el tracto urinario.

Si tiene fiebre y presenta los síntomas de una IVU, o si los síntomas persisten a pesar del tratamiento, se recomienda que lo atienda un médico. Tal vez necesite hacerse más estudios, como un ultrasonido una tomografía computarizada, para evaluar el tracto urinario.

d. Tratamiento

Una IVU simple puede tratarse con un esquema corto de antibióticos por vía oral. Un esquema de tres días con antibióticos normalmente será suficiente para tratar la mayoría de las IVU no complicadas. Sin embargo, algunas infecciones pueden requerir un tratamiento de varias semanas de duración. De acuerdo al tipo de antibiótico utilizado, puede tomar una única dosis de medicamento por día o hasta cuatro dosis diarias. Unas cuantas dosis de medicamento pueden aliviar el dolor y la urgencia para orinar con frecuencia, pero debe completar el ciclo completo con el medicamento que le recetaron incluso aunque hayan desaparecido todos los síntomas. A menos que la IVU se trate por completo, suele erradicarse con frecuencia. También debe recordar ingerir muchos líquidos, especialmente si tiene una IVU.

Si la IVU es del tipo complicado, entonces es necesario extender el período de tratamiento con antibióticos, y normalmente se comienza por vía intravenosa en el hospital. Luego de un corto período de antibióticos por vía intravenosa, se pasa a antibióticos por vía oral durante un período de hasta varias semanas de duración. Las infecciones renales normalmente se tratan como una IVU complicada.

3. Septicemia postquirúrgica

a. Definición

Es una enfermedad en la cual el cuerpo tiene una respuesta grave a bacterias u otros microorganismos. Esta respuesta se puede denominar síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

b. Síntomas y causas

Los síntomas de la sepsis no son causados por los microorganismos en sí. Una infección bacteriana en cualquier lugar del cuerpo puede activar la respuesta que conduce a la sepsis. Los sitios comunes donde una infección podría comenzar son el torrente sanguíneo, los huesos (común en los niños), el intestino (generalmente se ve con peritonitis), los riñones (infección de las vías urinarias altas o pielonefritis), el revestimiento del cerebro (meningitis), el hígado o la vesícula biliar, los pulmones (neumonía bacteriana), la piel (celulitis).

En pacientes hospitalizados, los sitios comunes de infección incluyen las vías intravenosas, las heridas quirúrgicas, los drenajes quirúrgicos y los sitios de ruptura de la piel conocidos como úlceras o escaras de decúbito.

c. Diagnóstico y prevención

La sepsis a menudo es potencialmente mortal, sobre todo en personas con un sistema inmunitario debilitado o con una enfermedad prolongada (crónica).

El daño causado por una disminución en el flujo sanguíneo a órganos vitales como el cerebro, el corazón y los riñones puede tomar tiempo para mejorar. Puede haber problemas a largo plazo en estos órganos. No todos los pacientes sobreviven a un episodio de sepsis.

En el hospital, el lavado cuidadoso de las manos puede ayudar a prevenir las infecciones que llevan a que se presente sepsis. El retiro oportuno de las sondas vesicales y las vías intravenosas cuando ya no se necesitan también puede ayudar a prevenir infecciones que conducen a la sepsis.

d. Tratamiento

A una persona con sepsis la hospitalizan por lo general en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Los antibióticos por lo regular se administran por vía intravenosa (IV). Se administra oxígeno al igual que grandes cantidades de líquidos intravenosos, medicamentos que aumenten la presión arterial, diálisis si hay insuficiencia renal, un respirador (ventilación mecánica) si se presenta insuficiencia pulmonar.

4. Infecciones necrosantes de tejidos blandos

a. Definición

Es un tipo de infección bacteriana rara pero muy grave que puede destruir los músculos, la piel y el tejido subyacente.

b. Síntomas y causas

Se presenta una pequeña protuberancia o mancha rojiza y dolorosa en la piel, cambios en el área similar a un hematoma muy dolorosa que crece en forma acelerada, algunas veces en menos de una hora. El centro puede tornarse de color negro y morir, La piel puede abrirse y supurar líquido, sensación general de malestar, fiebre, sudoración, escalofríos, náuseas, mareo, debilidad, shock.

Muchos tipos diferentes de bacterias pueden causar esta infección. Una forma de infección necrosante de tejidos blandos muy grave y generalmente mortal se debe al *Streptococcus pyogenes*, que algunas veces se denomina "bacteria necrosante".

La infección necrosante de tejidos blandos se desarrolla cuando las bacterias entran al cuerpo, por lo general a través de una herida menor o raspadura. Las bacterias comienzan a multiplicarse y a liberar sustancias dañinas (toxinas) que destruyen los tejidos y afectan el flujo sanguíneo al área. A medida que el tejido muere, las bacterias ingresan a la sangre y se diseminan rápidamente por todo el cuerpo.

c. Diagnóstico y prevención

La enfermedad comúnmente causa cicatrización y deformidad en la piel. La muerte puede ocurrir rápidamente sin el tratamiento apropiado. Esta enfermedad es grave y puede ser potencialmente mortal, de manera que se debe consultar con el médico de inmediato si se presentan síntomas de infección alrededor de una lesión cutánea, como supuración de pus o sangre, fiebre, dolor, enrojecimiento, hinchazón.

d. Tratamiento

El tratamiento inmediato se necesita para prevenir la muerte e incluye: antibióticos de amplio espectro muy potentes por vía intravenosa (IV), la cirugía para abrir y drenar la herida y retirar el tejido muerto, medicamentos especiales llamados inmunoglobulinas de donante (anticuerpos) para ayudar a combatir la infección en algunos casos se procede a realizar injertos de piel después de que la infección desaparezca para ayudar a que la piel sane y luzca mejor, amputación si la enfermedad se disemina a través de un brazo o pierna y oxígeno al 100% a alta presión (oxigenoterapia hiperbárica) para ciertos tipos de infecciones bacterianas.

5. Bacteriemia

a. Definición

La infección nosocomial más frecuente en los pacientes críticos y se asocia a una importante morbimortalidad. La presencia de bacterias en la sangre y se pone de manifiesto mediante el aislamiento de estas en los hemocultivos.

b. Síntomas y causas

Afecta entre un 5 y un 10% de los pacientes que ingresan en el hospital. La incidencia varía según el centro hospitalario e incluso entre áreas del mismo hospital.

