



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

ACTA

Los abajo firmantes, Profesores: Prof. FERNANDO LINARES Prof. IXORA REQUENA y Prof. IVAN AMAYA, Reunidos en: Salon de Reunion de Tecnologias Educativas, a la hora: 2:30pm, Constituidos en Jurado para la evaluación del Trabajo de Grado, Titulado:

MECANISMOS DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS EN ENTEROBACTERIALES AISLADOS DE UROCULTIVOS DE UN LABORATORIO PRIVADO. CIUDAD BOLÍVAR, VENEZUELA. 2020-2022

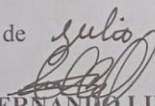
Del Bachiller **Martínez Ortega, Sofía de Jesús** C.I.: 26073988, como requisito parcial para optar al Título de **Licenciatura en Bioanálisis** en la Universidad de Oriente, acordamos declarar al trabajo:

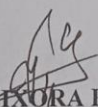
VEREDICTO

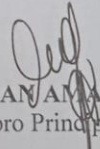
REPROBADO	APROBADO	APROBADO MENCIÓN HONORIFICA	APROBADO MENCIÓN PUBLICACIÓN	<input checked="" type="checkbox"/>
-----------	----------	-----------------------------	------------------------------	-------------------------------------


En fe de lo cual, firmamos la presente Acta.

En Ciudad Bolívar, a los 16 días del mes de Julio de 2024


 Prof. FERNANDO LINARES
 Miembro Tutor


 Prof. IXORA REQUENA
 Miembro Principal


 Prof. IVAN AMAYA
 Miembro Principal


 Prof. IVÁN AMAYA RODRIGUEZ
 Coordinador comisión Trabajos de Grado



ORIGINAL DACE



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

ACTA

Los abajo firmantes, Profesores; Prof. FERNANDO LINARES Prof. IXORA REQUENA y Prof. IVAN AMAYA, Reunidos en: Sala de Reunión Tecnología Educativa

a la hora: 2:30pm

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

MECANISMOS DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS EN ENTEROBACTERIALES AISLADOS DE UROCULTIVOS DE UN LABORATORIO PRIVADO. CIUDAD BOLÍVAR, VENEZUELA. 2020-2022

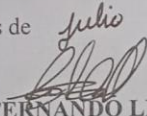
Del Bachiller López Rojas, Oriana Carolina C.I.: 27728619, como requisito parcial para optar al Título de **Licenciatura en Bioanálisis** en la Universidad de Oriente, acordamos declarar al trabajo:

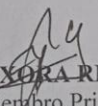
VEREDICTO

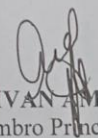
REPROBADO	APROBADO	APROBADO MENCIÓN HONORIFICA	APROBADO MENCIÓN PUBLICACIÓN	<input checked="" type="checkbox"/>
-----------	----------	-----------------------------	------------------------------	-------------------------------------

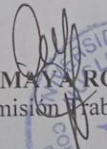
En fe de lo cual, firmamos la presente Acta.

En Ciudad Bolívar, a los 16 días del mes de Julio de 2024


 Prof. FERNANDO LINARES
 Miembro Tutor


 Prof. IXORA REQUENA
 Miembro Principal


 Prof. IVAN AMAYA
 Miembro Principal


 Prof. IVÁN AMAYA RODRIGUEZ
 Coordinador comisión Trabajos de Grado

ORIGINAL DACE



DEL PUEBLO VENIMOS / HACIA EL PUEBLO VAMOS

Avenida José Méndez c/c Columbo Silva- Sector Barrio Ajuro- Edificio de Escuela Ciencias de la Salud- Planta Baja- Ciudad Bolivar- Edo. Bolivar-Venezuela.
 EMAIL: trabajodegradoudosaludbolivar@gmail.com



UNIVERSIDAD DE ORIENTE

NÚCLEO BOLÍVAR

ESCUELA CIENCIAS DE LA SALUD

“Dr. Francisco Battistini Casalta”

DEPARTAMENTO DE PARASITOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA

**MECANISMOS DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS EN
ENTEROBACTERALES AISLADOS DE UROCULTIVOS DE UN
LABORATORIO PRIVADO. CIUDAD BOLÍVAR, VENEZUELA. 2020-2022**

Tutor:

Lcdo. Linares, Fernando

Trabajo de grado presentado por:

Br. Martínez Ortega, Sofía de Jesús

CI: 26.073.988

Br. López Rojas, Oriana Carolina

CI: 27.728.619

**Como requisito parcial para optar al
título de Licenciado en Bioanálisis**

Ciudad Bolívar, julio de 2024.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	vi
DEDICATORIA	vii
DEDICATORIA	ix
RESUMEN.....	xi
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	12
Objetivo General	12
Objetivos Específicos.....	12
METODOLOGÍA	13
Tipo de estudio.....	13
Población.....	13
Muestra.....	13
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión.....	14
Procedimientos	14
Técnica de recolección de datos y análisis de resultados.....	15
Análisis e interpretación de los datos.....	15
RESULTADOS.....	17
TABLA 1	19
TABLA 2	20

TABLA 3	21
TABLA 4	22
TABLA 5	23
TABLA 6	24
TABLA 7	25
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIÓN	29
RECOMENDACIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
APÉNDICE A	43
APÉNDICE B	45

AGRADECIMIENTOS

Nuestros padres que, con su apoyo incondicional y paciencia, han esperado este momento.

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

A todo el personal del Laboratorio 42, por prestarnos todo su apoyo y datos para poder realizar esta investigación.

Todos aquellos compañeros estudiantes y profesionales, que, con su sabiduría y dedicación, han guiado a los estudiantes a través de desafíos intelectuales y personales, que inspiran y motivan a otros a perseguir sus sueños.

Y finalmente a nuestra alma mater, que, a pesar de las dificultades y desafíos, proporciona el entorno para crecer, aprender y prosperar como estudiantes y futuros profesionales.

Sofía Martínez y Oriana López

DEDICATORIA

Dios, por su constante presencia y guía en todo el proceso. Por ser fuerza, inspiración y luz en los momentos de duda y dificultad. Gracias por haberme dado la sabiduría, la paciencia y la determinación para llevar a cabo la culminación de este proceso académico.

Mis padres Giovanny Martínez y Sofía Ortega; gracias por su apoyo constante y su sacrificio incansable. Gracias por haberme enseñado el valor del esfuerzo, la perseverancia y la dedicación, y por haberme brindado siempre su confianza y su aliento en cada paso de este camino académico.

Mis hermanos, Sofijanny y Giovanny por brindarme también su apoyo constante, por estar siempre en las buenas y en las malas.

Aquellos amigos que formaron parte de este proceso, gracias por esos momentos gratos, por ser guías y compartir conocimientos, especialmente Andrea, Oriana, Alfrenllys, Robert, gracias por estar siempre presentes, por brindarme su tiempo y su apoyo en los momentos buenos y malos, por ayudarme a superar los momentos de duda y de ansiedad, por su cariño, por su amistad sincera que ha sido un pilar fundamental durante este proceso, por los momentos llenos de locuras, por las risas, por los abrazos y las palabras de aliento. Los quiero mucho.

Y por último y no menos importante, gracias a mi tutor Lcdo. Fernando Linares y a todos los profesores que fueron fuente de conocimiento, por su tiempo y

dedicación, y a todos aquellos laboratorios que me abrieron sus puertas para llenarme del mejor conocimiento. Muchísimas gracias.

Sofía de Jesús Martínez Ortega

DEDICATORIA

En este trabajo de grado quiero agradecer a todas las personas que de alguna manera contribuyeron a la realización de esta tesis, ya sea con su tiempo, conocimientos o apoyo logístico. Su colaboración fue fundamental para alcanzar este logro académico.

A mis padres; por su inquebrantable apoyo, confianza, comprensión y motivación durante esta etapa tan importante de mi vida académica, sin ustedes no lo hubiese podido lograr.

A mi familia; la familia no se escoge, pero los amigos si, aquí quiero agradecer a algunas personas a Dariana y Tatiana que han sido super incondicionales conmigo en todos estos años, simplemente gracias por todo, en este pequeño paso también van ustedes.

