

27
2 ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN



V N A M

“ INCIDENCIA Y RESPUESTA A LA AMPICILINA,
GENTAMICINA, AMIKACINA, ACIDO NALIDIXICO,
NITROFURANTOINA Y ESTUDIO DE LA CIPROFLO-
XACINA COMO ANTIBIOTICO ALTERNO EN CEPAS
BACTERIANAS AISLADAS EN PACIENTES CON
INFECCION EN VIAS URINARIAS EN EL H. G. Z.
NO. 57 LA QUEBRADA CUAUTITLAN IZCALLI ”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A

GLORIA GARCIA MENDOZA

ASESOR: Q. F. I. ANDREA BECERRIL OSNAYA

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEXICO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1993



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION	
1.1 Historia	3
1.2 Epidemiologia	6
1.3 Generalidades del aparato Genitourinario.....	13
1.4 Antimicrobianos	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	38
OBJETIVOS	39
MATERIAL Y METODOS	40
RESULTADOS Y DISCUSION	55
CONCLUSIONES	70
BIBLIOGRAFIA.....	72

INDICE DE ABREVIATURAS

a.C.	=	Antes de Cristo
Ac.Nal.	=	Acido Nalidixico
Amp.	=	Ampicilina
Amik.	=	Amikacina
C.	=	Citrobacter
Cipro.	=	Ciprofloxacina
d.C.	=	Después de Cristo
DNA.	=	Acido Desoxiribonucleico
E.	=	Enterobacter
E.coli.	=	Escherichia coli
Edo.	=	Estado
Gram(-).	=	Gram negativo
Gram(+).	=	Gram positivo
Genta.	=	Gentamicina
IVU.	=	Infección de Vias Urinarias
Kb.	=	Klebsiella
L.	=	Litro
lbs.	=	libras
meq.	=	miliequivalentes
µg.	=	microgramos
mg.	=	miligramo
min.	=	minuto
MIC.	=	Concentración Mínima Inhibitoria
ml.	=	mililitro
Nitro	=	Nitrofurantoina
nm	=	nanómetro

°C. = Grados centígrados
PBP = Proteínas Fijadoras de las Penicilinas
P. = Proteus
R. = Resistencia
RNA = Acido Ribonucleico
Sthap. = Staphylococcus
tn = transposones
UFC = Unidad Formadora de Colonia

INDICE DE ILUSTRACIONES

Fig 1. Elementos de la Triada ecológica	6
Fig 2. Aparato Genitourinario	13
Fig 3. Puntos de actuación de los antimicrobianos ..	21
Fig 4. Síntesis de la pared bacteriana	24
Fig 5. Acción sobre la Membrana Citoplásmica	26
Fig 6. Inhibición de la síntesis proteica	28
Fig 7. Síntesis de los Ácidos nucleicos	30
Gráfica I. Incidencia de cepas obtenidas en el H3Z #57 durante el período de 1991-92	62
Gráfica II. Pruebas de sensibilidad a la Ampicilina (128 µg/ml.)	64
Gráfica III. Pruebas de sensibilidad a la Gentamicina (64 µg/ml.)	65
Gráfica IV. Pruebas de sensibilidad a la Amikacina (128 µg/ml.)	66
Gráfica V. Pruebas de sensibilidad a la Nitrofurantoína (128 µg/ml.)	67
Gráfica VI. Pruebas de sensibilidad a Acido Nalidixico (64 µg/ml.)	68
Gráfica VII. Pruebas de sensibilidad a la Ciprofloxacina (4 µg/ml.)	69

Tabla I. Clasificación de los antimicrobianos por su estructura química	18
Tabla II. Cepas a las cuales se les realiza pruebas de resistencia a los antimicrobianos	41
Tabla III. Pruebas bioquímicas para identificación de enterobacterias	46
Tabla IV. Incidencia de cepas obtenidas en el H.G.Z. No.57 durante el período 1991-1992	63
Cuadro 1. Intervalos de confianza al 95% para la proporción poblacional de resistencia (%)..	52
Diagrama 1. Esquema de trabajo utilizado	53
Diagrama 2. Técnica para sensibilidad a los antibióticos	54

RESUMEN.

La resistencia bacteriana a los diferentes antibióticos es considerada uno de los principales problemas para el tratamiento de las infecciones de vías urinarias.

El presente trabajo consistió en el manejo de 1631 muestras de urocultivo de las cuales 525 resultaron positivas, de estos urocultivos se seleccionaron 100 Cepas para la revisión de las pruebas de sensibilidad, en base a la historia clínica del paciente.

Los 100 aislamientos seleccionados fueron: Escherichia coli (78), Klebsiella pneumoniae (8), Enterobacter agglomerans (4), Proteus vulgaris (3), Citrobacter freundii (3), Enterobacter aerogenes (2), Proteus mirabilis (2).

Los antibióticos empleados en las pruebas de sensibilidad fueron:

Ampicilina 128 $\mu\text{g/ml}$, Gentamicina 64 $\mu\text{g/ml}$, Amikacina 128 $\mu\text{g/ml}$, Acido Nalidixico 64 $\mu\text{g/ml}$, Nitrofurantoina 128 $\mu\text{g/ml}$ y Ciprofloxacina 4 $\mu\text{g/ml}$.

La técnica empleada fue la de Dilución en Placa y Determinación de MIC (Concentración Mínima Inhibitoria) los resultados obtenidos para las cepas que presentaron resistencia fueron los siguientes:

Ampicilina: 56% (44) de E.coli, 62% (5) de Klebsiella pneumoniae, 33% (1) de Proteus vulgaris, 33% (1) de Citrobacter freundii, 100% (4) de Enterobacter agglomerans,

100% (2) de Enterobacter aerogenes y 100% (2) de Proteus mirabilis.

Gentamicina: 3.8% (3) de E.coli, 50% (1) de Proteus mirabilis, 33% (1) de Proteus vulgaris, 33% (1) de Citrobacter freundii, 100% (4) de Enterobacter agglomerans y 100% (2) de Enterobacter aerogenes.

Amikacina: 50% (1) de Enterobacter aerogenes y 100% (4) de Enterobacter agglomerans.

Acido Nalidixico: 19.2% (15) de E.coli, 50% (1) de Proteus mirabilis y 33% (1) de Citrobacter freundii, 100% (4) de Enterobacter agglomerans y 100% (2) de Enterobacter aerogenes.

Nitrofurantoina: 10.2% (8) de E.coli, 62.5% (5) de Klebsiella pneumoniae, 33% (1) de Proteus vulgaris, 33% (1) de Citrobacter freundii, 100% (4) de Enterobacter agglomerans, 100% (2) de Enterobacter aerogenes, 50% (1) de Proteus mirabilis.

Ciprofloxacina: 2.5% (2) de E.coli, 100% (4) de Enterobacter agglomerans y 100% (2) de Enterobacter aerogenes.

INTRODUCCION

1.1. HISTORIA.

Las descripciones clínicas y el tratamiento de las infecciones de vías urinarias precedieron al descubrimiento de las bacterias en varios siglos.

La colección Hears de papiros médicos (1500 a.C.) hace referencia a remedios para padecimientos tales como "orina excesiva" y el envío de calor a partir de la vejiga. Era difícil determinar, partiendo de estos registros si se refería a un caso de litiasis con infección superpuesta o a una infección simple. Los remedios para IVU contenían goma (resinas), miel, cassia (un tipo de canela silvestre y pepino). Como vehículos para estos medicamentos se utilizaban agua, vino e incluso un tipo de cerveza y su eficacia muy bien pudiendo deberse al efecto de los vehículos que producían un flujo urinario muy elevado.;

La medicina talmúdica hace pocas referencias a las IVU. Se creía que la uretra masculina se dividía en dos canales, uno para la orina y otro para el semen. El flujo uretral se consideraba muy importante como menciona la siguiente cita "si se presenta una secreción clara o turbia al inicio del flujo urinario él está limpio. Si se presenta a la mitad o al final del flujo urinario él está sucio". Como no se menciona un examen correspondiente de las secreciones y flujos femeninos, parece probable que la medicina talmúdica se

ocupaba sobre todo de la gonorrea y enfermedades venereas relacionadas, más que de las IVU...;

Tal vez la primera descripción de IVU haya sido la presentada por Abú Bakr Muhammad ibn Zakariyyá de Ray en el siglo IX d.C. Este hombre era médico en su lugar natal. Ray (a pocos kilómetros de Teherán) y posteriormente llegó a ser médico en jefe del gran Hospital de Bagdag, se le conoce como Rhazes en el mundo latino. En Gran Bretaña los síntomas de IVU no se definieron hasta unos 500 años después. Jhon de Arderne, en 1412 hablaba de síntomas tales como dolor en los riñones, hematuria y " orina caliente"...;

Todos ellos están descritos e ilustrados en su "De Arte Physicali et de Cirugia".