Las condiciones que predisponen a un individuo a presentar una bacteriemia dependen no sólo de las enfermedades de base que presente el paciente, sino también de otros factores, como las características del patógeno causante. Las enfermedades que se han asociado a un mayor riesgo de presentar una bacteriemia incluyen las neoplasias hematológicas y sólidas, la diabetes, los pacientes con insuficiencia renal crónica y en programa de hemodiálisis, la hepatopatía crónica, los síndromes asociados a inmunodeficiencias y otras condiciones que se asocian a la pérdida de la barrera normal cutánea, como son las quemaduras graves y las úlceras de decúbito. En la UCI, diversas maniobras invasivas de tratamiento o monitorización, como la colocación de catéteres intra-vasculares, las sondas urinarias, los estudios endoscópicos y el drenaje percutáneo o quirúrgico de infecciones intra-abdominales, se asocian a un mayor riesgo de presentar bacteriemias nosocomiales.

c. Diagnóstico y prevención

El diagnóstico se establece, después de hacer la historia clínica de la enfermedad y mediante análisis sanguíneos que permitan por medio de hemocultivos, conocer el tipo de bacteria y la cantidad que está en la sangre, así como también identificar el origen de la bacteriemia para atacar el problema desde su origen y analizar todos los lugares potenciales de infección. Los análisis deben considerar esputos o flemas, pus

y líquidos tomados de cavidades corporales, articulaciones, tejidos blandos y lesiones. Williams, et al. (1990)

d. Tratamiento

Además de una actuación quirúrgica o de drenaje sobre el foco causante de la bacteriemia en los casos que sea preciso y de un correcto soporte hemodinámico y respiratorio según la gravedad de la respuesta sistémica, la administración precoz de un tratamiento antibiótico adecuado ha demostrado ser un factor fundamental en la disminución de la mortalidad en los pacientes con bacteriemia.

El tratamiento debe ser inmediato, de preferencia en hospitalización y para la administración de los medicamentos antibióticos que combatan la infección, se deben tomar en cuenta varios factores, como: La edad, el estado de salud, la historia médica, la tolerancia a ciertos medicamentos y terapias.

III. Carbapenemasas

Las carbapenemasas representan la familia más versátil de las β -lactamasas. Tienen la capacidad de hidrolizar tanto a los carbapenémicos como a otros β -lactámicos. Además presentan la característica de ser resistentes contra la acción de los inhibidores de β -lactamasas disponibles. Bush, et, al. (2011); Busk, et, al. (1995).

Pueden estar codificadas en el cromosoma bacteriano o estar presentes en elementos genéticos móviles. Se ha propuesto una clasificación en dos grupos: serin-carbapenemasas que pertenecen a la clase molecular A o D de Ambler y metalo- β -lactamasas (MBLs) que corresponden a la clase B de Ambler, denominadas así por la dependencia de metales como el zinc para su funcionamiento.

Estos grupos difieren en su mecanismo de hidrólisis, el modo de transferencia y la acción de los inhibidores.

1. Serinobetalactamasas:

KPC, NMC-A, IMI, GES, SME contienen una serina en el sitio activo. Inhibibles por ácido borónico. Pertenecen a la clase A de Ambler.

El tipo **NMC**, **IMI**, **SME** se ha descubierto poca actividad de ellas pero se encuentran en las bacterias de: *Enterobacter* spp, *Serratia marcescens* (cromosomal y esporádicas). El tipo **KPC** se encuentra más frecuentemente en cepas de *Klebsiella pneumoniae*, seguido de *Escherichia coli*. Busk, et, al. (1995)

2. Metalobetalactamas (MBL)

Este grupo se caracteriza porque el mecanismo hidrolítico depende de la interacción de iones de zinc. Estas son de origen plasmídico descrita por primera vez en Japón en *Pseudomonas aeruginosa* (Pae) y con posterioridad en diversas enterobacterias.

Las MBL se denominan IMP conociéndose en la actualidad con 29 variantes, estas

son mayoritariamente descritas en *Pae* y *Acinetobacter baumannii* (Aba), otras como VIM-1 y VIM-2 se encuentran ampliamente distribuidas en *Pae* y algunas enterobacterias.

Las enzimas SPM, GIM, SIM, A IM, DIM, KHM y recientemente NDM-1 esta última detectada en *Klebsiella pneumoniae*. Las enzimas MBL tienen un perfil hidrolítico que incluye todos los antibióticos β -lactámicos excepto aztreonam, no son inhibibles por ácido clavulánico, sulbactam ni tazobactam. Sin embargo se inhiben por agentes quelantes de cationes divalentes como el EDTA. Pasterán et al (2011)

3. Carbapenemasas Oxacilinasas

Las carbapenemasas de este tipo se encuentran principalmente en *Acinetobacter* spp, menos frecuentes en enterobacterias o *P. aeruginosa*. Estas presentan una gran capacidad hidrolítica contra carbapenemes, oxacilina, meticilina, ureído y aminopenicilinas no son inhibidas por ácido clavulánico ni quelantes como el EDTA. Navarro et al (2011)

I. Carbapenemasa de tipo KPC

Sus siglas en latín que significan: *Klebsiella Pneumoniae* Carbapenemasa (KPC).

Dentro del grupo de las enzimas, la que más ha llamado la atención en los últimos tiempos es la denominada KPC producida fundamentalmente por *Klebsiella pneumoniae*, aunque también puede hallarse en otras Enterobacterias.

Klebsiella pneumoniae, productora de carbapenemasa de tipo KPC invade a los pacientes en condiciones de inmunosupresión, es decir, en condiciones donde el paciente por su enfermedad que lo trajo al hospital requiere estar con instrumentos para soporte de su vida tales como ventilador mecánico y múltiples catéteres colocados en diferentes partes del cuerpo. Esta bacteria tiene mayor virulencia debido a que presenta resistencia a múltiples antibióticos de uso en cuidados intensivos.

Las carbapenemasas KPC han sido principalmente identificadas en *Klebsiella pneumoniae* de origen intrahospitalario. Las carbapenemasas del tipo KPC, son las más frecuentes de esta clase en el mundo, y presentan una importante actividad hidrolítica prácticamente a todos los antibióticos betalactámicos. Estas carbapenemasas confieren grados variables de resistencia a los carbapenemes y, debido a su asociación frecuente con otros mecanismos de resistencia, las cepas portadoras aparecen como multirresistentes a los carbapenemicos y otras familias de antibióticos.

Los carbapenemes han sido la principal opción terapéutica frente a las infecciones graves por microorganismos gramnegativos productores de Betalactamasas de Espectro Extendido, pero el uso irracional de los carbapenemes ha conllevado a la aparición e incremento de cepas productoras carbapenemasas, dejando sin opción terapéutica a los pacientes, lo que pone en riesgo la vida de los mismos.

El tipo **GES** se ha descubierto con más actividad que las otras encontrándose en las bacterias de: *Pseudomona aeruginosa* y otras enterobacterias.

- II. **Metalobetalactamasas:** IMP, VIM, SPM, SPM, GIM, AIM, DIM, NDM-1. Contienen un ion de zinc en su sitio de acción. Inhibibles por EDTA. Pertenecen a la clase B de Ambler, y al grupo 3 de la clasificación de Bush, constituyen una de las carbapenemasas adquiridas de mayor relevancia clínica ya que tienen capacidad de hidrolizar a todos los antibióticos β -lactámicos, excepto el aztreonam.

Existen dos tipos de MBL: las residentes, que se encuentran codificadas como parte de la carga cromosómica de algunas especies bacterianas, y las adquiridas, codificadas por genes heterólogos que se adquieren por transferencia genética horizontal. Unas pocas MBL residentes se encuentran en especies de relevancia clínica. Por su parte, las MBL adquiridas han sido detectadas en Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros microorganismos gramnegativos no fermentadores.

Las MBL han creado una complejidad terapéutica, ya que aún no se ha determinado la antibioticoterapia de elección frente a dichas cepas, las cuales generan multirresistencia a; piperacilina/tazobactam, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. La fosfomicina disódica endovenosa ha mostrado ser de utilidad frente a cepas con carbapenemasas de tipo KPC, otras posibles opciones

terapéuticas son tigeciclina, colistina y aztreonam, en monoterapia o más frecuentemente combinados. Busk, et. al. (1995).