A Vanesa y Edinmar; durante todos estos años viviendo juntas, ustedes se convirtieron en más que en una familia para mí, gracias por todas las risas, noches de estrés, llantos y peleas me quedo sin palabras para agradecerles todo a ustedes sin dudas formamos un hogar.

A mis amigos; a todos aquellos que estuvieron desde el inicio, pero por ciertos motivos desertaron un pedacito de ustedes se quedó conmigo (2017-2040).

Aquellos amigos que no iniciaron conmigo, pero se convirtieron en una pieza fundamental en el camino de la carrera, gracias por las risas, estrés, cariño, compartir

conocimientos antes de cada parcial, muy pocas lagrimas porque primero nos reíamos, va especialmente a Sofia, Andrea y Alfrenllys.

También aquellos amigos que son sumamente especiales, con los años han crecido conmigo, por su apoyo, por brindarme su amistad incondicional, y comprensión en todo momento, gracias por todo y que a pesar de que ya tengan caminos diferentes aún siguen estando presentes en mi vida, especialmente a Joseangie, Joseannys, Jale, Mariale, Angelis, Iverson y Yaiker.

Y, por último, pero no menos importante a mi tutor; por su orientación, paciencia y apoyo constante a lo largo de este proceso de investigación, no importa cuántas correcciones nos llevó el aprobado de este trabajo, lo importante es que se logró, agradezco también por brindarme su amistad.

Oriana Carolina López Rojas

**MECANISMOS DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS EN
ENTEROBACTERALES AISLADOS DE UROCULTIVOS DE UN
LABORATORIO PRIVADO. CIUDAD BOLÍVAR, VENEZUELA. 2020-2022**

Martínez Ortega, Sofía de Jesús y López Rojas, Oriana Carolina

Departamento de Parasitología y Microbiología. Escuela de Ciencias de la Salud.

Universidad de Oriente – Núcleo Bolívar

RESUMEN

La resistencia a los antibióticos representa unas de las mayores amenazas en la salud a nivel mundial. Los betalactámicos son los antibióticos mayormente empleados en la práctica clínica, lo cual ha favorecido a la aparición de microorganismos resistentes mediante mecanismos capaces de neutralizar su acción. El objetivo de este estudio fue señalar los mecanismos de resistencia a betalactámicos en *Enterobacteriales* aislados en urocultivos de un laboratorio privado en Ciudad Bolívar, Venezuela, durante el período 2020-2022. Se realizó una investigación de tipo descriptiva y transversal. La población fue representada por todos los pacientes que asistieron al Laboratorio Clínico Bitbioanalista y además solicitaron la realización de un estudio microbiológico urinario (Urocultivo). La recolección de datos fue elaborada mediante un diseño documental. El 65,2% de los urocultivos solicitados presentaron crecimiento microbiano, de los cuales el 92,61% fue representado por el grupo *Enterobacteriales*, siendo *Escherichia coli* la enterobacteria más frecuente (43,80%). El grupo de bacilos Gram negativos no fermentadores (BGNNF) aislados presentó algún mecanismo de resistencia a los betalactámicos en un 37,93% seguido del grupo *Enterobacteriales* con un 23,23%, donde la producción

de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) tuvo una frecuencia de 14,77% y *Proteus mirabilis* representa el 40% de las cepas productoras de BLEE.

Palabras claves: mecanismos de resistencia, betalactámicos, *Enterobacterales*, urocultivos, uropatógeno, BLEE.

INTRODUCCIÓN

Las bacterias que pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae* son muy diversas y se encuentran en diferentes hábitats naturales. Estas bacterias son responsables de la mayoría de las infecciones por Gram negativos en los seres humanos, causando desde enfermedades gastrointestinales hasta infecciones sistémicas graves (Navarro *et al.*, 2013).

Enterobacteriaceae es un grupo heterogéneo de gammaproteobacterias, que tienen forma de bastón y son no esporuladas; también pueden ser inmóviles o móviles mediante flagelos peritricos, son anaerobios facultativos, oxidasa negativa, catalasa positiva, reductores de nitrato a nitrito, fermentadores de glucosa que producen diversos productos finales y tienen requisitos nutricionales simples. En promedio miden de 2 a 4 μm de largo por 0,4 a 0,6 μm de ancho, con extremos redondeados y un tiempo de generación *in vitro* de entre 20 y 30 minutos (Yepes *et al.*, 2019).

Históricamente, la diferenciación de los miembros de esta familia se ha basado en características bioquímicas; con el uso de pruebas que contienen diversas fuentes de carbono y nitrógeno; y más recientemente, con el análisis de la secuencia del gen 16S RNAr. Sin embargo, en algunos casos, el bajo poder discriminatorio del análisis de secuencia de ARN 16S hace necesario el uso de técnicas de identificación adicionales, por lo que la taxonomía de las enterobacterias ha sufrido repetidos cambios en las últimas décadas (Yepes *et al.*, 2019).

El principal cambio en su clasificación taxonómica se produjo en 2016, cuando Adelouet *al.*, basándose en los análisis filogenéticos y en los análisis de las

características moleculares conservadas, propusieron que el orden *Enterobacteriales*, que tenía una única familia *Enterobacteriaceae*, cambiara su nombre a orden *Enterobacterales*, y se dividiera en siete familias: *Enterobacteriaceae*, *Erwiniaceae* fam. nov., *Pectobacteriaceae* fam. nov., *Yersiniaceae* fam. nov., *Hafniaceae* fam. nov., *Morganellaceae* fam. nov., y *Budviciaceae* fam. nov. El orden *Enterobacterales* contiene el género tipo *Enterobacter*, y su descripción es la misma que la de la familia *Enterobacteriaceae* (Morales *et al.*, 2022).

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

Las infecciones ocasionadas por Enterobacterias en los seres humanos se clasifican de forma general en enfermedades entéricas o infecciones extraintestinales, como las infecciones de vías urinarias, bacteriemia y meningitis. Los géneros que ocasionan enfermedades entéricas incluyen *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* y *E. coli* productora de diarrea, de la cual hay seis tipos con base en los mecanismos patógenos (toxígenos, invasores o ambos). La infección extraintestinal más común causada por dichos microorganismos se localiza en las vías urinarias. Predomina *E. coli*, pero los microorganismos urea-positivos, como las especies de *Proteus*, ocasionan cálculos vesicales y renales (Carroll *et al.*, 2016).

Aunque hay colonización por Enterobacterias, en el tubo digestivo, en la orofaringe, el aparato genitourinario y la piel, diferentes factores han contribuido al incremento de las infecciones por enterobacterias en hospitales tales como el uso cada vez mayor de técnicas diagnósticas y terapéuticas agresivas (catéteres intravenosos, endoscopias, intervenciones), el empleo de potentes inmunosupresores y las estancias hospitalarias prolongadas, entre otros (Jaramillo, 2021).

Todo uso de antibióticos causa presión selectiva sobre las bacterias por eliminación de bacterias susceptibles, lo que lleva a efectos deletéreos en nuestro microbioma al alterar la diversidad en su composición, privilegiar el predominio de bacterias resistentes al antibiótico usado y la posibilidad de transmisión de éstas entre personas y al ambiente. La indicación de antibióticos en pacientes ambulatorios se asoció a mayor riesgo de bacterias resistentes en el tracto respiratorio y en el tracto urinario hasta 12 meses después de su uso (Costelloe *et al.*, 2010).

Las infecciones de las vías urinarias (ITU) se encuentran entre las infecciones bacterianas más comunes en todo el mundo y su tratamiento constituye un reto cada vez mayor, a medida que aumentan las tasas de resistencia a los antibióticos estándar (Yabar *et al.*, 2018).

La ITU es una condición que se produce cuando hay microorganismos patógenos en la orina o alteraciones en los análisis de orina, como leucocitos, nitritos o bacterias; además de síntomas relacionados con el sistema urinario (dolor al orinar, necesidad de orinar frecuentemente, orinas con mal aspecto). Las ITU se pueden clasificar según el lugar donde se localizan, las anomalías estructurales y/o funcionales que puedan existir y las situaciones clínicas especiales que influyen en el diagnóstico y el tratamiento; a veces son infecciones simples que se pueden tratar en

casa, pero otras veces pueden complicarse y causar problemas graves que necesitan atención hospitalaria (Perozo *et al.*, 2017).