La sangría y varias combinaciones de hierbas eran los remedios favoritos. Nicholas Culpeperas en su "Pharmacopoeia", fechada en 1653 aconsejaba la utilización de coral rojo, malvaviscos de leche de cabra y ratones asados en leche. Hacia el año de 1863 Luis Pasteur observó que la orina humana era un buen medio de cultivo, en 1861 Roberts encontró una relación entre el hallazgo de bacterias en la orina y la aparición de cistitis después de la cateterización para "cortar el cálculo", describió la presencia de bacterias en forma de bastón....;

En 1894 el pediatra Escherich (nacido el 29 de Noviembre de 1857 en Anbach, Bavaria en el Sureste de Alemania) quién primeramente describió al microorganismo bajo el nombre de Bacterium coli commune en la flora fecal de lactantes, posteriormente se le designó el nombre

Escherichia coli, Escherich demostró que el microorganismo estaba presente en la orina de niñas que sugerían infección en vías urinarias.

Después siguieron las argumentaciones y discusiones acerca de la ruta que seguían los microorganismos fecales para entrar a las vías urinarias.,.,

Posteriormente se descubrió que la mayoría de las bacterias causantes de IVU eran de procedencia fecal a excepción de los agentes etiológicos de las infecciones venéreas.

Después de una serie de argumentaciones y discusiones se estableció la puerta de entrada del microorganismo a las vías urinarias:

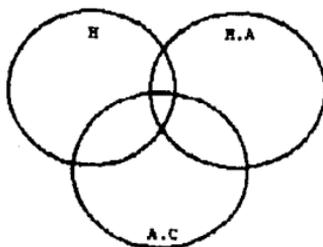
- a) La ruta ascendente por contaminación del meato urinario con microorganismos de procedencia fecal, y
- b) La vía hematógica o linfática que se presenta en infecciones específicas como la tuberculosis.,.,.,

1.2. EPIDEMIOLOGIA.

En México, las infecciones en vías urinarias ocupan actualmente el tercer lugar en importancia clínica y epidemiológica después de las infecciones en vías respiratorias y las enfermedades diarreicas.

Para que se establezca cualquier infección es necesario que se presenten determinadas condiciones en cada uno de los elementos de la triada ecológica.

TRIADA ECOLOGICA



H = Huespéd
M.A. = Medio Ambiente
A.C. = Agente Causal

figura 1. Elementos de la triada ecológica

Medio ambiente:

El papel del medio ambiente en las infecciones urinarias no es determinante ya que la mayoría de estas son endógenas, es decir que el paciente se infecta con microorganismos de su propia flora fecal, quedando su importancia reducida a algunos instrumentos quirúrgicos y el uso de catéteres urinarios que funcionan como vehículos de transmisión para introducir al microorganismo através de la uretra en pacientes hospitalizados, produciendo complicaciones graves de infección de vías urinarias de adquisición nosocomial como bacteriuria crónica, bacteremia, toxicidad por antibióticos e insuficiencia renal. Las infecciones de vías urinarias tienen una amplia distribución geográfica y con frecuencia se encuentran asociadas al bajo nivel socioeconómico.

Las infecciones asintomáticas de las vías urinarias son las más comunes siendo uno de los problemas más importantes, que determinan que tan frecuentemente las infecciones asintomáticas originan infecciones sintomáticas y por los mismo son responsables de la alta morbilidad. (110)

Huésped:

Una vez que el microorganismo ha ingresado a la uretra asciende hacia las vías urinarias altas pudiendo ocasionar infecciones en todos los órganos del sistema genitourinario, cuyos signos y síntomas son diferentes. La infección sintomática del sistema urinario puede ser aguda y crónica, y la sintomatología incluye polaquiuria, disuria, poliuria,

hematuria, fiebre, dolor abdominal y lumbar acompañando a la micción, incontinencia urinaria, cólico general y edema generalizado, en los recién nacidos los síntomas incluyen poca ganancia de peso, apatía, anorexia, diarrea, vómito, distensión abdominal, masa renal dolorosa, ictericia y cianosis.,, , ., .

Entre los factores predisponentes del huésped se encuentran la edad, el sexo, los hábitos sexuales, el pH urinario, la estasis urinaria (retención de orina en la vejiga por Cistocele o mal formación), la obstrucción de vías urinarias que favorecen el reflujo vesico-uretral, la calidad del aparato inmunológico, la insuficiencia renal, la glomerulonefritis, cualquier padecimiento que modifique la arquitectura celular del aparato urinario, enfermedades metabólicas como la Diabetes Mellitus, la litiasis urinaria y el embarazo.,, .,

El volumen urinario abundante, el flujo libre, el vaciamiento vesical completo y el pH ácido constituyen defensas importantes contra las infecciones bacterianas. En los lactantes la infección urinaria ocurre con mayor frecuencia entre los niños que entre las niñas, manteniéndose paralela con el mayor número de obstrucciones por anomalías del sistema urinario, en los niños.

Después del primer año de vida la infección del sistema urinario es más común entre las niñas debido a la contaminación del vestibulo con la flora fecal y lo corto de la uretra. En encuestas hechas entre los escolares, se ha encontrado que sólo 0.05% de los niños tenían bacteriuria,

mientras que cuando menos 2% de las niñas las presentaban en sus muestras de orina; en años subsiguientes la infección es rara entre los hombres hasta la edad de la hipertrofia prostática (más de 40 años de edad), pero existe un aumento de la frecuencia de infecciones entre las mujeres, hasta la edad de 70 años, cuando aproximadamente el 10% de las mujeres tienen infección urinaria...)

Agente Causal:

Las infecciones en vías urinarias son producidas en un 60-85% por Escherichia coli, del 5 al 10% a otras especies del género Enterobacter, raramente se han aislado Salmonellas, Shigellas y Serratia (...), del 5 al 10% por diversas bacterias como Enterococos, Pseudomona, Staphylococcus aureus, Streptococo del grupo A y B, Micoplasma, Chlamydia trachomatis, algunos anaerobios y virus.

Se ha reportado en Estados Unidos que del 5 al 100% de las cistitis femeninas se deben a Staphylococcus saprophyticus, en algunos pacientes inmunosuprimidos se ha logrado aislar hongos principalmente Candida albicans y en pacientes multitratadas la presencia de formas L-bacterianas...)

Los patógenos responsables de IVU se derivan en su mayor parte de la propia flora fecal del paciente. Lamentablemente las infecciones que se adquieren en el medio hospitalario por lo general son exógenos, ya que los patógenos se introducen como resultado de la instrumentación en las vías urinarias, ya sea que se trate de una

cateterización o procedimientos quirúrgicos. Hasta 80% de todas las IVU de adquisición hospitalaria se deben al uso de algún cateter en el aparato genitourinario en el 5% de los pacientes, los factores precipitantes incluyen otras formas de manipulación urológica, tal como la citoscopia o dilatación uretral.

Los pacientes hospitalizados tratados con catéter fijo son especialmente susceptibles a infecciones con bacterias patógenas Gram (-) las cuales invaden el sistema de vías urinarias por una de las siguientes rutas:

a) Durante la introducción del catéter, las bacterias podrían penetrar o transportarse desde la uretra hacia la vejiga.

b) Las bacterias podrían tener acceso a la vejiga através de la película delgada del líquido uretral sobre la cara externa del catéter en la interfase catéter-mucosa.

c) Consecutivo a la contaminación del aparato, las bacterias podrían migrar hacia la vejiga através de la luz interna del catéter.

La duración del cateterismo es también un factor importante. La frecuencia de infección varia desde 1% en cateterización sencilla hasta 100% en pacientes en quienes el procedimiento se realiza de manera abierta y durante más de cuatro días, inclusive cuando el sistema de drenado es cerrado, casi la mitad de todos los pacientes cateterizados durante catorce o más días presentan infección en vías urinarias.

Aún cuando desde hace tiempo se insiste en el uso de sistemas cerrados de drenado para pacientes con catéteres fijos, como un medio eficaz de reducir la exposición de la persona a las bacterias hospitalarias patógenas.

Entre pacientes hospitalizados, la infección cruzada es común y podría presentarse por contacto de paciente y personal del hospital o de paciente a paciente. El agua, hielo, lavados, humidificadores, desinfectantes contaminados se han visto implicados en el caso de infección cruzada.

Dos diferentes poblaciones de pacientes tienen un riesgo especialmente elevado de contraer infección de vías urinarias hospitalarias a saber, los del ramo de la ginecología quienes antes de tener 50 años de edad suelen adquirir infecciones relacionadas con la introducción de catéteres. El otro grupo es el de los varones de 50 años de edad o mayores con patologías debilitantes. (7, 12)

BACTERIOLOGIA.