Se han descrito al menos nueve tipos distintos de MBL adquiridas. Los más importantes desde el punto de vista de la relevancia clínica y la diseminación epidemiológica son los tipos IMP, VIM, SPM y NDM.

El tipo **IMP** ha sido detectado inicialmente en Japón, pero se ha diseminado por todo el mundo y su presencia ha sido informada en Enterobacteriaceae y gramnegativos no fermentativos (principalmente, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp.). Existen más de 20 alotipos de IMP, cada uno con una distribución geográfica definida. Este tipo de MBL tiene una gran afinidad por las cefalosporinas y los carbapenémicos, pero con escasa actividad sobre temocilina (una 6-alfa-metoxipenicilina que carece de valor clínico para el tratamiento de infecciones causadas por productores de IMP).

El tipo **VIM** fue primeramente descubierto en Europa para luego extenderse a todo el mundo. También en este caso existen más de 20 variantes con una distribución geográfica definida. Este tipo de MBL ha sido descrito en *P. aeruginosa* y otros gramnegativos no fermentadores, así como en Enterobacteriaceae, y presenta una especificidad de sustrato más amplia que el IMP, ya que abarca también las 6-alfa-metoxipenicilinas. Asimismo, las enzimas tipo VIM se destacan dentro de las MBL debido a su gran afinidad por los carbapenémicos.

Por otra parte, el tipo **SPM-1** fue descubierto en cepas de *P. aeruginosa* de Brasil. Hasta el momento, esta enzima se encuentra confinada principalmente a ese país y a ese microorganismo, por lo que tendría una baja propensión a la diseminación. Asimismo, la enzima presenta una amplia especificidad de sustrato, que incluye carbapenémicos, cefalosporinas y penicilinas.

Por último, el tipo **NDM-1** es una de las últimas MBL adquiridas que han sido descubiertas recientemente, y su capacidad de diseminación intercontinental ha generado gran preocupación. Esta enzima fue detectada en un principio en una cepa de *Klebsiella pneumoniae* de un paciente que regresaba a Suecia desde la India, donde el NDM-1 tiene gran difusión entre la familia de las Enterobacteriaceae. A partir de entonces, se han informado numerosos casos de infecciones por cepas de *A. baumannii* productoras de NDM-1. Busk, et, al. (1995).

IV. Antibióticos betalactámicos

Es una amplia familia de antibióticos que actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis del peptidoglucano a partir de la inhibición de la transpeptidasas, conocida como proteínas ligadoras de penicilina (PBP). Este proceso en los Gram-positivos es facilitado por presentar gran cantidad de peptidoglucano, el cual posee una característica más hidrofílica. En cambio para algunos Gram-negativos el proceso se torna más difícil, puesto que presenta lipopolisacáridos en su membrana externa y en algunos casos

carecen de porinas de alta permeabilidad lo que dificulta la penetración del fármaco dentro de la célula. Escalante, E (2012).

1. Cefalosporinas

Constituyen uno de los grupos de antibióticos más conocidos en la actualidad dentro de los betalactámicos, poseen baja toxicidad intrínseca e inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana. Las cefalosporinas se clasifican en función de su actividad antibacteriana como: Cefalosporina de primera generación, Cefalosporina de segunda generación, Cefalosporina de tercera generación y Cefalosporina de cuarta generación todas con el propósito de actuar frente a bacterias Gram-positivas y Gram- negativas. Sabin,R (2001)

2. Penicilinas

Son un grupo de antibióticos utilizados en la terapéutica por poseer una importante actividad bactericida, presentan un núcleo químico común conocido como ácido 6-aminopenicilínico, que con diferentes modificaciones origina las distintas penicilinas. Su mecanismo de acción se da por inhibición de la biosíntesis de mucopéptidos de la pared celular, siendo más efectiva durante la multiplicación activa de la bacteria. Sanchez, et, al. (2004).

3. Colistina

La **colistina** (polimixina E) es un antibiótico polimixina producido por ciertas cepas de la bacteria *Paenibacillus polymyxa* var. *Colistinus*. La colistina es una mezcla

de polipéptido cíclico colistin A y B. La Colistina es efectiva contra todos los bacilos Gram-negativos y es usada como antibiótico polipéptido. Es una de las últimas armas contra bacterias polirresistentes (Falagas, et, al.(2008).

Existen dos formas de colistina disponibles comercialmente: **colistin** y **colistimetato sódico**.

- El **Colistimetato sódico** puede ser usado para tratar infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística y ha empezado a usarse en infecciones por *Acinetobacter* multirresistentes pero ya se han encontrado formas resistentes.
- La Colistina sulfato puede ser usada para tratar infecciones intestinales, o para suprimir la flora colónica. Colistina sulfato también es usada en soluciones tópicas, cremas, polvos y soluciones óticas.

No existe absorción clínica útil de colistina desde el tracto gastrointestinal . Para infecciones sistémicas, la colistina debe ser administrada por vía parenteral. Colistimetato es eliminado por los riñones, pero la colistina se supone que es eliminada por un mecanismo no-renal que todavía no está caracterizado.

4. Tigeciclina.

Tigeciclina es el primero de una nueva familia de antibacterianos de amplio espectro, las gliciliclinas.

Este antibiótico es el primero disponible en clínica de la nueva familia de antibióticos glicilciclinas. Estructuralmente es similar a las tetraciclinas. Presenta un esqueleto central de cuatro anillos carbocíclicos, derivando directamente de la minociclina. Tigeciclina tiene una sustitución en la posición D-9 que le confiere un amplio espectro de actividad. Inhibe la síntesis protéica por unión a la subunidad del ribosoma bacteriano 30S y es bacteriostático. Rose, et, al. (2008).

Es activo contra bacterias Gram-negativas, Gram-positivas y anaerobios - incluyendo actividad contra *Staphylococcus aureus meticilin resistente* (MRSA). No tiene actividad contra *Pseudomonas* spp. O *Proteus* spp. Las indicaciones permitidas son infecciones de piel y tejidos blandos complicadas e infecciones intrabdominales complicadas.

5. Carbapenemes

Los carbapenemes son antibióticos betalactámicos derivados del género *Streptomyces* para el tratamiento empírico de infecciones graves. Sus características principales son:

- Amplio espectro de actividad frente a bacterias Gram positivas y Gramnegativos, tanto aerobias como anaerobias.
- Rápida penetración a través de la membrana externa de las bacterias Gram negativas.

- Gran estabilidad a la hidrólisis por betalactamasas plasmídicas o cromosómicas porque poseen una cadena trans-hidroxietilo en la posición 6 del anillo estructural betalactámico.
- Buena unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP).
- Rápida acción bactericida frente a Gramnegativos y Grampositivos, con una concentración mínima bactericida (CMB) en torno a dos veces la concentración mínima inhibitoria (CMI).
- Efectos pos antibióticos de hasta dos horas frente a Gramnegativos y mayor para Gram positivos.