El tratamiento de estas infecciones está basado fundamentalmente en la terapia con fármacos antimicrobianos. Existen diversos grupos de antimicrobianos con actividad frente a enterobacterias. El tratamiento de la ITU varía según las características clínicas de la misma, sumado a los factores de riesgo asociados. En este contexto, se destaca que en la práctica diaria de los hospitales comunitarios habitualmente se opta por el uso de antibióticos previo al resultado de un urocultivo y antibiograma, específicamente antibióticos con alta eficacia sobre agentes microbiológicos con alta incidencia, buena distribución corporal, alta concentración en las vías urinarias y con toxicidad baja (Morales *et al.*, 2021).

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

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno que ocurre cuando las bacterias modifican su material genético para hacerse menos susceptibles a los

fármacos que las combaten. Esto puede suceder de dos formas: por mutaciones espontáneas o por adquisición de genes de otras bacterias (Sánchez *et al.*, 2017).

La recombinación genética es un mecanismo que permite a las bacterias incorporar ADN externo en su genoma, lo que puede conferirles genes de resistencia a antibióticos. El ADN externo puede provenir de diferentes fuentes, como plásmidos, secuencias de inserción, integrones, transposones o bacteriófagos. Se conocen tres formas en las que las bacterias pueden recibir y recombinar ADN externo y así convertirse en resistentes: transformación, transducción y conjugación (Sánchez *et al.*, 2017).

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

Los antibióticos β -lactámicos constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más empleada en la práctica clínica. No solo poseen una gran eficacia terapéutica, sino que además no son tóxicos para el hombre debido a que actúan bloqueando las enzimas biosintéticas del peptidoglucano, las cuales las encontramos solo en las células bacterianas (Bueno Sancho, 2020). Sin embargo, el uso indiscriminado de estos antimicrobianos ha favorecido la aparición y diseminación de microorganismos resistentes, que pueden producir enzimas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico y neutralizar su acción (Suárez, 2015).

Las betalactamasas son enzimas bacterianas capaces de hidrolizar los antibióticos betalactámicos, inhibiendo su mecanismo de acción y haciéndolos inefectivos (Rada *et al.*, 2019). Se han propuesto varios modelos de clasificación para las betalactamasas de acuerdo con su espectro de hidrólisis, susceptibilidad a inhibidores, ubicación en genes (plásmido o cromosoma), y secuencia de genes o de proteínas (Coyle, 2005).

La clasificación de Ambler se basa en la estructura molecular de la betalactamasa y su secuencia de aminoácidos. Esta clasificación que, en forma inicial, fue introducida por Ambler en 1980, reconoce cuatro tipos moleculares designados A hasta D. Los tipos A, C y D incluyen grupos de enzimas relacionados por su evolución que poseen serina en su zona activa. Las betalactamasas de tipo B tienen una o dos moléculas de zinc en su zona activa y son inhibidas por EDTA (Coyle, 2005).

En el año 1995 surgió otra clasificación realizada por Bush-Jacoby-Madeiras siendo actualizada en el 2010 por Bush y Jacoby. Considerando aspectos como los pesos moleculares, puntos isoelectrónicos, perfiles de sustrato espectro de hidrólisis; espectro de inhibición hacia clavulánico, cloxacilina, sulbactam, aztreonam, ceftazidima (Bush y Jacoby, 2010). Las cuatro clases postuladas en la actualización son: clase A: Enzimas serina con actividad preferentemente penicilinasas, clase B: Metaloenzimas con actividad preferentemente cefalosporinasas, clase C: Cefalosporinasas cromosómicas de bacterias Gram negativo, clase D: Enzimas serinas que hidrolizan oxaciclina (Astocondor, 2018).

Además, las betalactamasas se diferencian por su espectro de resistencia, así tenemos las Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), la cual confiere

resistencia a las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda (excepto las cefamicinas como la cefoxitina o cefotetan), tercera, cuarta generación y aztreonam, siendo inhibidas por los inhibidores de betalactamasas como el ácido clavulámico y sensibles o los carbapenems (Astocondor, 2018).

Las BLEE se encuentran principalmente en enterobacterias, como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, que son causantes frecuentes de infecciones nosocomiales y comunitarias. La presencia de BLEE en estos patógenos limita las opciones terapéuticas disponibles y aumenta la morbimortalidad asociada a estas infecciones. Además, las BLEE suelen estar codificadas por genes localizados en plásmidos que pueden transferirse fácilmente entre diferentes especies bacterianas y que a menudo llevan otros genes de resistencia a otros grupos de antibióticos, como los aminoglucósidos, las quinolonas o las sulfamidas (Castillo, 2018).

En el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", La Habana, Cuba. Realizaron un estudio sobre el aislamiento de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp. Y *Pseudomonas aeruginosa*. Observaron que la producción de betalactamasas de espectro extendido se presentó en el 22,2% de las enterobacterias, principalmente en *E. coli* (51,7%). También evidenciaron la producción de carbapenemasas en el género *Enterobacter*. Se comprobó, además, un incremento de las cepas productoras de BLEEs en el tiempo, ya que durante el año 2010 se identificaron 69 aislamientos y en el 2011, se aislaron 161 cepas productoras de BLEEs. Por otro lado, el porcentaje de resistencia encontrado en este estudio frente a carbapenémicos fue de 4,2 % (García Castellano, 2014).

En un estudio realizado en el Laboratorio Clínico "Delgado-Launois" en Maracay, Venezuela. Analizaron 1,510 hemocultivos de pacientes con sospecha de

infección diseminada, de los cuales 418 resultaron positivos. De estos, se aislaron especies del orden Enterobacterales en 73(17,46 %) casos, siendo *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, complejo *Enterobacter cloacae* y *Enterobacter gergoviae* las especies predominantes. Se observó que el complejo *E. cloacae* (50%), *K. pneumoniae* (32%) y *E. coli* (29%) presentaban resistencia a múltiples grupos de antibióticos. La resistencia a betalactámicos fue alta en especies como *S. marcescens* y el complejo *E. cloacae*. Se encontró que la mayoría de los aislados con mecanismos enzimáticos tipo betalactamasas se distribuyeron entre hemocultivos de neonatos y mayores de 50 años, siendo más frecuente en neonatos. Los fenotipos BLEE y carbapenémicos fueron más comunes en muestras de neonatos. (Rojas y Vásquez, 2021).

Manrique y Machado (2010), realizaron un estudio en el Laboratorio de Microbiología del Complejo Hospitalario "Ruiz y Páez", Ciudad Bolívar, Venezuela, donde evaluaron un total de 71 pacientes con infección urinaria. Obteniendo como resultado que la mayor frecuencia se registró en el grupo de 40 a 50 años con 25,39% de los casos. Con relación a los mecanismos de resistencia identificados en las enterobacterias aisladas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) en los pacientes de estudio, encontraron que la mayoría de éstos son los que afectan a las fluoroquinolonas, seguido de la producción de β -lactamasas de espectro extenso (BLEE). Así mismo, encontraron que el 15,15% de los microorganismos presentaron ambos mecanismos de resistencia de manera simultánea. Todos los mecanismos de resistencia encontrados predominaron en las cepas de *E. coli*.

La resistencia a los agentes betalactámicos en *Enterobacterales* representa un desafío creciente en el ámbito de la salud pública, particularmente en el tratamiento de infecciones urinarias. Esta resistencia limita las opciones terapéuticas disponibles y compromete la eficacia de los tratamientos existentes. Por consiguiente, es

necesario investigar la prevalencia y los mecanismos de resistencia a los agentes betalactámicos en *Enterobacterales* aislados en urocultivos, con el propósito de identificar estrategias para abordar esta problemática y mejorar la gestión clínica de las infecciones urinarias provocadas por estas bacterias.