Aunque en forma característica la bacteriuria se define como 100,000 UFC/ml. de orina, cuentas menores podrían ser indicativas en pacientes asintomáticos de bacteriuria clínicamente importante. (13)

En primer lugar las cuentas bacterianas mencionadas no son diagnósticas en un sentido absoluto, ya que sólo indican alta probabilidad de infección o contaminación.

Por lo tanto, una cuenta bacteriana de 10^8 UFC/ml. o más, en una muestra única de orina, al azar, proporciona pruebas de infección con una confiabilidad de 80%, esto significa que una de cada cinco personas que aporten una muestra única de orina en la que se obtenga una cuenta bacteriana de 10^8 UFC/ml. ha sido producida por contaminación.

La confiabilidad con la cual puede diagnosticarse bacteriuria se eleva hasta en un 95% cuando dos muestras consecutivas tienen una cuenta de 10^5 UFC/ml. o menos, es signo de contaminación con una confiabilidad de 80% y sólo una de cada cinco personas que proporcionan una muestra de tales características tendrán en una muestra posterior una cuenta de 10^5 UFC/ml. o mayor lo que significa que :

Recuentos bacterianos mayores a 100,000 U.F.C./ml 80% corresponde a infecciones con manifestaciones clínicas y 20% corresponde a bacteriurias asintomáticas; y recuentos bacterianos menores a 10,000 U.F.C./ml 20 % corresponde a infecciones con manifestaciones clínicas y 80% corresponde a bacteriuria asintomática o muestras contaminadas.

1.3. GENERALIDADES DEL APARATO GENITOURINARIO.

ANATOMIA.

El aparato genitourinario está constituido por: riñones, ureteres, vejiga, y uretra. La unidad fisiológica funcional es la nefrona constituida por el glomerulo, la capsula de Brouman, la arteria aferente, la arteria eferente, los tubulos distal y proximal, el asa de Henle y el tubo colector.

Los glomerulos se localizan en la corteza renal, mientras que los tubos colectores se localizan en la medula, formando los calices que se comunican a los ureteres, estos desembocan a la vejiga, comunicada al exterior por la uretra que en la mujer es más corta que en el hombre....,

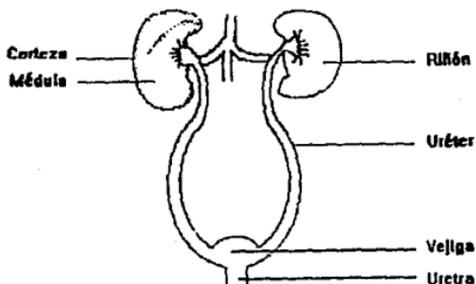


figura 2. Aparato Genitourinario

FISIOLOGIA.

La función del riñón es la eliminación de metabolitos de la sangre por medio de procesos osmóticos y de reabsorción que se efectúan en la nefrona, desempeñando un papel de vital importancia en el mecanismo homeostático de los líquidos corporales, los riñones pueden modificar la cantidad de agua que el cuerpo pierde por la orina, igualmente pueden modificar la cantidad y calidad de electrolitos que el organismo elimina en la orina, por lo tanto ayudan a mantener el equilibrio salino de la sangre y líquidos tisulares. La orina es un líquido transparente de color y olor "suigéneris" que es formada a nivel del glomérulo, almacenada en vejiga y eliminada por uretra, constituida por un 98% de agua y el resto por urea en una concentración de 900 mg%, sodio en una concentración de 150 meq/L, creatinina en una concentración de 150 meq/L y cloruros principalmente.,.,,

FUNCIONES DEL RIÑON.

Las funciones del riñón consisten en:

- a) Eliminar el exceso de agua del organismo.
- b) Eliminar los productos de desecho del metabolismo, liberando así a la sangre de residuos mortales en potencia, tales como el exceso de urea y creatinina.
- c) Eliminar las sustancias extrañas como ciertos medicamentos.

d) Retener las sustancias necesarias para la fisiología normal, como proteínas, aminoácidos, electrolitos y glucosa.

e) Regular el equilibrio electrolítico y la presión osmótica de los líquidos del organismo.

Siendo esencial para las funciones de las células el mantenimiento relativamente constante de la composición de líquido extracelular, cuyos cambios necesariamente se reflejan en líquido intracelular, se comprende la importancia de la correcta función del riñón, órgano que, junto con los pulmones que regulan las concentraciones de O_2 y CO_2 , conserva adecuadamente la composición de líquido extracelular, como resultado de cuatro procesos:

a) La filtración del plasma sanguíneo por los glomérulos,

b) La reabsorción selectiva por los tubulos de los materiales necesarios para el mantenimiento adecuado del líquido extracelular,

c) La secreción por los tubulos de ciertas sustancias de la sangre que pasan a la luz de aquellos y se añaden a la orina incipiente y

d) Del intercambio de iones Hidrógeno y producción del amoníaco para la conservación del álcali.

La orina se forma como resultado de estos cuatro procesos, siendo de un millón de nefronas el contenido de cada riñón. (1,1)

1.4. ANTIMICROBIANOS.

Los antimicrobianos son un grupo de fármacos que está permanentemente de actualidad al constituir la base fundamental del tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Es conveniente fijar el significado de los siguientes términos:

Antibióticos:

Son sustancias químicas producidas por microorganismos y que poseen acción antimicrobiana.

Quimioterapéuticos:

Son compuestos obtenidos por síntesis químicas y dotados igualmente de acción antimicrobiana.

Antimicrobiano:

Es un término genérico que incluye a los compuestos obtenidos a partir de microorganismo (antibióticos) y los producidos por síntesis químicas (quimioterapéuticos).

Los antimicrobianos se pueden definir como las sustancias químicas producidas por microorganismos o sintetizadas en el laboratorio, que son capaces de inhibir el crecimiento microbiano, e incluso de destruir microorganismos a bajas concentraciones y sin producir efectos tóxicos en el huésped.

Los antimicrobianos para ser considerados como tales, deben reunir las siguientes características: poseer acción

antimicrobiana, ser activos contra los microorganismos a baja concentración y tener mínima toxicidad para el huésped....,

Los antimicrobianos ejercen su acción de forma específica sobre alguna estructura o función microbiana. Esta actividad la realizan a concentraciones muy pequeñas ($\mu\text{g/L}$).

Este hecho los diferencia de otras sustancias que también tienen acción antimicrobiana pero solamente cuando se utilizan a concentraciones muy elevadas.

ORIGEN DE LOS ANTIMICROBIANOS.

De forma general, el origen de los antimicrobianos puede clasificarse de la siguiente manera:

a) Natural o biológico:

Quando son obtenidos a partir de microorganismos, bien sean bacterias (*Bacillus*, *Streptomyces*, etc.) u hongos (*Penicillium*, *Cephalosporium*, *Micromonospora*) este es el caso de la Polimixina, Cloramfenicol, por un lado y Penicilina, Cefalosporina y Gentamicina por el otro.

b) Sintético:

Quando se obtienen de manera total por procesos de síntesis químicas como las sulfamidas y quinolonas.

c) Semisintético:

En este caso, el núcleo fundamental de un determinado antimicrobiano producido por un microorganismo se modifica en el laboratorio para conseguir unas propiedades diferentes que mejoren el espectro, las características farmacocinéticas o disminuyan los efectos secundarios. Un ejemplo de este grupo

lo constituyen las aminobencilpenicilinas (ampicilina, amoxicilina, piperacilina, etc.) que tienen su origen en el ácido 6-aminopenicilánico, obtenido de Penicillium chrysogenum y al que se le han incorporado diferentes cadenas laterales, consiguiéndose así compuestos con mayor espectro, superior actividad o diferentes propiedades farmacocinéticas....

CLASIFICACION.

Existen diferentes criterios para agrupar los antimicrobianos atendiendo a su origen, efecto antimicrobiano, mecanismo de acción, espectro de actividad y, fundamentalmente, estructura química.

TABLA 1. CLASIFICACION DE LOS ANTIMICROBIANOS POR LA ESTRUCTURA QUIMICA.

Betalactámicos
Aminociclitolos
Tetraciclinas
Polipéptidos
Sulfamidas
Cloramfenicol y derivados
Macrólidos
Lincosamidas
Rifampicinas
Fosfomicina
Quinolonas
Nitroimidazólicos
Poliénicos
Primidinas
Imidazólicos

Por su efecto antimicrobiano se dividen en:

a) **Bacteriostáticos:**

Cuando las concentraciones que alcanzan en suero y tejidos impiden el desarrollo y multiplicación de las bacterias sin destruirlas, y al retirar el medicamento el microorganismo puede multiplicarse de nuevo. Con este tipo de antimicrobianos, es fundamental la actuación de los mecanismos defensivos del huésped.

b) **Bactericidas:**

Cuando su acción es letal produciendo la lisis bacteriana, con efectos irreversibles. El prototipo de agentes bactericidas lo constituyen los que actúan sobre la pared (betalactámicos) o sobre la membrana citoplásmica de la bacteria (polimixina).