El desarrollo de los Carbapenemes inicia en 1976 cuando Alberts-Shonberg y colaboradores descubren la estructura de la tienamicina, producto del metabolismo del microorganismo *Streptomyces cattleya*. Este primer con ventajosas características antibacterianas, presenta el inconveniente de ser inestable en soluciones acuosas, ser sensible a hidrólisis en medios de pH superiores a 8.0 y ser altamente reactivo a sustancias nucleofílicas tales como la hidróxilamina y cisterna entre otras.

Estas circunstancias impulsaron el desarrollo de un derivado con propiedades más estables denominado: N-forminidoil tienamicina o Imipenem. El uso de Imipenem data desde 1985, pero en este caso la desventaja radica en que este compuesto es susceptible

a la actividad hidrolítica de la enzima renal hidropeptidasa 18 (DPH-1), por lo que desarrolla una combinación con la Cilastatina, cuya función es inhibir la DPH-1.

Posteriormente en 1996 la FDA autoriza, el uso inyectable del Meropenem, una potente droga contra un amplio rango de bacterias gram negativas, gram positivo y altamente estable ante la acción de la DPH-1. Otro carbapenem comercializado es el Ertapenem. Su uso clínico comienza en el año 2001 y se caracteriza por ser ampliamente efectivo contra bacterias gram negativas productoras de β -lactamasas de espectro extendido y de alto niveles de la enzima AmpC.

Doripenem representa el carbapenem más reciente, su uso se autoriza en el año 2009 y al igual que Meropenem es estable ante la acción de las DPH-1.

3. Mecanismos de acción

Los carbapenemes al igual que los demás β -lactámicos muestran una elevada afinidad por las diferentes enzimas que participan en el ensamblaje del peptidoglucano, estructura esencial en la pared celular de las bacterias. Estas enzimas se denominan como PBPs (penicillin binding protein, por sus siglas en inglés) y según su función se clasifican en transglicosilasas, transpeptidasas y carboxipeptidasas. Cada antibiótico β -lactámico presenta una afinidad diferente por cada PBP. Se conoce que en bacterias Gram negativas los carbapenémicos muestran

una elevada afinidad por PBPs de alto peso molecular y la diferencia de esta afinidad es lo que determina la capacidad antimicrobiana de cada carbapenémico.

Para que el carbapenem pueda ejercer su función debe llegar a su sitio blanco. En el caso de las bacterias gram positivas las cuales no presentan membrana externa es fácil. Sin embargo, en las bacterias gram negativas debe primero atravesar la membrana externa a través de porinas inespecíficas denominadas OMPs (outermembrane protein, por sus siglas en inglés). Una vez en el sitio son capaces de inhibir la síntesis de la pared celular durante la transpeptidación, ya que al unirse a residuos de serina que forman parte de las PBPs impiden que la pared bacteriana se ensamble adecuadamente dando como resultado el debilitamiento de ésta y en última instancia la lisis de la célula bacteriana. Su capacidad antimicrobiana depende de la estructura y tiempo de acción de cada carbapenémico. Estas condiciones hacen que su acción ante las diferentes bacterias sea diferente. Leavitt, et, al. (2009)

V. Resistencia antimicrobiana de las bacterias

Los antimicrobianos son sustancias naturales, sintéticas o semisintéticas, que inhiben a concentraciones bajas el crecimiento de bacterias, hongos o virus. Su utilización a lo largo de los años ha reducido la mortalidad debida a las enfermedades infecciosas, pero no la prevalencia de las mismas, ya que tanto su uso como su abuso han hecho que los microorganismos hayan evolucionado desarrollando mecanismos de

resistencia que impiden la actuación de estos fármacos, y que en consecuencia conducen a fallos terapéuticos.

Los mecanismos de resistencia pueden ser específicos de un solo antimicrobiano o afectar a más de un fármaco, bien de la misma familia o a varios antimicrobianos estructuralmente no relacionados entre sí. La resistencia bacteriana puede ser intrínseca o adquirida. Tomasz, (1980).

A. Resistencia intrínseca

Se habla de resistencia intrínseca cuando la concentración mínima inhibitoria de un antibiótico frente a esa especie bacteriana es superior a la que inhibe normalmente a otras bacterias de características similares. Esto puede deberse a las características del antimicrobiano o de la bacteria que impiden el acceso normal del fármaco al lugar específico de acción, a modificaciones naturales de la diana de acción o cuando toda una población bacteriana produce de modo natural un mecanismo de resistencia. La resistencia intrínseca es por tanto especie o género específica y delinea el espectro de actividad del antibiótico.

B. Resistencia adquirida

La resistencia adquirida implica el desarrollo o adquisición de un mecanismo de resistencia en un microorganismo que carece de él, y por tanto, solamente estará

presente en ciertas cepas o ciertas especies de un género. La resistencia adquirida puede producirse por la mutación de genes cromosómicos ya existentes, por la adquisición de material genético ajeno (plásmidos o transposones) o por la mutación del material genético adquirido.

Mecanismos de resistencias a los antimicrobianos Betalactámicos

1. Mecanismos de Resistencia a los Antibióticos β -lactámicos

Modificación enzimática del antibiótico: Las bacterias producen enzimas capaces de crear cambios en la estructura del antibiótico, haciendo que este pierda su funcionalidad. Las betalactamasas son proteínas que hidrolizan el anillo β -lactámico de los antibióticos. De igual forma las enzimas modificadoras de los aminoglucósidos son capaces de modificar estos antibióticos, mediante reacciones de acetilación, adenilación y fosforilación.

Bombas de expulsión: Operan tomando el antibiótico del espacio periplásmico y expulsándolo al exterior, con lo cual evitan que llegue a su sitio de acción, este mecanismo es frecuentemente utilizado por las bacterias Gram negativas.

Alteraciones del sitio blanco: Las bacterias pueden alterar el sitio donde el antibiótico se une a la bacteria, para interrumpir una función vital de esta, Este mecanismo es,

principalmente, utilizado por las bacterias Gram- positivas, las cuales generan cambios estructurales en los sitios de acción de los antibióticos β -lactámicos a nivel de las proteínas unidoras de penicilinas (PBP). Tafur, J.D. et. al (2008).

A. Cambios en la permeabilidad de la membrana externa (impermeabilidad): Las bacterias pueden generar cambios en la bicapa lipídica, principalmente por cambios en las porinas, que son proteínas que forman canales llenos de agua embebidos en la membrana externa que regulan la entrada de algunos elementos, entre ellos, los antibióticos. Lo anterior puede llevar a que la membrana externa no permita el paso de estos agentes al espacio periplasmático. Apaza P.R. et.al.(2008).

B. La adquisición de estos mecanismos origina que la resistencia con frecuencia sea cruzada, pero hay excepciones donde una bacteria puede ser sensible a un carbapenémico y resistente a otro, de ello se deriva la necesidad de incluir en el antibiograma a todos los carbapenémicos que se requieran.

2. Resistencia natural de *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae posee como resistencia natural una enzima llamada SHV-1 la cual hidroliza a las aminopenicilinas y carboxipenicilinas.

3. Resistencia frente a carbapenemes

Los carbapenemes abarcan desde 1995 hasta 1998. Imipenem y Meropenem reportan resistencia máxima del 2% $p < 0,0001$, por lo que

son considerados antibióticos de primera línea para el tratamiento de las infecciones graves por *K. pneumoniae*. Otras referencias reportan desde 1989 hasta 1994 el 100% de sensibilidad para Imipenem. (Leavitt, et, al. (2009).