El presente estudio se centra en abordar este desafío y contribuir al desarrollo de soluciones efectivas para hacerle frente. Asimismo, busca ampliar el conocimiento actual sobre la resistencia antibiótica en *Enterobacterales* y proporcionar información pertinente para la formulación de políticas de salud pública dirigidas a la prevención y control de infecciones ocasionadas por estas bacterias en Ciudad Bolívar, Venezuela.

JUSTIFICACIÓN

La resistencia a los antibióticos es hoy una de las mayores amenazas para la salud mundial (Organización Mundial de la Salud, 2020). Según los datos de la Organización Panamericana de Salud (OPS) recolectados por la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos, en Latinoamérica, la resistencia a los betalactámicos ha demostrado ser más grave que en otras regiones del mundo (ReLAVRA, 2021).

La infección del tracto urinario (ITU) es la segunda enfermedad infecciosa más común, la cual afecta a más de 150 millones de personas en todo el mundo anualmente. La mayoría de las infecciones urinarias son causadas por las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*. (Mlugu *et al.*, 2023). El tratamiento empírico, frente a las especies de *Enterobacterales*, estaba circunscrito al uso, como antibióticos de primera elección, del grupo de los betalactámicos. Sin embargo, la dramática aparición de resistencia de amplio espectro, frente a ellos ha disminuido, cada vez más, su empleo como herramienta terapéutica (Zerr *et al.*, 2017).

Los urocultivos son una herramienta importante para el diagnóstico de infecciones del tracto urinario, y es crucial entender la prevalencia y los mecanismos de resistencia a los betalactámicos en las enterobacterias aisladas en estos cultivos (Vargas, 2015).

La frecuencia de aislamiento de patógenos y la resistencia bacteriana varían en grado amplio según sean las diferentes regiones geográficas, incluso dentro del mismo país y ciudad. Por eso es importante publicar y dar a conocer los patrones y

tendencias de sensibilidad para aplicar o intensificar medidas estrictas de vigilancia, control del uso de los antibióticos y facilitar la elección del tratamiento empírico (Leguizamón *et al.*, 2017).

Numerosos estudios efectuados en distintos continentes demuestran un aumento sostenido de la multirresistencia (BLEE, AmpC, carbapenemasas) entre especies de *Enterobacterales*. En África, entre un 8 y 50 % de los aislados presentaron mecanismos de resistencia tales como BLEE y KPC (serinocarbapenemasas). En Canadá y EE. UU. estos porcentajes varían entre un 2 y 40 %. A nivel Latinoamericano estos porcentajes se ubican entre un 10 y 60 %, mientras que en Venezuela se describen valores entre 15 y 35 %, para BLEE y KPC, entre *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter* spp (Rojas *et al.*, 2021).

En Venezuela, hay varios informes de infecciones por especies de *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE en Caracas (17%), Cumaná (76,0%), Ciudad Bolívar (16,67%) y Mérida (100%), y los informes de Ciudad Bolívar y Mérida también describen aislamientos productores de BLEE detectados en comunidades (Guzmán *et al.*, 2019).

El presente estudio de investigación tiene como propósito analizar la resistencia a los agentes betalactámicos en enterobacterias aisladas en urocultivos en un laboratorio privado ubicado en Ciudad Bolívar, Venezuela. El objetivo principal es señalar los mecanismos de resistencia más comunes de *Enterobacterales* aislados. La relevancia de esta investigación se fundamenta en la necesidad de comprender la epidemiología y la resistencia a los antibióticos a nivel local en las enterobacterias responsables de ITU, con el fin de orientar estrategias para el tratamiento y control efectivo de dichas infecciones.

OBJETIVOS

Objetivo General

Señalar los mecanismos de resistencia a betalactámicos en *Enterobacterales* aislados en urocultivos de un laboratorio privado. Ciudad Bolívar, Venezuela. 2020-2022.

Objetivos Específicos

- Determinar la frecuencia de urocultivos con desarrollo microbiano.
- Establecer la frecuencia por grupo microbiano aislados.
- Identificar las especies de Enterobacterias aisladas en urocultivos.
- Señalar los mecanismos de resistencia presentes según especie microbiana aislada.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Este estudio es de tipo descriptivo y transversal.

Los estudios descriptivos, buscan especificar propiedades y características importantes de cualquier fenómeno que se analice, describe tendencias de un grupo o población. Por su parte la investigación se considerará prospectiva una investigación, al ser ésta diseñada antes de que ocurra el fenómeno a investigar (Hernández *et al.*, 2015).

El elemento clave que define a un estudio transversal es la evaluación de un momento específico y determinado de tiempo, útiles para la determinación de la prevalencia de una condición (Cvetković *et al.*, 2021).

Población

La muestra seleccionada estuvo representada por todos los pacientes atendidos en el Laboratorio Clínico Bitbioanalista C, A “Laboratorio 42”, que solicitaron la realización de un estudio microbiológico urinario (Urocultivo).

Muestra

La muestra seleccionada estuvo conformada por todos los pacientes atendidos en el Laboratorio Clínico Bitbioanalista C, A “Laboratorio 42” sujeto al estudio, que solicitaron la realización de un estudio microbiológico urinario (Urocultivo), en el periodo de enero 2020 a diciembre de 2022, y cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Ambos sexos.

Criterios de exclusión

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

Procedimientos

Se realizó una carta dirigida (Apéndice A) al Laboratorio Clínico Bitbioanalista C, A “Laboratorio 42”, con la finalidad de solicitar el permiso correspondiente para revisar los registros clínicos necesarios de aquellas pacientes que solicitaron un urocultivo y antibiograma.

También se diseñó una ficha de recolección (Apéndice B) para la obtención de los datos del paciente y con ello se obtuvo información sobre su edad, sexo, procedencia y antecedentes.

Técnica de recolección de datos y análisis de resultados

Para la obtención de los resultados, se utilizaron registros previos de pacientes que asistieron al Laboratorio Clínico Bitbioanalista C, A “Laboratorio 42” a realizarse urocultivos, siendo estos analizados por el método de siembra por agotamiento. Luego de obtenidos, los resultados fueron tabulados en tablas.

La recolección de los datos se llevó a cabo mediante un diseño documental, teniendo en cuenta que “la recopilación documental y bibliográfica consiste en detectar, obtener y consultar bibliografía y otros materiales que parten de otros conocimientos y/o informaciones recogidas moderadamente de cualquier realidad, de modo que puedan ser útiles para los propósitos del estudio” (Hernández *et al.*, 2015). Para ello, se recogieron los resultados de pruebas de urocultivos documentados en los cuadernos de registro del laboratorio entre enero de 2020 a diciembre 2022.

Análisis e interpretación de los datos

Los datos fueron presentados en tablas de distribución de frecuencia y su respectivo análisis a través de estadística descriptiva y porcentual clínico.

Se resolvió aplicando estadística descriptiva y estadística inferencial según la demanda de cada objetivo; utilizando formato Excel.

RESULTADOS

Durante el periodo 2020-2022, se solicitaron 726 estudios microbiológicos urinarios (urocultivos) en un laboratorio privado en Ciudad Bolívar, estado Bolívar, Venezuela, de los cuales el 74,10% (n=538) fueron solicitados por pacientes del género femenino y el 25,90% (n=188) restante por pacientes masculinos (Tabla 1).

El 65,29% (n=474) de las muestras procesadas presentaron crecimiento microbiano, donde el grupo de edad con mayor frecuencia fue el grupo de 40-49 años con un 100% (p<0,05), seguido del grupo de 10-19 años con un 92,77% (p<0,05) de desarrollo microbiano (Tabla 2).

Además, el crecimiento microbiano fue más frecuente en el género femenino representando un 71,00% (p<0,05) de las muestras procesadas (Tabla 3).

Dentro de los grupos bacterianos aislados, el de *Enterobacterales* estuvo presente en 439 urocultivos, donde el 79,73% (n=350) provenían de muestras del género femenino y un 20,27% (n=89) de muestras del género masculino. Por otro lado, los BNFG se desarrollaron en 29 urocultivos, con un 96,55% (p<0,05) proveniente de muestras del género femenino y un 3,45% (p<0,05) en muestras del género masculino (Tabla 4).