Por su espectro:

Los antimicrobianos se dividen en función del tipo de microorganismo sobre el que tienen actividad, en antibacterianos, antivíricos, antifúngicos y antiprotozoarios.

Existen varios tipos de antibacterianos, según la amplitud de su espectro.

a) **De amplio espectro:**

Son aquellas moléculas activas sobre un gran número de especies bacterianas (tetraciclinas).

b) De espectro intermedio:

Cuando tienen acción sobre un número limitado de especies (macrólidos).

c) De espectro reducido:

Solamente son activos sobre un número pequeño de especies bacterianas (Polimixina).

Por su mecanismo de Acción:

Cada familia o grupo de antimicrobianos tiene una forma característica y preferente de actuación. Los antimicrobianos ejercen su efecto sobre algunas de las siguientes estructuras o funciones:

a) Impidiendo la síntesis de la pared bacteriana,

b) Alterando la permeabilidad de la membrana citoplásmica de la célula bacteriana,

c) Inhibiendo la síntesis proteica y

d) Bloqueando la síntesis de ácidos nucleicos.,.,.,

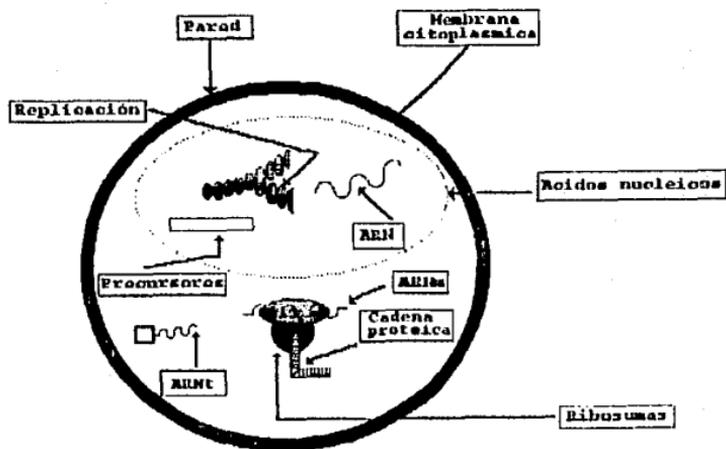


fig 3. Puntos de actuación de los antimicrobianos.

Tomado de ...

Inhibición de la síntesis de la pared.

La pared es un elemento existente en todas las bacterias, que se comporta como elemento protector de la integridad celular e impide el estallido de la misma, ya que en el interior bacteriano existe una gran presión osmótica.

La síntesis parietal constituye un proceso complejo en el que intervienen al menos treinta enzimas y tiene lugar en cuatro etapas: formación del precursor, transporte del precursor a través de la membrana, formación del polímero lineal y transpeptidación.

Fosfomicina y cicloserina interfieren la síntesis de la pared en la primera etapa. La fosfomicina bloquea la unión de fosfoenol piruvato con el UDP-NaG, mientras que la cicloserina, por su analogía estructural con la D-alanina, impide el proceso de L-alanina a D-alanina y la formación del dipéptido D-alanina-D-alanina a partir de la D-alanina.

La bacitracina actúa en el segundo paso de la síntesis del peptidoglicano, en concreto, interfieren el transporte de N-acetilaurámico.

La vancomicina y la ristocetina se unen al extremo D-alanina-D-alanina del pentapéptido, impidiendo así la transferencia del disacárido pentapéptido al lípido portador de la membrana citoplásmica. En el caso de la vancomicina se sabe que también altera la permeabilidad de la membrana y bloquea la síntesis de RNA.

Los antimicrobianos betalactámicos se unen a unos receptores enzimáticos que están situados en la cara externa de la membrana bacteriana y que llevan a cabo la transpeptidación.

Estos receptores son proteínas que reciben el nombre de proteínas fijadoras de las penicilinas ó PBP (Penicillin-Binding Proteins) y son transpeptidasas, carboxipeptidasas y endopeptidasas implicadas en las fases finales de formación de la pared bacteriana, así como en la reorganización de la misma durante los procesos de división y crecimiento bacteriano. Los antibacterianos betalactámicos se unen a una o varias de estas PBP, que pueden ser diferentes para cada uno de ellos.

En Escherichia coli se han identificado las PBP 1a, 2, 3, 4, 5 y 6, y se ha comprobado que cada una de ellas tiene una función diferente.

Los betalactámicos son el prototipo de antimicrobianos bactericidas. Son fármacos que además de ser capaces de interrumpir la síntesis de la pared bacteriana, provocan la pérdida de un inhibidor de alguna enzima responsable de la lisis celular. Por lo tanto, el efecto lítico se manifiesta en las bacterias que poseen autolisinas (mureína-hidrolasas), mientras que en las que no las tienen, los betalactámicos producen solamente un alargamiento celular.

Los antimicrobianos activos sobre la pared bacteriana son bactericidas, ejercen su acción de manera fundamental cuando la bacteria se encuentra en fase de crecimiento activo, poseen mayor eficacia sobre las bacterias Gram (+) y son poco tóxicos.

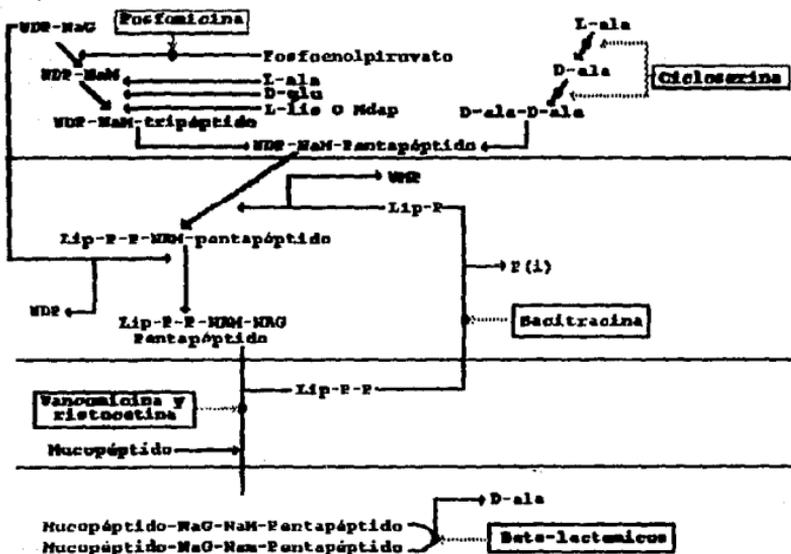


fig 5. Síntesis de la pared bacteriana

Tomado de ...

Acción sobre la membrana citoplásmica.

La membrana bacteriana tiene como propiedad más importante la de actuar como una barrera selectiva controlando la composición del medio interno celular. Por esta razón cuando es modificada se alteran los procesos de permeabilidad y la célula pierde proteínas, iones y ácidos nucleicos, y se produce de esta forma la lisis bacteriana.

Los principales antimicrobianos que actúan al nivel de la membrana citoplásmica son las polimixinas (antibacterianos) y los poliélicos (antifúngicos).

Las polimixinas tienen un extremo liposoluble que se une a los fosfolípidos de la membrana y un extremo hidrosoluble que penetra en la parte hidrofílica. Se comportan, por tanto, como detergentes catiónicos y desorganizan la membrana bacteriana.

Los poliélicos (la nistatina y la anfotericina) actúan de forma similar, pero se combinan con los esteroides de la membrana, compuestos que solamente existen en hongos y micoplasmas.

Los antibacterianos que actúan sobre la membrana bacteriana se caracterizan por ser más activos sobre las bacterias Gram (-) que Gram (+) y su efecto es bactericida...

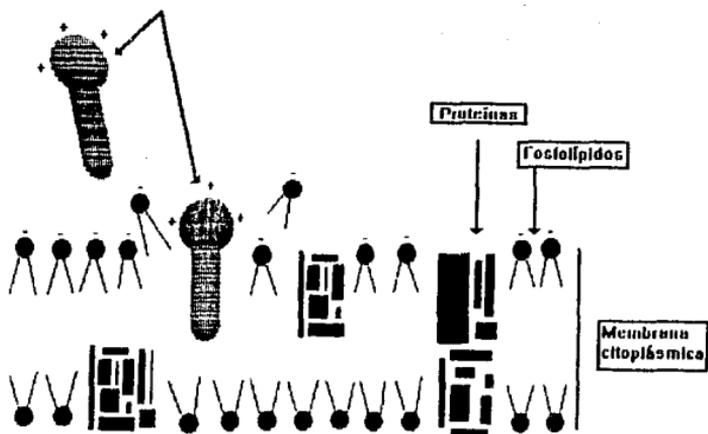


fig 5. Acción sobre la membrana citoplásmica

Tomado de (11)

Inhibición de la síntesis proteica.

La síntesis proteica comienza con la transcripción a ARNm de la información genética en el DNA del cromosoma bacteriano, por intervención de una RNA-polimerasa.