VI. Tratamiento de *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa

El tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos productores de KPC es muy difícil y pocos antimicrobianos son efectivos. A menudo, estos organismos son sensibles a tigeciclina y colistina. Estos antimicrobianos tienen efectos secundarios significativos, son potencialmente inferiores a las terapias convencionales y pueden ser muy costosas.

➤ Reacciones adversas de colistina.

La principal toxicidad descrita en el tratamiento intravenoso es la nefrotoxicidad (asociado a un cambio en la permeabilidad de membrana) y neurotoxicidad (daño a los nervios), pero esto puede ser dado por las dosis altas que se suministran, las cuales son bastante más altas que las sugeridas por el fabricante y no se ajustan a daño renal previo. Efectos Neuro- y Nefrotóxicos parecen ser pasajeros y pasan con la cesación de la terapia o la disminución de la dosis. Falagas, et, al. (2008).

Una dosis de 160 mg de colistimetato IV cada 8 horas, hay escasa nefrotoxicidad. Realmente, la colistina aparentemente tiene menor toxicidad que

los aminoglicósidos que la reemplazan, y puede extenderse por periodos superiores a 6 meses sin efectos patológicos.

La principal toxicidad descrita en forma de aerosol es el broncoespasmo la cual puede ceder con administración de beta2-agonistas como el salbutamol o siguiendo un protocolo de desensibilización.

➤ **Reacciones adversas de tigeciclina.**

Los efectos secundarios más comunes son diarrea, náuseas y vómitos. Las náuseas y vómitos son de leves a moderados, ocurren durante los dos primeros días. Otros efectos secundarios son dolor en zona de punción, hinchazón e irritación, variaciones en la frecuencia cardíaca. Comparte con las tetraciclinas la presencia de fotosensibilidad. Se debe evitar durante el embarazo y la infancia, debido a sus efectos sobre dientes y huesos. Con otros antibióticos, comparte la mayor susceptibilidad al desarrollo de sobrecrecimiento bacteriano y desplazamiento de la flora bacteriana habitual. Rose, et, al. (2008).

VII. Procedimientos para la identificación de *Klebsiella pneumoniae*

La determinación del género y especie se realiza a partir de TSA mediante el uso de pruebas bioquímicas convencionales. Con un asa recta se toma una UFC y se inocula en TSI, LIA, se incuba durante 16-18 horas. Se realiza la lectura de ambas pruebas bioquímicas. De acuerdo a los resultados se complementa la bioquímica, según

flujogramas, del Manual de Procedimientos de Bacteriología Medica elaborado por el CNDR (López *et al.*, 2004). Ver anexo figura 2.

1. Susceptibilidad antimicrobiana

La prueba de susceptibilidad a los antimicrobianos se realiza mediante el uso de la prueba de difusión por disco utilizando los criterios para su interpretación Sensible (S) Intermedio (I) Resistente (R). López *et al.* (2004) Jean B. Patel, et al (2015). (Ver anexos)

La determinación de los perfiles de resistencia se realiza en base a los resultados de las pruebas de susceptibilidad.

2. Procedimiento

a) Preparación del inóculo

- A partir de una cepa inoculada en TSA de 18-24 horas, se toma una UFC con un asa recta y se realiza una suspensión del microorganismo en solución salina al 0.85%.
- Se ajusta la turbidez del inóculo a la del estándar 0.5 McFarland con el turbidímetro.

b) Inoculación en agar Müller Hinton y colocación de discos de antimicrobianos.

- Se introduce un hisopo estéril en la suspensión y se escurre el exceso contra las paredes del tubo
- Se estrictan tres placas de agar Müller Hinton en tres direcciones (vertical, horizontal y transversal), de tal forma que quede bien cubierta la superficie.
- Se deja secar la placa 5 minutos y luego se colocan los discos utilizando una pinza con dientes.

c. Condiciones de incubación

Las placas se incuban a 35°C durante 16-18 horas, en forma invertida dentro en los 15 minutos posteriores a la aplicación de los discos.

d. Medición del Halo

Los halos de inhibición se miden con caliper utilizando luz reflejada.

3. Los antimicrobianos utilizados para la prueba de susceptibilidad son los siguientes:

AMP: Ampicilina (10µg), **CEF:** Cefalotina (30µg), **CAZ:** Ceftazidima (30µg), **CRO:** Ceftriaxona (30µg), **FEP:** Cefepima (30µg), **FOX:** Cefoxitina (30µg), **TZP:** Piperacilina tazobactan (100/10µg), **IPM:** Imipenem (10µg), **MEM:** Meropenem (10µg), **ERT:**

Ertapenem (10µg), **AMK:** Amikacina (30µg), **GEN:** Gentamicina (10µg), **NAL:** Acido Nalidíxico (30µg), **CIP:** Ciprofloxacina (5µg), **COL:** Colistina (10µg), **SXT:** Trimetoprim-sulfametaxazol (1.25/23.75µg), **CHL:** Cloranfenicol (30µg).

4. Interpretación de la prueba

Los halos de inhibición se interpretan de acuerdo a tres categorías sensible, intermedio y resistente según CLSI 2015.

En el control de calidad de la prueba de difusión por disco se incluye dos cepas: *Pseudomonas aeruginosa* ATTC 27853 y *Escherichia coli* ATCC 252922.

5. Test de sinergismo con ácido borónico y carbapenemes para la detección fenotípica de carbapenemasas tipo KPC.

a) Preparación de la suspensión

- A partir de una cepa inoculada en TSA de 18-24 horas, se toma una UFC con un asa recta y se realiza una suspensión del microorganismo en solución salina al 0.85%.
- Se ajusta la turbidez del inóculo a la escala 0.5 McFarland.

b) Inoculación del Müller Hinton

- Se introduce un hisopo estéril en la suspensión y se escurre el exceso contra las paredes del tubo
- Se estría un agar Müller Hinton en tres direcciones, de tal forma que quede bien cubierta la superficie.
- Se deja secar la placa 5 minutos.
- Se coloca en fila los discos de imipenem (10µg), meropenem (10µg) y Acido Borónico (300µg), colocando este último en el centro a una distancia de 15-20-mm de centro a centro de los discos.

c) Interpretación de la prueba

La deformación del halo producido entre los carbapenemes y el ácido borónico, indica que hay sinergismo, este fenómeno es conocido como “efecto huevo”. Whonet, et, al. (2010)
(Ver anexos)

Para el control de calidad de esta prueba se utiliza *Klebsiella pneumoniae* OPS 161 como control positivo y *Escherichia coli* ATCC 25922 como control negativo.

Test de Hodge como prueba complementaria para la identificación de carbapenemasas.

- Se prepara una suspensión del marcador(cepa de referencia *E. coli* ATCC 25922 al 0.5 McFarland con la en solución salina al 0.85%, se introduce un hisopo estéril en la suspensión y se escurre el exceso contra las paredes del tubo, se inocula en la superficie del agar Müller-Hinton en tres direcciones, se deja secar la placa por 5 minutos, seguidamente se coloca un disco de ERT (10ug) en el centro de la placa, luego se toma una colonia de un cultivo de 18 a 24 horas de los aislamientos a evaluar y se estría desde el borde del disco hacia la periferia, incubando a 35°C en aerobiosis durante 16-18 horas. Para esta prueba se incluye un control positivo y un control negativo.