Dentro de los *Enterobacterales* aislados, *Escherichia coli* fue el patógeno aislado más frecuente (43,80%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (8,82%) y *Enterobacter cloacae* (6,20%) (Tabla 5).

En cuanto a los mecanismos de resistencia a antimicrobianos, se identificaron con mayor frecuencia en el grupo de BNFG (37,93%), además se evidenció que el 23,23% de *Enterobacterales* aislados presentó al menos un mecanismo de resistencia (Tabla 6).

El mecanismo de resistencia a los betalactámicos identificado con mayor frecuencia fue la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en un 14,77% de los casos, siendo la bacteria portadora más frecuente *Proteus mirabilis* con un 40%. Además, los mecanismos de resistencia AmpC inducido (AmpCi) y metalobetalactamasas (MBLS) se encontraron en un 2,53% y 5,27%, respectivamente (Tabla 7).

TABLA 1

FRECUENCIA DE UROCULTIVOS SOLICITADOS SEGÚN EDAD Y GÉNERO. LABORATORIO PRIVADO. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLIVAR, VENEZUELA. 2020 - 2022

INTERVALOS DE EDAD (años)	GÉNERO				TOTAL	
	FEMENINO		MASCULINO		n	%
	n	%	n	%		
0 - 9	35	4,82	21	2,89	56	7,71
10 - 19	68	9,37	15	2,07	83	11,43
20 - 29	120	16,53	25	3,44	145	19,97
30 - 39	90	12,40	46	6,34	136	18,73
40 - 49	36	4,96	8	1,10	44	6,06
50 - 59	74	10,19	53	7,30	127	17,49
60 ó más	115	15,84	20	2,75	135	18,60
TOTAL	538	74,10	188	25,90	726	100,00

TABLA 2

**FRECUENCIA DEL CRECIMIENTO MICROBIANO SEGÚN LA EDAD.
LABORATORIO PRIVADO. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLÍVAR,
VENEZUELA. 2020 – 2022**

INTERVALOS DE EDAD (años)	CRECIMIENTO MICROBIANO				TOTAL n	p
	SI		NO			
	n	%	n	%		
0 - 9	41	73,21	15	26,79	56	>0,05
10 - 19	77	92,77	6	7,23	83	<0,05
20 - 29	74	51,03	71	48,97	145	>0,05
30 - 39	78	57,35	58	42,65	136	>0,05
40 - 49	44	100,00	0	0,00	44	<0,05
50 - 59	75	59,06	52	40,94	127	>0,05
60 ó más	85	62,96	50	37,04	135	>0,05
TOTAL	474	65,29	252	34,71	726	

TABLA 3

**FRECUENCIA DEL CRECIMIENTO MICROBIANO SEGÚN EL GÉNERO.
LABORATORIO PRIVADO. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLÍVAR,
VENEZUELA. 2020 – 2022**

GENERO	CRECIMIENTO MICROBIANO				TOTAL	p
	SI		NO			
	n	%	n	%	n	
FEMENINO	382	71,00	156	29,00	538	<0,05
MASCULINO	92	48,94	96	51,06	188	
TOTAL	474	65,29	252	34,71	726	

TABLA 4

FRECUENCIA DE CRECIMIENTO MICROBIANO SEGÚN GRUPO BACTERIANO Y GÉNERO. LABORATORIO PRIVADO. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLÍVAR, VENEZUELA. 2020 – 2022

GRUPO BACTERIANO	GÉNERO				TOTAL	p
	FEMENINO		MASCULINO			
	n	%	n	%	n	
BNFG	28	96,55	1	3,45	29	<0,05
COCOS GRAM POST	4	66,67	2	33,33	6	>0,05
ENTEROBACTERALES	350	79,73	89	20,27	439	>0,05
TOTAL	382	80,59	92	19,41	474	

TABLA 5

**GRUPOS BACTERIANOS AISLADOS SEGÚN GÉNERO Y ESPECIE.
LABORATORIO PRIVADO. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLÍVAR,
VENEZUELA. 2020 - 2022**

AISLAMIENTO MICROBIANO	n	%
ENTEROBACTERALES		
<i>Escherichia coli</i>	318	43,80
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	64	8,82
<i>Enterobacter cloacae</i>	45	6,20
<i>Proteus mirabilis</i>	5	0,69
<i>Citrobacter diversus</i>	3	0,41
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0,14
<i>Klebsiella ozaenae</i>	1	0,14
<i>Pantoea agglomerans</i>	1	0,14
<i>Proteus vulgaris</i>	1	0,14
BNFG		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29	3,99
GRAM POSITIVOS		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	0,83

TABLA 6

FRECUENCIA DE MECANISMOS DE RESISTENCIA SEGÚN GRUPO BACTERIANO. LABORATORIO PRIVADO. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO BOLÍVAR, VENEZUELA. 2020 – 2022

GRUPO BACTERIANO	MECANISMO DE RESISTENCIA				TOTAL	p
	PRESENTE		AUSENTE			
	n	%	n	%	n	
BNFG	11	37,93	18	62,07	29	>0,05
ENTEROBACTERALES	102	23,23	337	76,77	439	>0,05
TOTAL	113	23,84	361	76,16	474	

TABLA 7

**FRECUENCIA DE MECANISMOS DE RESISTENCIA SEGÚN GÉNERO Y
ESPECIE. LABORATORIO PRIVADO. CIUDAD BOLÍVAR, ESTADO
BOLÍVAR, VENEZUELA. 2020 – 2022**

AISLAMIENTO MICROBIANO	MECANISMO DE RESISTENCIA								TOTAL n
	AmpCi		BLEE		MBLS		SIN MECANISMO		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<i>Enterobacter cloacae</i>	5	11,11	5	11,11	4	8,89	31	68,89	45
<i>Escherichia coli</i>	6	1,89	51	16,04	8	2,52	253	79,56	318
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1,56	9	14,06	11	17,19	43	67,19	64
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0,00	2	40,00	0	0,00	3	60,00	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0,00	3	10,34	2	6,90	24	82,76	29
Otros	0	0,00	0	0,00	0	0,00	13	100,00	13
TOTAL	12	2,53	70	14,77	25	5,27	367	77,43	474

DISCUSIÓN

Las ITU constituyen un problema de salud pública por su elevada ocurrencia, morbilidad, alto costo de manejo, aumento de la tasa de recurrencia y la afectación de la calidad de vida de las pacientes tras cada nuevo episodio. La resistencia antimicrobiana tiene un efecto directo en el tratamiento individual del paciente, cuya terapéutica inicial es empírica, por tanto, es de vital importancia conocer la epidemiología y mantener el conocimiento actualizado sobre la susceptibilidad antimicrobiana de uropatógenos locales (Durán *et al.*, 2019).

En la presente investigación, se analizó el procesamiento de 726 muestras de orina pertenecientes a pacientes que solicitaron la realización de un estudio microbiológico de la misma en el periodo 2020-2022, donde el 65,29% de las muestras procesadas presentaron desarrollo microbiano, se puede observar una alta frecuencia de infecciones de tracto urinario en la población estudiada, estos hallazgos son semejantes al los obtenidos en el estudio realizado por Neuman y Gordillo (2023), en un laboratorio privado en El Tigre, Anzoátegui, Venezuela, durante el periodo 2021-2023, donde se analizaron 833 muestras de orina para la realización de urocultivos, de las cuales solo el 55,22% presentó desarrollo microbiano.

Sin embargo, el trabajo de Neuman y Gordillo (2023) difiere en los grupos de edades con mayor crecimiento microbiano, ya que encontraron que el predominio de casos positivos estuvo en los grupos de 60-75 años (30,20%) y 30-47 años (24,80%) mientras que en la presente investigación fueron los grupos de 40-49 años (100%) y de 10-19 años (92,77%), siendo importante señalar que ambos hallazgos son estadísticamente significativos presentando un valor de p menor a 0,05.