El proceso de síntesis proteica como tal se realiza en tres etapas: 1) iniciación, 2) elongación, que comprende tres

fases; reconocimiento, transferencia y translocación, y 3) terminación.

Son varios los antimicrobianos que inhiben la síntesis proteica. El prototipo lo constituyen los aminoglicósidos, siendo el de la estreptomina el mejor conocido. La estreptomina se une a la subunidad 30 S del ribosoma, de forma irreversible, alterando la fase de reconocimiento y distorsionando el codon del lugar A, con lo que, por un lado se detiene la síntesis proteica y, por otro, se forman proteínas defectuosas y, por lo tanto, no funcionales. El resto de aminoglicósidos se une a otras proteínas de ribosoma diferentes de las que se fija la estreptomina. Las tetraciclinas actúan de forma parecida.

En la fase de transferencia intervienen el cloramfenicol y las lincosamidas. Ambos se unen a la subunidad 50 S del ribosoma e inhiben la enzima peptidiltransferasa, con lo que impiden la transpeptidación.

Los macrólidos, el ácido fusídico también se fijan a la subunidad 50 S, pero no bloquean la transpeptidación sino la translocación, pues modifican los factores que suministran la energía necesaria para el proceso de translocación.,,,,

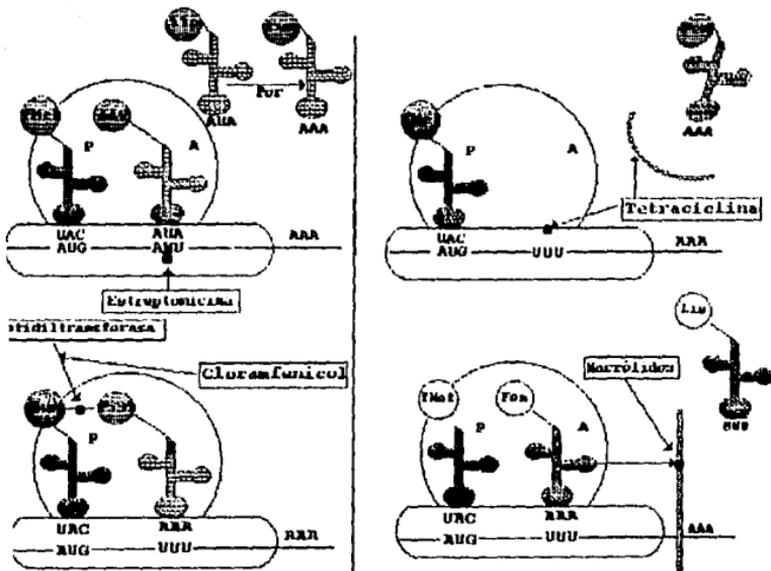


Fig 6. Inhibición de la síntesis proteica

Tomado de

Bloqueo de la síntesis de ácidos nucleicos.

Los antimicrobianos pueden bloquear la síntesis de ácidos nucleicos de tres formas:

- 1) Interfiriendo la replicación del DNA,
- 2) Impidiendo la transcripción y
- 3) Inhibiendo la síntesis de metabolitos esenciales.

Las quinolonas interfieren por que inhiben la DNA-girasa. Se les conoce, por tanto, como inhibidores de las girasas. Esta enzima, o topoisomerasa II, es la que corta la doble hélice del DNA cromosómico en fragmentos a los que superenrolla en sentido negativo, para posteriormente proceder al sellado de los extremos de DNA que fuerón cortados.

La girasa del DNA consta de cuatro subunidades (2 subunidades alfa y 2 subunidades beta) las subunidades alfa son las responsables de los cortes y del nuevo cierre de los puntos de ruptura, mientras que las subunidades beta inducen los superenrollamientos negativos.

Las quinolonas impedirían el cierre de los puntos de ruptura anteriormente citados.

La síntesis de ácido nucleicos se interrumpe cuando se bloquea la síntesis de bases púricas o pirimidicas. Las sulfamidas impiden la formación de ácido fólico por un mecanismo competitivo, pues son análogas estructuralmente del ácido paraaminobenzoico (PABA).

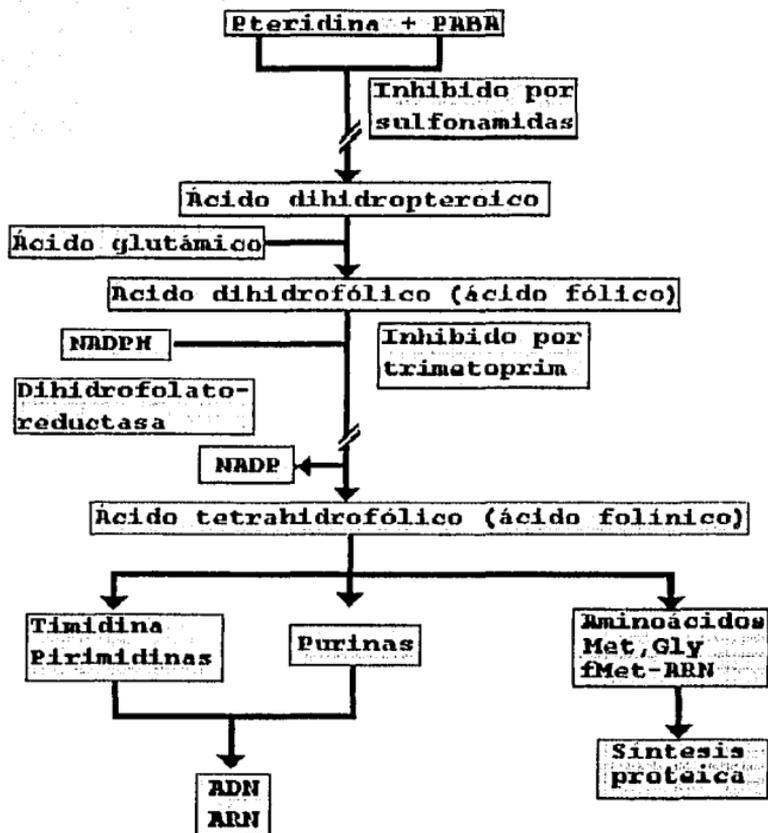


fig 7. Síntesis de los ácidos nucleicos

Tomado de ...

RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS.

Se denomina resistencia a la disminución o ausencia de susceptibilidad de una cepa bacteriana a un determinado antimicrobiano. De forma práctica, se considera que una cepa bacteriana es resistente a un antimicrobiano cuando su crecimiento solamente se inhibe con concentraciones superiores a las que el fármaco puede alcanzar en el lugar de la infección. La resistencia bacteriana puede ser debida a factores ambientales (resistencia ambiental), o a causas dependientes directamente del microorganismo....,

El término de resistencia ambiental se utiliza para referir la resistencia debida a los factores fisico-químicos que pueden hacer que un antimicrobiano sea inactivo sobre un microorganismo.

La anaerobiosis, las altas concentraciones de cationes y el pH ácido incrementan la resistencia a aminoglicósidos. La resistencia debida a causas exclusivas microbianas es más importante.

ORIGEN DE LA RESISTENCIA.

a) Origen no genético.

Habitualmente se requiere para la mayoría de las acciones de los antimicrobianos, la replicación activa de las bacterias. Consecuentemente los microorganismos que están activos en su metabolismo (es decir, que no se encuentran en la fase de multiplicación) pueden ser fenotípicamente

resistentes al antibiótico, al cual la cepa fué previamente susceptible.

La resistencia a más de un antibiótico es observada como resultado de una mutación en tal punto, el antibiótico puede tener un modo de acción, común al objetivo común y puede ser también de la misma clase química (ej: aminoglucósidos, beta-lactámicos y macrólidos) existen numerosos reportes sobre la múltiple resistencia y algunas veces del fracaso durante la terapia con muchos de los antibióticos beta-lactámicos.

La inducción de betalactamasa muestra ser responsable del antagonismo entre ciertos antibióticos beta-lactámicos. Así, cuando se usan concentraciones subinhibitorias, estas drogas son capaces de antagonizar una segunda droga beta-lactámica, actuando como una enzima inductora. Claramente, combinaciones que contienen dos antibióticos beta-lactámicos es anulada para el tratamiento de infecciones causadas por beta-lactamasa inducibles.,.,,

b) Origen genético.

La resistencia se adquiere después de un cambio en el DNA este cambio puede ocurrir por alteración en la estructura del DNA cromosómico ó por adquisición de un DNA extracromosómico.

La alteración del DNA se llama mutación y la adquisición del DNA extracromosómico es el resultado del intercambio genético.

Estos cambios llevan a la formación de enzimas u otras proteínas que inactivan a los antibióticos o hacen difícil el acceso a su sitio de acción. . . .

RESISTENCIA CROMOSOMICA.