Un test de Hodge positivo se evidencia por el crecimiento de la cepa de *E. coli* en el punto de intercepción entre el halo de inhibición generado por la difusión del antibiótico y la estría de la cepa problema, formando una hendidura en la parte proximal del disco y un tets negativo no presenta crecimiento en el punto de intercepción. (Cárdenas, 2014)

VIII. Conclusiones

Las cepas de enterobacterias productoras de carbapenemasas del tipo KPC se han diseminado por todo el mundo, encontrándose actualmente cepas con este tipo de resistencia en nuestro país, siendo *Klebsiella pneumoniae* el microorganismo que más afecta a los pacientes en el medio hospitalario, presentando gran capacidad de diseminación, debido a su codificación en plásmidos.

Este mecanismo de resistencia puede ser de difícil identificación y la resolución de las infecciones ocasionadas por estos microorganismos productores de carbapenemasas puede estar comprometida dado el escaso arsenal terapéutico con el que contamos.

Por otra parte tienen claros factores de riesgo vinculados a los cuidados de la salud en áreas cerradas y con procedimientos invasivos así como al uso de antibioticoterapia previa.

Constituyen un desafío diagnóstico y terapéutico dado las escasas opciones que tenemos.

Es un problema mayor en el ámbito de los cuidados de la salud no sólo intrahospitalario sino a nivel comunitario y global, sin dudas relacionado con la necesidad imperiosa de racionalización del uso de los antimicrobianos así como otras medidas de control de infecciones.

IX. Bibliografía

1. Bush, K., & Fisher, j. (2011). Epidemiological Expansion Estructural Studies, and Clinical Challenges of New B-Lactamasas from Gram-Negatives Bacterias. *Revista Microbiol* 65, 455-478.
2. Ørskov, I., & Ørskov, F. (1984). Serotyping of Klebsiella. *Methods Microbiol.* 14:, 143-164.
3. *Normas Clinical and Laboratory Stándards Institute* . (2015).
4. Álvarez, D., S, M., J. M., T., V. J. , B., & S, A. (2000). Capsular polysaccharide is a major component resistance factor in lipopolysaccharide O side chain-deficiente Klebsiella pneumoniae clinical isolates. *Infect. Immun.* 68:, 953-955.
5. Bush, K. F. (2011). Epidemiological Expansion Estructural Studies, and Clinical Challenges of New B-lactamasas form gran negative bacterias. *Revista Microbiologica* 65, 455-478.
6. Busk, K., G. A, J., & A.A, M. (1995). A fuctional classification scheme for beta-lactamases and it's correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39:, 1211-1233.
7. Cortés, G., B, d., V J, B., & S, A. (2002:70). Role of the htrA gene in Klebsiella pneumonia virulence. *Infect. Inmun.*, 4772-4776.
8. Escalante, E. (2012). . Metalo- β -lactamasas: ¿el fin de los β -lactámicos? . *Revista Peruana de Epidemiologia. 1:* , 45-46.

9. Can We Use Imipenem and Meropenem Vitek 2 MICs for Detection of Suspected KPC and Other-Carbapenemase Producers among Species of Enterobacteriaceae. 2011; 49(2): 697–701. *J Clin Microbiol.*, 697-701.
10. Falagas, M. E., Grammatikos, A. P., & Michalopoulos, A. (2008). Potential of old-generation antibiotics to address current need for new antibiotics. *Expert Rev Anti Infect Ther.*, 593-600.
11. Friedländer, C. (1883;1). Mikrokroken der pneumonie. . *Fortschr Med.* , 715-733.
12. Jawetz, M., & Adelberg. (2012). *Microbiologia medica* . Pensilvania: Fraga.
13. Jean B. Patel, P. e. (2015). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement*.
14. Klebs, E. (1960:4). Beiträge zur Kenntniss der pathogen Schystomyceten, VII. Die Mondanien. . *Arch Exptt Pathol Pharmacol.*, 409-488.
15. Langstraat, J., M, B., & S, C. (2001). Type 3 fimbrial shaft (MrkA) of *Klebsiella pneumoniae*, but not the fimbrial adhesin (MrkD), facilitates biofilm formation. *Infect. Immun.* 69:, 5805-5812.
16. Leavitt, A., Chmelnnitsky, I., Colodner, R., Ofek, I., Carmeli, Y., & Navon-Vanezia, S. (2009). Ertapenem Resistance among Extended-Spectrum-B-Lactamase Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates_J. *Clin. Microbiol.* 47. (4), 969-974.
17. López S, Á. J. (2004). *Manual de procedimiento de bacteriología medica*. . Managua, Nicaragua: LITONIC.

18. Pasteran, F., Lucero, C., Soloaga, R., Rapoport, M., & Corso, A. (2011). Fernando Pasteran, Celeste Lucero, Rolando Soloaga, MCan We Use Imipenem and Meropenem Vitek 2 MICs for Detection of Suspected KPC and Other-Carbapenemase Producers among Species of Enterobacteriaceae. Producers among Species of Enterobacteriaceae. 697-701.
19. Podoschun, R., Sievers, D., Fischer, A., & Ullmann, U. (1993). Serotypes, hemagglutinins, siderophore synthesis, and serum resistance of Klebsiella isolates causing human urinary tract infections. *J Infect Dis.* 168,, 1415-1421.
20. Podschun , R., & Ullmann , U. (1998:11). Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. . *Clin Microbiol Rev.*, 589-603.
21. Rose, W., & Rybak, M. (2008). *Tigecycline firts of new class of antimicrobial agents.*
22. Sabin, R. (2001). Tipos de antibioticos . *monografias .com*, 8.
23. Sanchez , I., & Saldaña, E. (2004). Antibioticos Sistemicos en Dermatologia. Betalactamicos-Carbapenems-Aminoglicosidos-Macrolidos. *Educacion Medica Continua.*, 9-10.
24. Sebghati, T., T, K., Korhonen, D., B, H., & S, C. (1998). Characterization of the type 3 fimbrial adhesins of Klebsiella strains. *Infect. Immun.* 66:, 2887-2894.
25. Thomas, W. (1990). *Enterobacterias* .

- 26.** Tomasz, A. (1980). On the mechanism of the irreversible antimicrobial effects of B₂-lactams. *Philos Trans R Soc Lond (Biol)* 289:, 303-308.
- 27.** Whonet, M. G. (2010 . 4:). Estado actual de la Resistencia a los antimicrobianos en microorganismos del grupo KES en Argentina. *Rev. Argentina.*
- 28.** Williams, P., & J. M. , T. (1990). The Patogenicity of klebsiella pneumoniae. *Rev. Med. Microbiol. 1:*, 196-204.