Según los hallazgos obtenidos sobre la prevalencia de crecimiento microbiano en relación con el género y grupo de edad, se observa una coincidencia con investigaciones previas. Por ejemplo, Czajkowski *et al.* (2021) señalan que las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas presentan un aumento en la prevalencia de infecciones del tracto urinario debido a factores como cambios hormonales, incontinencia urinaria, atrofia de las membranas mucosas vaginales y prolapso vaginal anterior. Por otro lado, Srivastava (2018) realizó un estudio en adolescentes del género femenino y encontró una alta prevalencia de ITUs atribuida a cambios hormonales que favorecen la colonización de cepas nefritogénicas en la vagina, además, identificó una fuerte asociación con factores como la hidratación inadecuada, una deficiente higiene menstrual, perianal y sexual.

En un estudio llevado a cabo por Guevara *et al.* (2015) en el Hospital Universitario de Caracas, Centro Médico de Caracas y Hospital de Clínicas Caracas, Venezuela, se determinó que la mayoría de los pacientes con urocultivos positivos eran mujeres (72,7%), lo cual coincide con los resultados obtenidos en este estudio donde el 71,00% ($p < 0,05$) de los urocultivos positivos también correspondían a pacientes femeninas. Sin embargo, otros estudios han mostrado una mayor prevalencia de infecciones del tracto urinario en mujeres, como el estudio de Martos *et al.* (2020), realizado en un centro médico privado en Córdoba, Argentina, donde el 90,2% de los urocultivos positivos eran de mujeres.

Además, en el estudio de Guevara *et al.* (2015), se observó que las especies de *Enterobacterales* representaron el 96,6% del crecimiento bacteriano, siendo *Escherichia coli* la más común (76,9%). En contraste, en el estudio de Martos *et al.* (2020), las *Enterobacterales* constituyeron el 89,66% del crecimiento bacteriano, con

E. coli siendo aislada con mayor frecuencia (80,3%). En el presente estudio, las enterobacterias abarcaron el 92,61% de los urocultivos con crecimiento bacteriano, donde *E. coli* fue la especie más prevalente con un 43,80%.

En relación con la presencia de mecanismos de resistencia a los antimicrobianos, se encontraron similitudes con el estudio de Ucho y Estevez (2024) realizado en un hospital en Cuenca, Ecuador, donde el 14% de los urocultivos presentaron positividad para la producción de BLEE, en este estudio, se observó una prevalencia del 14,77% de cepas productoras de BLEE. Sin embargo, hubo una diferencia significativa en cuanto a la enterobacteria predominante, ya que en el estudio previo *Escherichia coli* fue la enterobacteria con mayor frecuencia de cepas productoras de BLEE con un 28%, mientras que *Proteus mirabilis* no mostró resistencia a betalactámicos. En contraste, en este estudio, *P. mirabilis* fue la enterobacteria con mayor expresión de estas cepas (40%) seguida de *E. coli* (16,04%).

Por otra parte, los mecanismos de resistencia AmpC y MBLs fueron identificados en 12 (2,53%) y 25 (5,27%) de las cepas aisladas, respectivamente, se puede observar una gran diferencia al compararlo con otras investigaciones, como la realizada por Bakshi *et al.* (2019), en el cual determinaron la presencia de 11,02% (n=43) de cepas productoras de AmpC y 1,8% (n=7) de cepas productoras MBLs en aislados de bacilos Gram negativos provenientes de muestras de orina en un Hospital de tercer nivel.

CONCLUSIÓN

- El 65,29% de los urocultivos analizados mostraron crecimiento microbiano.
- El crecimiento microbiano fue más frecuente en el género femenino y en el grupo de edad de 40-49 años.
- Los *Enterobacterales* fueron el grupo con mayor frecuencia de aislamiento en un 92,61%, siendo *Escherichia coli* fue la enterobacteria aislada más frecuente (43,80%).
- Se identificó una baja frecuencia de *Enterobacterales* aislados con algún mecanismo de resistencia.
- El mecanismo de resistencia más común identificado fue la producción de β -lactamasas de amplio espectro (BLEE).
- *Proteus mirabilis* mostró un mayor número de cepas formadoras de BLEE, mientras que *Enterobacter cloacae* mostró una frecuencia más alta de cepas formadoras de AmpCi. *Klebsiella pneumoniae* tuvo la mayor expresión de cepas formadoras MBLS.

RECOMENDACIONES

- Uso prudente de antibióticos, evitar la automedicación y el uso innecesario de antibióticos.
- Llevar a cabo una vigilancia epidemiológica de la resistencia antimicrobiana para detectar y controlar eficazmente la propagación de bacterias resistentes.
- Impulsar la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos antibióticos y opciones terapéuticas innovadoras para hacer frente a las bacterias resistentes.
- Fomentar la educación sobre el uso adecuado de antibióticos, la importancia de completar los tratamientos y las medidas para prevenir la resistencia antimicrobiana entre profesionales de la salud, pacientes y la población en general.
- Enviar a laboratorios de referencia las cepas resistentes a carbapenémicos que sean sospechosas de poseer mecanismos de resistencia de alerta como las Carbapenemasas para su confirmación molecular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Astocondor-Salazar, Lilian. 2018. Betalactamasas: la evolución del problema. Revista Peruana de Investigación en Salud, vol. 2, núm. 2, Julio-Diciembre, pp. 42-49. Universidad Nacional Hermilio Valdizán Perú.
- Bakshi, R., Sehgal, V. K., Kansal, P., & Kaur, S. 2019. Detection of Extended-Spectrum Beta Lactamases and AmpC Beta Lactamases Producing Uropathogenic Escherichia coli in a Tertiary Care Hospital. International Journal Of Medical And Dental Sciences, 8(2), 1783-1792. <https://doi.org/10.18311/ijmnds/2019/23503>
- Bueno Sancho, J. 2020. Epidemiología molecular de enterobacterias productoras de carbapenemasas [Master universitario, Universidad de Zaragoza]. <https://zaguan.unizar.es/record/47451/files/TAZ-TFM-2015-161.pdf>
- Bush K, Jacoby GA. 2010. Updated Functional Classification of beta-Lactamases. Antimicrob Agents. 54(3):969-76.
- Carroll, K. C., Hobden, J. A., Miller, S., Morse, S. A., Mietzner, T. A., Detrick, B. 2016. Microbiología Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg. Edit. McGraw-Hill. México. 27 ed. p 243. Disponible;

<https://zaguan.unizar.es/record/47451/files/TAZ-TFM-2015-161.pdf>

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

Catalan, B 2017. Panorama epidemiológico de las infecciones de vías urinarias México, 2015. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/2015/morbilidad/grupo/veinte_principales_causas_enfermedad_nacional_grupo_edad.pdf

Costelloe, C., Metcalfe, C., Lovering, A., Mant, D., Hay, A. D. 2010. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ. British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 340(may18 2), c2096. <https://doi.org/10.1136/bmj.c2096>

Coyle M, Cavalieri S, Harbeck R, McCarter Y, Ortez J, Rankin I, et al. 2005. Manual de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana. Seattle-Washington: American Society for Microbiology.

- Cvetković Vega, A., Maguiña, J. L., Soto, A., Lama-Valdivia, J., Correa López, L. E. 2021. Estudios transversales. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 21(1), 164-170. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v21i1.3069>
- Czajkowski, K., Broś-Konopielko, M., & Teliga-Czajkowska, J. 2021. Urinary tract infection in women. *Przegląd Menopauzalny*, 20(1), 40-47. <https://doi.org/10.5114/pm.2021.105382>
- Durán Chávez, J. A. D., Pérez Castillo, A., Quispe Alcocer, D. A. Q., Guamán Flores, W. Y. G., Jaramillo Puga, M. E. J., Ormaza Buitrón, D. E. O. 2019. Resistencia y sensibilidad bacteriana en urocultivos en una población de mujeres de Ecuador. *Revista Med*, 26(2), 22-28. <https://doi.org/10.18359/rmed.3407>
- Fariñas, M. C., Martínez-Martínez, L. 2013. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacterbaumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31(6), 402-409. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.03.016>
- García Castellanos, T., Castillo Marshal, A., Salazar Rodríguez, D. 2014. Mecanismos de resistencia a betalactámicos en bacterias gramnegativas.