El criterio actual de como aparece la resistencia en una gran población de células bacterianas expuestas a un agente antimicrobiano es algo simple. Si está gran población es poco resistente genotípicamente (poseen resistencia constitutiva al antibiótico en cuestión) la habilidad de esas células para crecer en presencia del antibiótico conlleva a una nueva población de progenie que son más resistentes genotípicamente. La cuestión es que la resistencia genotípica está altamente relacionada al proceso de mutagénesis microbiana general.

Con muchos agentes, tales como radiaciones y luz ultravioleta, se dan cambios genéticos más o menos espontáneos en el DNA, puede ocurrir como el resultado de la fuerza química o física a la cual la célula está sujeta.

Estos cambios mutacionales pueden darse en presencia o ausencia de un antimicrobiano, ocurriendo mutaciones en un solo punto. Si el cambio es de resistencia a un agente antimicrobiano, la resistencia puede aparecer por cualquiera de las dos siguientes vías:

a) Si el cambio está específicamente relacionado al antibiótico (ej: Un aumento en la cantidad de una enzima, como la beta-lactamasa, la cual hidroliza a la penicilina) un alto nivel de resistencia puede inesperadamente ser observado.

b) Si el cambio genético está relacionado indirectamente a una acción bioquímica del antibiótico, pequeños aumentos en la resistencia pueden ocurrir, pero si el pequeño aumento aparece varias veces en la población bacteriana un desarrollo gradual de la resistencia al antibiótico puede ser observada.,.,.,.

RESISTENCIA EXTRACROMOSOMICA.

En contraste a una relativa mutación en un sólo punto, parcialmente referido el cromosoma bacteriano (en el cual un sólo nucleótido es alterado) son varios los cambios en los cuales grandes pedazos de DNA externos pueden ser introducidos a la célula bacteriana. Si éstos codifican a enzimas que afectan la sensibilidad de los antibióticos se puede llegar a presentar un cambio en la resistencia del microorganismo, estos elementos extracromosómicos son llamados plásmidos.

Los plásmidos son moléculas de DNA circular cerrado y superhelicoidal que se reproducen independientemente del cromosoma bacteriano. Los factores de resistencia

extracromosómica de las bacterias Gram (-) se llaman factores R. El factor R contiene dos unidades funcionales distintas:

1) Es llamada "Factor de Transferencia de Resistencia" y posee la información necesaria para la replicación autónoma y la transferencia por conjugación.

2) La otra unidad codifica para la resistencia al antibiótico y es denominada determinante r, el cual puede contener a su vez varias unidades y codificar para multiresistencia, la cual puede ser adquirida para otras bacterias si los determinantes son transferidos en bloque.

Los genes con información para la resistencia están contenidos frecuentemente en elementos genéticos conocidos como transposones (tn), reciben este nombre por su capacidad de ser transferidos de una posición a otra dentro de un replicón o pueden ser transportadas a un replicón diferente.

La transferencia del factor R durante el acoplamiento depende de apéndices externos de tipo piloso, los pelos sexuales, que facilitan la transferencia de plásmidos de las bacterias macho (dadoras) a las bacterias hembras (receptoras) las cuales no tienen pelos. El número de determinantes de resistencia unidos a los factores de transferencia de la resistencia determinan el número de antibióticos a los que la bacteria se hace resistente. Un factor R puede tener muchos genes, cada uno de los cuales es responsable de la resistencia a un antibiótico diferente...

Quando una bacteria se infecta con factor R, la célula desarrolla pelos sexuales y se convierte en célula dadora. La capacidad para transmitir la resistencia por conjugación, es máxima en las bacterias que han adquirido recientemente un factor R. El número de células que son dadoras competentes declinan después de algunas generaciones, cuando hay represión de la capacidad para producir pelos sexuales...

El material genético y los plásmidos pueden ser transmitidos mediante los siguientes mecanismos:

Transformación:

La exposición bacteriana a un DNA aislado de diferente especie proporciona la posibilidad que algunos de esos DNA's entren a la célula viable y pueda ser incorporada al cromosoma. El proceso opera con una eficiencia relativamente baja y muchos DNA's extraños provienen de cepas con las cuales tienen algo en común. Esto puede ocurrir espontáneamente o a través de la manipulación en el laboratorio.

Transducción:

Fagos de células Gram (-) y Gram (+) pueden entrar a células receptoras sensibles a fagos de cepas bacterianas relacionadas.

El DNA de fagos infecciosos puede ser insertado al genoma bacteriano, y en seguida se replica con el DNA bacteriano.

Si el DNA codifica para proteínas que confieren resistencia a los antibióticos, esa acción puede ser un mecanismo por el cual la célula infectada adquiere inesperadamente resistencia a un antibiótico, es un factor observado que el fago puede acarrear simultáneamente determinantes de resistencia a más de un antibiótico, y la explicación a la resistencia que de pronto aparece a dos o más antibióticos algunas veces no está relacionado con los otros en términos de estructura o modo de acción.

Conjugación:

Ocurre una transferencia unilateral del material, entre bacterias del mismo género o de diferentes géneros, durante el proceso de conjugación. Esta transferencia está mediada por un factor de fertilidad (F) que resulta en la extensión de los pelos sexuales de la célula donadora a la receptora el plásmido o algún otro DNA es transferido a través de estos túbulos de proteínas del donador al receptor.

Una serie de genes estrechos, determina cada uno la resistencia a un antibiótico entre los géneros de bacterias Gram (-). . . .

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad la vigilancia epidemiológica de las infecciones exige cada día más la participación activa del Laboratorio de Microbiología.

La aparición de cepas resistentes al tratamiento y de nuevos antibióticos en el mercado imponen la revisión periódica de los patrones de resistencia.

En el Hospital General de Zona #57 que incluye las Zonas de Cuautitlán de Romero Rubio, Cuautitlán Izcalli, Lechería, Tequesquihuac y Tlalnepantla Edo. de México se carece de pruebas de sensibilidad que sirvan de referencia de los microorganismos, más comúnmente aislados en IVU.

Por otra parte la prescripción de nuevos fármacos como la Ciprofloxacina que es una nueva quinolona fluorada que se ha estado empleando como sustituto en el tratamiento de IVU, sin conocer comparativamente su acción con antibióticos empleados en estas infecciones como son la Ampicilina, Amikacina, Gentamicina, Acido Nalidixico y Nitrofurantoina.

OBJETIVO GENERAL.

Conocer la incidencia y respuesta a la Ampicilina, Gentamicina, Amikacina, Acido nalidixico, Nitrofurantoina y estudio de la Ciprofloxacina como antibiótico alternativo en cepas bacterianas aisladas en pacientes con infección en vías urinarias en pacientes del Hospital General de Zona No.57 La Quebrada Cuautitlán Izcalli Edo. de México.

OBJETIVOS PARTICULARES.

- Conocer la incidencia de las cepas bacterianas aisladas en pacientes del Hospital General de Zona #57 La Quebrada, durante el periodo de tiempo de 1991-1992.

- Comparar la respuesta de los antimicrobianos empleados en el tratamiento de infecciones de vías urinarias Ampicilina, Gentamicina, Amikacina, Acido Nalidixico, Nitrofurantoina y la Ciprofloxacina por el Método de Dilución en Placa.

- Establecer antecedentes epidemiológicos de las infecciones en vías urinarias, mediante las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos Ampicilina, Gentamicina, Amikacina, Acido nalidixico, Nitrofurantoina y Ciprofloxacina.

MATERIAL Y METODOS.

Durante un periodo de un año (Enero a Diciembre de 1982) se trabajaron un total de 1,631 muestras de urocultivos en el laboratorio de microbiología de los cuales 525 resultaron positivos. De estos aislamientos se eligieron 100 cepas en base a las características clínicas del paciente para realizar pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos, Ampicilina, Gentamicina, Amikacina, Acido nalidixico, Nitrofurantoina y Ciprofloxacina de pacientes hospitalizados y de consulta externa del Hospital General de Zona No.57 La Quebrada.

Las cepas elegidas fueron las siguientes: Escherichia coli (78), Klebsiella pneumoniae (8), Enterobacter agglomerans (4), Proteus vulgaris (3), Citrobacter freundii (3), Proteus mirabilis (2), Enterobacter aerogenes (2).

Tabla(II)

Para este estudio se trabajaron además las cepas control:

Escherichia coli ATCC 25922

Staphylococcus aureus ATCC 25923

Pseudomona aeruginosa ATCC 27853

**GRUPO A LAS CUARTEL DE LAS ESCUELAS PRIMARIAS DE
MEXICO Y LAS CUARTELAS DE LAS ESCUELAS PRIMARIAS DE
MEXICO Y LAS CUARTELAS DE LAS ESCUELAS PRIMARIAS DE**

BACTERIA	FRECUENCIA
ESCHERICHIA COLI	78
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	8
ENTEROBACTER AGGLOMERANS	4
PROTEUS VULGARIS	3
CITROBACTER FREUNDII	3
PROTEUS MIRABILIS	2
ENTEROBACTER AEROGENES	2

TABLA II

REACTIVOS Y MEDIOS DE CULTIVO.