X. ANEXOS

Figura # 1

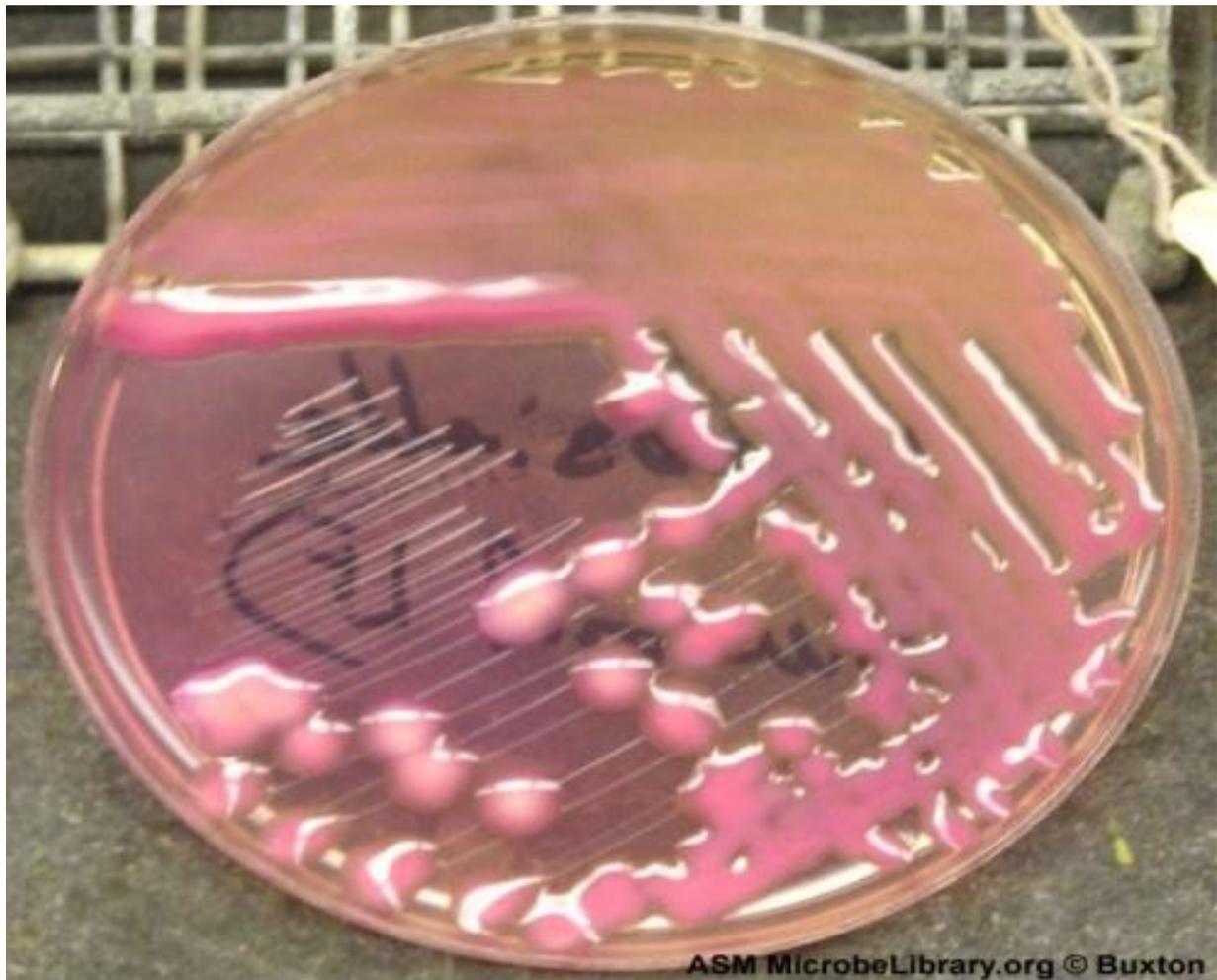


Figura # 2



Figura 2. Bioquímica de *Klebsiella pneumoniae*: TSI, LIA, MIO, ODC, UREA, CITRATO, MALONATO, VP, DULCITOL, SALICINA, SACAROSA.

Figura # 3



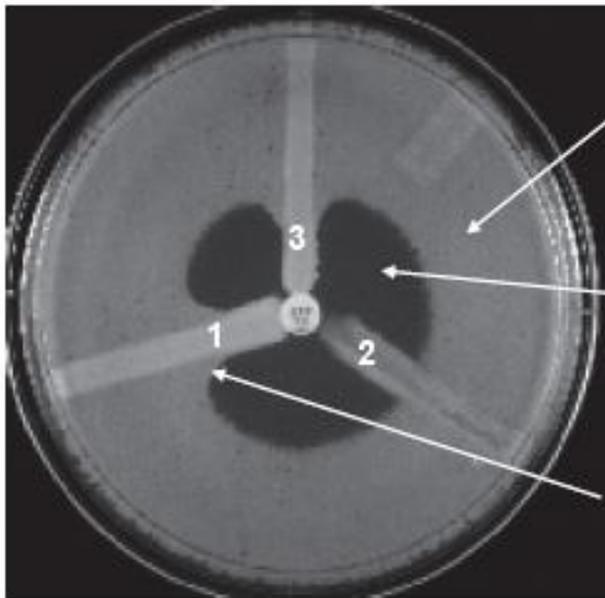
Figura 3. Cepa de *Klebsiella pneumoniae*, con resistencia a los antimicrobianos Betalactámicos (Imipenem ≤ 22 mm), sospechosa de carbapenemasa de tipo serina.

Figura # 4



Figura 4. Cepa de *Klebsiella pneumoniae*, con sinergia positiva entre carbapenemes y ácido borónico. Fenotipo de carbapenemasa tipo KPC.

Figura # 5



E. coli ATCC® 25922

Inhibition of *E. coli* ATCC® 25922
by ertapenem

Enhanced growth of *E. coli* ATCC®
25922. Carbapenemase produced by *K.*
pneumoniae ATCC® BAA-1705
inactivated ertapenem that diffused into
the media. Thus, there is no longer
sufficient ertapenem here to inhibit *E.*
coli ATCC® 25922 and an indentation of
the zone is noted.

Figure 1. The MHT Performed on a Small MHA Plate.

(1) *K. pneumoniae* ATCC® BAA-1705, positive result;
(2) *K. pneumoniae* ATCC® BAA-1706, negative result;
and (3) a clinical isolate, positive result.

Figura # 6

Evolución de la resistencia de *Klebsiella pneumoniae* frente a los carbapenemes.

Año	Número de cepas	Porcentaje de resistencia	
		Imipenem	Meropenem
1995	435	< 0,1	NR
1996	467	1,0	0,0
1997	885	1,0	2,0
1998	1090	< 1	< 1
Coefficientes de auto-correlación		0,9879	0,9965
p		< 0,0001	< 0,0001

Figura # 7

Mecanismos de resistencias de bacterias Gram Negativas.