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662014000100013

Garza-Montúfar ME, Treviño-Valdez PD, De la Garza-Salinas LH. 2018. Resistencia bacteriana y comorbilidades presentes en pacientes urológicos ambulatorios con urocultivos positivos. *RevMedInst Mex Seguro Soc.* 2018;56(4):347-353.

Guevara, N., Guzmán, M., Merentes, A., Rizzi, A., Papaptzikos, J., Rivero, N., et al. 2015. Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias gramnegativas aisladas de infecciones del tracto urinario en Venezuela: Resultados del estudio SMART 2009-2012. *Revista Chilena de Infectología*, 32(6), 639-648. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182015000700005>

Guzmán, M., Salazar, E., Cordero, V., Castro, A., Villanueva, A., Rodulfo, H., De Donato, M. 2019. Multidrug resistance and risk factors associated with community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli* in Venezuela. *Biomedica*, 39, 96-107. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i2.4030>

Hernández, R., Fernández, C., Baptista M. 2015. *Metodología de la investigación*. México: Mc Graw Hill.

Jaramillo LI, Ordoñez-Aristizábal KJ, Jiménez-Londoño AC, Uribe-Carvajal MC. 2021. Perfil clínico y epidemiológico de gestantes con infección

del tracto urinario y bacteriuria asintomática que consultan a un hospital de mediana complejidad de Antioquia (Colombia). Archivos de Medicina (Col) 21(1): 57-69. <https://www.redalyc.org/journal/2738/273865670005/273865670005.pdf>

Jorgensen, J. H., Pfaller, M.A, Carroll, K.C. 2015. Manual de microbiología clínica. Edit. ASM Press. Washington, DC. 11th ed. pp. 1274-1278

Leguizamón, M., Samudio, M., Aguilar, G. A. G. 2017. Antimicrobial susceptibility of isolated enterobacteria in urinary tract infections of ambulatory and hospitalized patients of Hospital Central IPS. Memorias del Instituto de Investigaciones En Ciencias de la Salud, 15(3), 41-49. [https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2017.015\(03\)41-049](https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2017.015(03)41-049)

Martos I., Camusso G.C., Albornoz M., Nores J.B., Juaneda R., Belisle D.F., et al. PERFIL ETIOLÓGICO Y SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN 1740 INFECCIONES URINARIAS DE LA COMUNIDAD EN LA CIUDAD DE CÓRDOBA, ARGENTINA. Archivos Españoles de Urología. 2021, 74(7): 645-651. DOI: <https://doi.org/10.31052/1853.1180.v24.n3.27587>

Melgarejo, L. E., Avalos, H. F., Walder, A. L., Ovando, F. S., Lird, M. G., Sequera, V. G, et al. 2020. El Impacto de las infecciones de las vías urinarias en la Salud Pública del Paraguay. Melgarejo | Anales de

la Facultad de Ciencias Médicas.
<http://archivo.bc.una.py/index.php/RP/article/view/1640>

- Mlugu, E. M., Mohamedi, J. A., Sangeda, R. Z., Mwambete, K. D. 2023. Prevalence of urinary tract infection and antimicrobial resistance patterns of uropathogens with biofilm forming capacity among outpatients in Morogoro, Tanzania: a cross-sectional study. *BMC Infectious Diseases*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08641-x>
- Morales CMG, Tejedor JGO, Campoverde DA. 2022. Caracterización de la resistencia antimicrobiana en aislados clínicos. *Polo del Conocimiento: Revista científico – profesional* 7(6): 1848–65. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9042502>
- Morales, M., Ojeda, I. M., Badilla, J. B., Medina, C. V. 2021. Antimicrobial resistance in urinary tract infection with bacteriuria in the emergency service of a community hospital in the Ñuble region, Chile. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 8(1), 117-125. <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2021.08.01.117>
- Mosquito, E. 2017. Resistencia a antimicrobianos, la otra cara de la pandemia por SARS-CoV-2. *Revbioméd.* 34(3): 306–16. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9068186>

Navarro et al. 2013. Prevalence of extended-spectrum β -lactamases in South America. *Clin Microbiol Infect* 2013; 14(S1):154-158. https://www.acin.org/images/guias/Manual_Preencion_bacterias_MDR_ACIN_2019.pdf.

Neuman, J., Gordillo, L. 2023. Bacilos Gram negativos productores de betalactamasas de espectro extendido en pacientes atendidos en el laboratorio. El Tigre, estado Anzoátegui [Tesis de pregrado]. Universidad de Oriente.

Organización Mundial de la Salud. 2020. Resistencia a los antibióticos. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>

Patel, J.B., Richter, S.S. Agentes Mecanismos de resistencia a agentes antibacterianos. En: Jorgensen, J.H., Pfaller, M.A., Carroll, K.C. 2015. Manual de microbiología clínica. Edit. ASM Press. Washington, DC. 11th ed. pp. 1212-1245

Perozo-Mena A, Marín M, Castellano M, Long-Toledo E, Núñez D, Ginestre M, et al. 2017. Detección de Betalactamasas de espectro extendido en Enterobacteriaceae en un Centro de Salud de Maracaibo, Venezuela. *Rev. Ksmera* [Internet] [consultado 2023 junio 30]; 45(2): 88-99. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/kasmera/article/view/23059/23068>

Rada, A. M., Hernández-Gómez, C., Restrepo, E., Villegas, M. V. 2019. Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016. *Biomedica*, 39, 199-220. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i3.4351>

Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA). 2021. Magnitud y tendencias de la resistencia a los antimicrobianos en Latinoamérica. RELAVRA 2014, 2015, 2016. <https://www.paho.org/es/documentos/magnitud-tendencias-resistencia-antimicrobianos-latinoamerica-relavra-2014-2015-2016>

Rojas, G., Vásquez, Y., Rodríguez, M., García, P., Rojas Faraco, T. 2021. Mecanismos de resistencia a antibióticos betalactámicos en enterobacteriales aislados en hemocultivos, Maracay, Estado Aragua, Venezuela. *Kasmera*, 49(2), 1. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5377921>

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

Salazar, H. D., Salazar E. P., 2019. Evolución bacteriana de las infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad y en el hospital. Un caso de

México. Atención Sanitaria y Atención Primaria [Serie en línea]
ISSN: 2515-107X. Disponible en:
<https://www.oatext.com/evolución-bacteriana-de-las-infecciones-urinarias-adquiridas-en-la-comunidad-y-en-el-hospital-un-caso-de-mexico.php> [Julio, 2022].

Seral-García, C., Castillo-García, F. 2015. Epidemiología molecular de enterobacterias productoras de carbapenemasas

Srivastava, S. 2018. Analytical study of urinary tract infection in adolescent girls. International Journal Of Reproduction, Contraception, Obstetrics And Gynecology, 7(4), 1385. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20181024>

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

Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. Enfermedades infecciosas 2015; 27(2): pág. 116-129.

Trueba BS, Samper YM, Espinosa F, Casares MH, et al. 2014. Susceptibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia de Escherichia coli

aisladas a partir de urocultivos en un hospital de tercer nivel.
Revista Cubana de Medicina 2014; 53: 3-13.

Ucho-Torres, M. de los A., Estevez-Montalvo, E. (2024). Mecanismos de resistencia en enterobacterias aisladas de urocultivos. Polo del Conocimiento, 9(1). <https://doi.org/10.23857/pc.v9i1>

Veiga, J., Fuente Díez, L. A., Zimmermann Verdejo, M. 2023. Modelos de estudios en investigación aplicada: conceptos y criterios para el diseño. Isciii.Es. Retrieved. <https://scielo.isciii.es/pdf/mesetra/v54n210/aula.pdf>

Yabar, M. N., Curi-Pesantes, B., Torres, C. A., Calderón-Anyosa, R., Riveros, M., Ochoa, T. J. 2018. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de Escherichiacoli aisladas de urocultivo. PubMed, 34(4), 660-665. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.344.2922>

Yepes, J. A., Prada-Herrera, J. C., Torres-Jiménez, A., Morales-López, S. E. 2019. Enterobacteria in the 21st century: a review focused on taxonomic changes. Journal Of Infection In Developing Countries (Online), 13(04), 265-273. <https://doi.org/10.3855/jidc.11216>

Zerr, D. M., Weissman, S. J., Zhou, C., Kronman, M. P., Adler, A., Berry, J. E., et al. 2017. Epidemiología molecular y clínica de enterobacterias

resistentes a cefalosporinas y carbapenemes de espectro extendido en 4 hospitales pediátricos de EE. UU. Revista de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas(4), 366-375. <https://doi.org/10.1093/jpids/piw076>

APÉNDICE

APÉNDICE A



**UNIVERSIDAD DE ORIENTE
NÚCLEO BOLÍVAR
ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
“DR. FRANCISCO BATTISTINI CASALTA”
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS**

Lcdo. Iván Amaya

Director del Laboratorio Clínico Bacteriológico Bitbioanalista C, A “Laboratorio 42”.