- Placas de Agar Eosina Azul de Metileno
- Placas de Agar MacConkey
- Placas de gelosa sangre
- Placas de Agar de Mueller-Hintón (15 cms.de diámetro)
- Tubos con caldo de Mueller-Hintón
- Tubos con Agar Hierro de Kliger
- Tubos con medio MIO
- Tubos con caldo Urea
- Tubos con Agar Citrato de Simmons
- Tubos con Agar Malonato
- Tubos con Agar Lisina
- Agar de Soya y Trypticaseina
- Infusión Cerebro Corazón (BHI)
- Agua destilada estéril
- Jabón quirúrgico
- Reactivo de Erlich (p-dimetilaminobenzaldehido)
- Cristal violeta
- Safranina
- Yodo
- Yoduro de Potasio
- Alcohol acetona
- Sales puras de los antibióticos:
 - Ampicilina (Sanfer)
 - Amikacina (Mead-Johnson)
 - Acido Nalidixico (Winthrop)
 - Ciprofloxacina (Bayer)

Gentamicina	(Scheramex)
Nitrofurantoina	(Norwich Pharmacal)

(Todos los medios de cultivo empleados fuerón de laboratorios Merck)

APARATOS.

- Asa calibrada de 0.001 ml.
- Autoclave de vapor
- Balanza analítica
- Balanza granataria
- Centrifuga
- Desecador
- Mechero
- Microscopio compuesto
- Replicador de Steers

MÉTODOS.

a) Toma de la muestra

El método que permitió la obtención de la muestra de orina fue el siguiente:

Chorro medio de la micción:

Ya que la primera parte del chorro arrastrará los microorganismos que colonizan la uretra y, de esta forma la fracción media tiene menor riesgo de contaminación. Es necesario el lavado previo de genitales con agua y jabón sin

antisépticos, la mujer tiene que separar los labios mayores y el varón retraer el prepucio.,.,.,

b) Observación directa.

Se coloca una gota de orina sin centrifugar en un portaobjetos limpio, se coloca un cubreobjetos y se examina inmediatamente, se reportan bacterias, levaduras, células (hematíes, leucocitos y epiteliales) se reportan por (+) según la cantidad observada.,.,.,

c) Exámen del sedimento urinario.

Se centrifugan de 10-15 ml. de orina a 2000 rpm. durante 5 minutos, se elimina el líquido sobrenadante, se suspende el sedimento en la orina que baja por las caras del tubo, se mezcla y se coloca con asa sobre el portaobjeto, se deja secar y se realiza tinción de Gram para la observación de bacterias y levaduras.,.,.,

d) Método de Haeprich o del asa calibrada para el recuento de bacterias en orina.

Se mezcló la orina y se sembró con el asa calibrada primero en placas de agar EMB y después en placas de gelosa sangre.

Se incubarán de 24 a 48 horas a 37°C.

Se contó el número de colonias y se procedió a la identificación de los microorganismos aislados realizando observación de la morfología colonial, tinción de Gram, pruebas bioquímicas (Citrato, H₂S, Movilidad, Indol, Lisina,

Ornitina, Malonato, Urea, Formación de gas de glucosa, Fermentación de glucosa). (17, 20)

Para la identificación se emplea la tabla 3 de pruebas bioquímicas.

ENTEROBACTERIA	BIOQUIMICA	
	E. COLI	
SHIGELLA	-	-
EDMANSIELLA	-	-
S. TYPHI	-	-
S. ENTERITIDIS	-	-
S. CHOLERA SUIS	-	-
S. ARIZONAE	-	-
C. FREUNDII	-	-
C. DIVERSUS	-	-
K. PNEUMONIAE	-	-
K. OXYTOCA	-	-
K. OZANAE	-	-
K. RINOSCLEROMA	-	-
E. AEROGENES	-	-
E. CLOACAE	-	-
E. AGGLOMERANS	-	-
H. ALUEI	-	-
S. LIQUEFACIENS	-	-
S. MARCESCENS	-	-
S. RUBIDEA	-	-
P. VULGARIS	-	-
P. MIRABILIS	-	-
P. INCONSTANS	-	-
P. RETIGERI	-	-
P. MORGANI	-	-
V. PESTIS	-	-
V. PSEUDOTUBER	-	-
V. ENTEROCOLITICA	-	-
LACTOSA	+	-
SACAROSA	a	-
G. GLUCOSA	+	-
UREA	-	-
CITRATO	-	-
H ₂ S	-	-
MOVILIDAD	+	-
INDOL	+	-
LISINA	d	-
ORNITINA	d	-
MALONATO	-	-
FENILALANINA	-	-

TABLA III. PRUEBAS BIOQUIMICAS PARA IDENTIFICACION DE ENTEROBACTERIAS

PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS.

Principio:

Determinar la susceptibilidad de un microorganismo a los antimicrobianos, por medio de pruebas estandarizadas "in vitro".

TECNICA.

Método de dilución en placa de agar:

- Preparación de las diluciones de antimicrobianos.

Se prepararon las diluciones de los antimicrobianos a partir de la solución patrón, calculando el volumen de antimicrobiano para agregar a 100 ml de agar y obtener las concentraciones deseadas en la placa.

- Preparación de las diluciones en placa:

a) Se esteriliza una cantidad suficiente en matraces con agar (Mueller-Hinton) según el número de placas que se preparen (para una placa se precisan alrededor de 20 ml. del medio) y se mantienen en baño María a 50°C antes de agregar el antimicrobiano.

b) Se agrega la cantidad necesaria de las diferentes soluciones a cada matraz, se agitan y se vacian en las placas.

c) se deja solidificar el agar y se guarda en el refrigerador a 5°C hasta el momento de su empleo.

- Inoculación de las placas.

a) Cuatro o cinco colonias representativas de los microorganismos a probar se inoculan en 3 o 4 ml. de un medio de caldo apropiado (caldo Mueller-Hinton, o BHI por ejemplo) y se ajustan al enturbiamiento del estándar 0.5 de MacFarland (esto se logra incubando los tubos de 2 a 5 hrs.) para asegurar el crecimiento denso, casi confluyente, en un placa de control que no contenga antibiótico.

b) La superficie de agar de las placas que contienen las diluciones de antimicrobianos y la placa de control que no contiene antimicrobianos se inoculan con el aparato replicador de Steers. El replicador puede adquirirse con una cabeza de aluminio que lleva 32 o 36 inoculadores, los cuales dejan salir alrededor de 0.01 ml. de suspensión bacteriana.

c) Una parte de suspensión en caldo ajustada se lleva por pipeta al pocito correspondiente de la placa de "inseminación" (contraparte de la cabeza de aluminio), y luego los inóculos se recogen y se transfieren suavemente a la superficie del agar.

d) Las placas que contienen la menor concentración de antimicrobiano deben sembrarse primero. Se recomienda destinar cuatro espacios de cada placa para cepas control.

e) Las placas control deben sembrarse primero para asegurar que hubo microorganismos viables en todo el procedimiento, estas se siembran sobre placa de agar que no contiene antimicrobiano.

f) Las placas de agar inoculadas se dejan reposar sin tocarlas hasta que las gotas del inóculo estén completamente absorbidas.

g) Las placas se incuban a 35°C durante 16 a 20 hrs.

INTERPRETACION.

La concentración mínima inhibitoria (MIC) representa la menor concentración de antimicrobiano capaz de producir inhibición total del crecimiento. No se tendrá en cuenta un crecimiento demasiado escaso o cuando se observen solamente una o dos colonias.

**Cálculo del peso de los antimicrobianos
para preparar las Soluciones Patrón.**

Basadas en la potencia.

Aspicilina: Potencia 865 µg/mg

$$w = \frac{[100 \text{ ml}] [1000 \text{ µg/ml}]}{865 \text{ µg/mg}} = 115.60 \text{ mg}$$

Amikacina: Potencia 745 µg/mg

$$w = \frac{[100 \text{ ml}] [1000 \text{ µg/ml}]}{[745 \text{ µg/mg}]} = 134.22 \text{ mg}$$

Gentamicina: Potencia 588 µg/mg

$$w = \frac{[100 \text{ ml}] [1000 \text{ µg/ml}]}{[588] \text{ µg/mg}} = 170.06 \text{ mg}$$

Acido Nalidixico: Potencia 1000 µg/mg

$$w = \frac{[100 \text{ ml}] [1000 \text{ µg/ml}]}{[1000 \text{ µg/mg}]} = 100 \text{ mg}$$

Nitrofurantoina: Potencia 1010 µg/mg

$$w = \frac{[100 \text{ ml}] [1000 \text{ µg/ml}]}{[1010 \text{ µg/mg}]} = 99.0 \text{ mg}$$

Ciprofloxacina: Potencia 999 µg/mg

$$w = \frac{[5 \text{ ml}] [1000 \text{ µg/ml}]}{[999 \text{ µg/mg}]} = 5.00 \text{ mg}$$

Para preparar diluciones de la Ciprofloxacina:

4 µg = 0.4 ml x 100 ml.	1000 µg - 1 ml.
2 µg = 0.2 ml x 100 ml.	4 µg - X
1 µg = 0.1 ml x 100 ml.	
0.5 µg = 0.05 ml x 100 ml.	X = .004 ml.