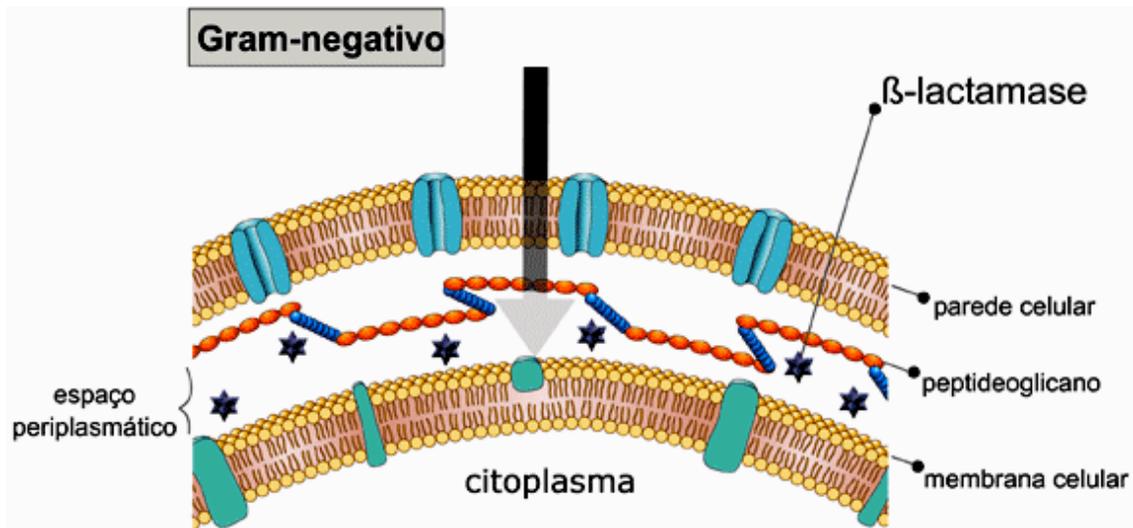
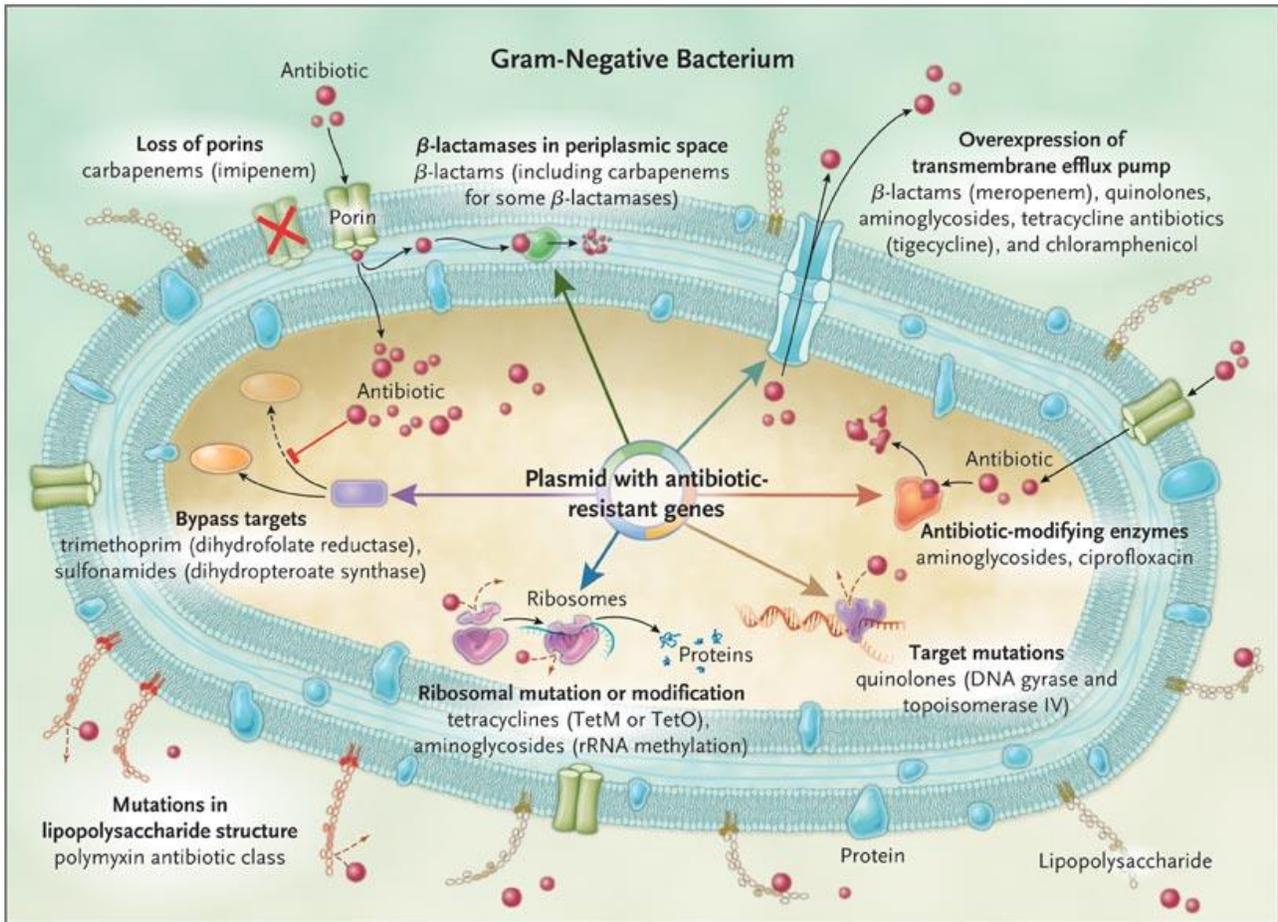


Figura # 8





Cepas sospechosas de producir carbapenemasa. Confirmar con:

	S a C3G/C4G	R a C3G/C4G		
APB	+	+	-	+
EDTA	-	-	+	-
CLOXA	-	-	-	+
	↓	↓	↓	↓
	Sme (Sma) IMI, NMCA (Ent)	KPC	MBL	AmpC
	↓	↓	↓	↓
	Enviar a CNR para confirmacion molecular			BLEE? - ↓ OXA + ↓ CTX-M**

* Para Salmonella utilizar IMP <=24 mm y para la tribu Proteae utilizar IMP <=22 + MERO <=27 mm. ** Deberò presentar perfil de BLEE compatible con cefotaximasa

Enterobacterias carbapenemasas



XI. Glosario

Klebsiella pneumoniae: Enterobacteria habitante del sistema digestivo.

KPC: Enzimas inactivadoras de carbapenemes,

Betalactámicos: Antimicrobianos que poseen un anillo betalactámico en común.

Enterobacterias: Familia de bacilos gram negativos, que contienen más de 30 géneros y más de 100 especies que pueden tener morfología de bacilos o cocos.

BLEE: Betalactamasas de Espectro Extendido, son enzimas que hidrolizan o inactivan a las cefalosporinas y monobactames.

Carbapenemasa: Enzimas pertenecientes a la familia Betalactamasa que inactivan los carbapenemes, ocasionando una resistencia a todo este grupo de antimicrobianos.

Gen: Es un segmento corto de ADN, que informa a un microorganismo cuando producir una proteína específica.

Plásmidos: Son moléculas de ADN extracromosómico, circular o lineal que pueden replicarse de forma independiente en una bacteria.

MBL: Enzimas con iones de zinc en su sitio activo, caracterizadas por hidrolizar carbapenemes e inhibidores de β -lactámicos como ácido clavulánico y tazobactam pero susceptibles a la inhibición por agentes quelantes como EDTA.

AMP: Ampicilina

CEF: Cefalotina

IPM: Imipenem

MEM: Meropenem

ERT: Ertapenem

DOR: Doripenem

COL: Colistina