SOLICITUD DE PERMISO

Por medio de la presente solicito a usted muy cordialmente, la autorización respectiva, para desarrollar el trabajo de investigación con los datos que posee en el registro de resultados clínicos de su centro. El tema propuesto es: **MECANISMOS DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS EN ENTEROBACTERIALES AISLADOS DE UROCULTIVOS DE UN LABORATORIO PRIVADO. CIUDAD BOLÍVAR, VENEZUELA. 2020-2022**. Por lo tanto, realizamos esta solicitud para la obtención de los datos necesarios para el desarrollo de este, se mantendrá total confidencialidad de los pacientes atendidos. Los datos requeridos son: nombres de las bacterias aisladas, cantidad de pacientes que resultaron positivos para dichas bacterias según su edad y sexo, y los mecanismos de resistencia y susceptibilidad que presentaron los mismos.

Sin más que agregar nos despedimos de usted, agradeciendo su atención y esperando su disposición permanezca en colaborar con esta unidad académica.

Atentamente,

Br. López Oriana

Br. Martínez Sofia

Firma y Sello

APÉNDICE B

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS				
DATOS DEL PACIENTE				
NOMBRE:		SEXO:	F <input type="checkbox"/>	M <input type="checkbox"/>
APELLIDO:		EDAD:	_____ años	
MICROBIOLOGIA				
ORIGEN DE LA MUESTRA:				
MICROORGANISMO AISLADO:				
ANTIBIOGRAMA				
PATOLOGÍA ASOCIADA/ DATOS CLÍNICOS RELEVANTES				
MECANISMO DE RESISTENCIA:				

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

TÍTULO	Mecanismos de resistencia a betalactámicos en enterobacteriales aislados de urocultivos de un laboratorio privado. Ciudad bolívar, Venezuela. 2020-2022
---------------	---

AUTOR (ES):

APELLIDOS Y NOMBRES	CÓDIGO CVLAC / E MAIL
Martínez Ortega Sofía de Jesús	CVLAC: 26.073.988 E MAIL:sofiadejesus2098@gmail.com
López Rojas Oriana Carolina	CVLAC: 27.728.619 E MAIL: lopez27728619@gmail.com

PALÁBRAS O FRASES CLAVES:

mecanismos de resistencia
betalactámicos
Enterobacteriales
Urocultivos
Uropatógeno
BLEE

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ÁREA y/o DEPARTAMENTO	SUBÁREA y/o SERVICIO
Departamento de Parasitología y Microbiología	Bacteriología

RESUMEN (ABSTRACT):

La resistencia a los antibióticos representa unas de las mayores amenazas en la salud a nivel mundial. Los betalactámicos son los antibióticos mayormente empleados en la práctica clínica, lo cual ha favorecido a la aparición de microorganismos resistentes mediante mecanismos capaces de neutralizar su acción. El objetivo de este estudio fue señalar los mecanismos de resistencia a betalactámicos en Enterobacterales aislados en urocultivos de un laboratorio privado en Ciudad Bolívar, Venezuela, durante el período 2020-2022. Se realizó una investigación de tipo descriptiva y transversal. La población fue representada por todos los pacientes que asistieron al Laboratorio Clínico Bitbioanalista y además solicitaron la realización de un estudio microbiológico urinario (Urocultivo). La recolección de datos fue elaborada mediante un diseño documental. El 65,2% de los urocultivos solicitados presentaron crecimiento microbiano, de los cuales el 92,61% fue representado por el grupo Enterobacterales, siendo *Escherichia coli* la enterobacteria más frecuente (43,80%). El grupo de bacilos Gram negativos no fermentadores (BGNNF) aislados presentó algún mecanismo de resistencia a los betalactámicos en un 37,93% seguido del grupo Enterobacterales con un 23,23%, donde la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) tuvo una frecuencia de 14,77% y *Proteus mirabilis* representa el 40% de las cepas productoras de BLEE.

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

CONTRIBUIDORES:

APELLIDOS Y NOMBRES	ROL / CÓDIGO CVLAC / E_MAIL				
Fernando Linares	ROL	CA	AS	TU_x	JU
	CVLAC:	24.850.713			
	E_MAIL	fernando.lch17@gmail.com			
	E_MAIL				
Iván Amaya	ROL	CA	AS	TU	JU_x
	CVLAC:	12.420.611			
	E_MAIL	iamaya@udoedu.ve			
	E_MAIL				
Ixora Requena	ROL	CA	AS	TU	JU_x
	CVLAC:	10.062.328			
	E_MAIL	ixorarequena@gmail.com			
	E_MAIL				
	ROL	CA	AS	TU	JU
	CVLAC:				
	E_MAIL				
	E_MAIL				
	CVLAC:				
	E_MAIL				

FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:

2024	07	16
AÑO	MES	DÍA

LENGUAJE. SPA

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:

ARCHIVO (S):

NOMBRE DE ARCHIVO	TIPO MIME
Tesis. Mecanismos de resistencia a betalactámicos en enterobacteriales aislados de urocultivos de un laboratorio privado Ciudad bolívar, Venezuela 2020-2022	. MS.word

ALCANCE

ESPACIAL: Laboratorio Clínico Privado, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar

TEMPORAL: 10 AÑOS

TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Licenciatura en Bioanálisis

NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO:

Pregrado

ÁREA DE ESTUDIO:

Departamento de Parasitología y Microbiología

INSTITUCIÓN:

Universidad de Oriente

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:



UNIVERSIDAD DE ORIENTE
CONSEJO UNIVERSITARIO
RECTORADO

CUN°0975

Cumaná, 04 AGO 2009

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

Estimado Profesor Martínez:

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

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

UNIVERSIDAD DE ORIENTE
SISTEMA DE BIBLIOTECA
RECIBIDO POR [Firma]
FECHA 5/8/09 HORA 5:30

Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

[Firma]
JUAN A. BOLAÑOS CUNDELE
Secretario



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

JABC/YGC/manuja

Apartado Correos 094 / Teléf: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:



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

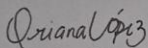
METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:


DERECHOS

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

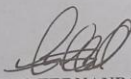
“Los Trabajos de grado son exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y solo podrán ser utilizadas a otros fines con el consentimiento del consejo de núcleo respectivo, quien lo participará al Consejo Universitario “


AUTOR(ES)



Br. López Rojas, Oriana Carolina
C.I.27728619
AUTOR


Br. Martínez Ortega, Sofía de Jesús
C.I.26073988
AUTOR

JURADOS


TUTOR: Prof. FERNANDO LINARES
C.I.N. 24.850.713
EMAIL: fernando.lch17@gmail.com


JURADO Prof. XORA REQUENA
C.I.N. 10.062.328
EMAIL: ixorarequena@gmail.com


JURADO Prof. IVÁN AMAYA
C.I.N. 12.420.611
EMAIL: IVAN@vdo2009.vg

P. COMISIÓN DE TRABAJO DE GRADO



DEL PUEBLO VENIMOS / HACIA EL PUEBLO VAMOS
Avenida José Méndez c/c Colombo Silva- Sector Barrio Ajuro- Edificio de Escuela Ciencias de la Salud- Planta Baja- Ciudad Bolívar- Edo. Bolívar-Venezuela.
EMAIL: trabajodegradoudosaludbolivar@gmail.com