Se prepararán 100 ml de cada solución patrón.

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico empleado fue la determinación al 95%. Para la proporción poblacional de resistencia.

- B**-No. cepas de E.coli resistentes a la ampicilina en la población
- b**-No. cepas de E.coli resistentes a la ampicilina en la muestra
- P**-Proporción poblacional de cepas de E.coli resistentes a la ampicilina
- p**-Proporción muestral de cepas de E.coli resistentes a la ampicilina
- n**-No. total de muestras de E.coli

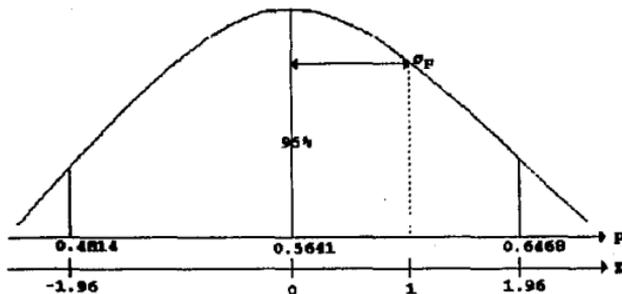
DETERMINACION AL 95% DE NIVEL DE CONFIANZA

$$p = \frac{b}{n} \quad P = \frac{44}{78} = 0.5641 \quad Z_0 = Z_{0.475} = 1.96 \text{ (de tablas)}$$

$$\sigma_p = \sqrt{\frac{PQ}{n}} \quad \sigma_p = \sqrt{\frac{(0.5641)(0.4359)}{78}} = 0.04217$$

$$P = p \pm Z_0 \sigma_p$$

$P = 0.5641 \pm (1.96)(0.04217)$
 $P = 0.5641 \pm 0.0827$
 $48.14 \leq P \leq 64.68 \%$ de cepas de E.coli resistentes a la ampicilina



**INTERVALOS DE CONFIANZA AL 95% PARA LA PROPORCION
POBLACIONAL DE RESISTENCIA (EN %)**

ANTIBIOTICO BACTERIA	AMPI	GENTA	AMIKA	AC.NALID	NITRO	CIPROFLOX
E.COLI	98.67-99.68	0-0.11	---*	18.98-21.57	1.62-16.88	0-31.84
KLEB. PNEUMONIAE	28.95-36.84	---*	---*	---*	28.95-36.84	---*
E.AGGLOMER	100	100	100	100	100	100
P.MIRABILIS	100	0-100	---*	0-100	0-100	0-100
P.VULGARIS	0-86.28	0-86.28	---*	---*	0-86.28	---*
E.FREUNDII	0-86.28	0-86.28	---*	0-86.28	0-86.28	0-86.28
E.AEROGENES	100	100	0-100	100	100	100

CUADRO I

DIAGRAMA 1
ESQUEMA DE TRABAJO UTILIZADO

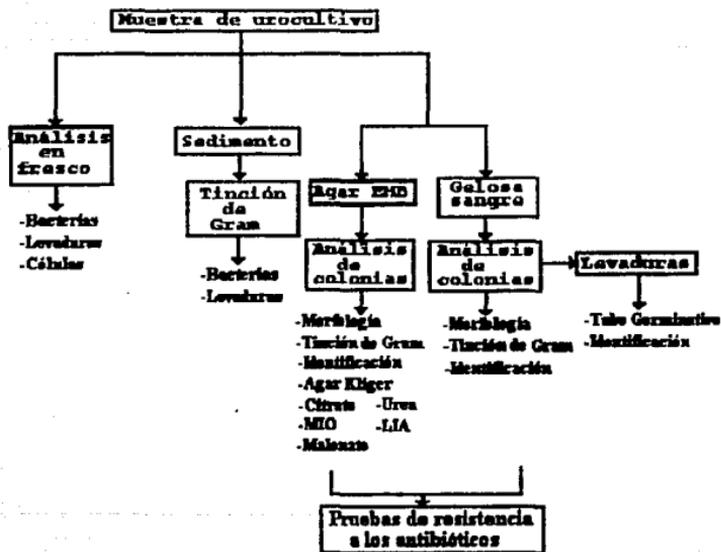
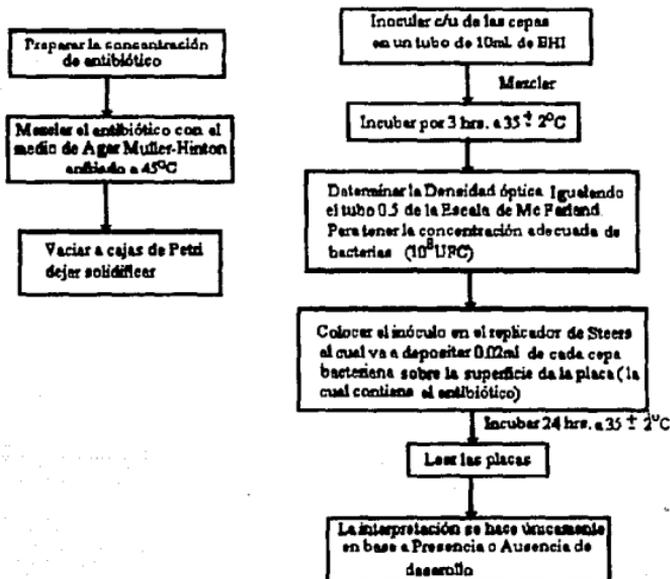


DIAGRAMA 2
TECNICA PARA SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIOTICOS



RESULTADOS Y DISCUSION

Durante un periodo de 1 año (Enero-Diciembre de 1992); se trabajaron un total de 1631 muestras de urocultivo en el laboratorio de microbiología de los cuales 32.1% [525] resultarán positivos. (Gráfica 1)

De los 525 aislamientos positivos 70.4% [370] corresponden a Escherichia coli, 8.5% [45] a Klebsiella pneumoniae, 6.8% [36] a Proteus mirabilis, 3% [16] a Enterobacter agglomerans, 1.7% [9] a Candida albicans, 1.1% [6] a Klebsiella oxitoca, Citrobacter freundii, Morgansella morgani, St.aureus y menos de 1% a Enterobacter aerogenes, St.epidermidis, Klebsiella ozanae, Proteus vulgaris, Proteus morgani, Salmonella enteritidis y Pseudomona sp. [Tabla IV]

En esta revisión de los resultados se observa que los 525 urocultivos que se trabajaron en el laboratorio, se encontro que 95.4% [501] de los cultivos positivos produjeron aislamientos pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae de los cuales el 70.4% [370] corresponden a Escherichia coli seguidos por los aislamientos de Candida albicans 1.7%, Staph. aureus 1.1% y 0.95% de Staph epidermidis, lo que concuerda con reportes de la literatura que determina a Escherichia coli en un 70-80% (11) como la bacteria patógena más común causante de infección de vías urinarias, Klebsiella, Proteus, Pseudomona, Enterobacter y Citrobacter son causales de la mayoría restante de IVU atribuidas a bacilos gramnegativos.(11)

En el caso de bacilos gram positivos se ha reportado aproximadamente el 1% de Staphylococcus coagulasa negativa como producto de IVU dentro de los cuales se encuentran principalmente Staphylococcus epidermidis (53%), Sthap hominis (12%) y Sthap haemolyticus (10%), en trabajos realizados en Centro Médico La Raza (11), se reporta acerca de la frecuencia a Sthap hominis (31%) como el más frecuente aislado, seguido por el Sthap epidermidis (23%) y Sthap haemolyticus (14%).

Sin embargo en la mayoría de los estudios publicados acerca de esta frecuencia, reportan al Sthap epidermidis como el más frecuentemente aislado, seguido por el Sthap saprophyticus y el Sthap haemolyticus (12).

De los 525 aislamientos positivos se eligieron 100 cepas para realizar pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos la elección de las cepas se realizó en base a la historia clínica de los pacientes, los cuales presentaban datos importantes de resistencia a el tratamiento, recidivancia a la infección de vías urinarias o presentaban IVU por lo menos 3 veces en un año.

El criterio de significancia clínica para aislamiento en cultivo de una muestra de orina, se basa principalmente en la cantidad de unidades formadoras de colonia por mililitro de muestra [UFC/ml] que se obtenga en dicho cultivo, este criterio, en adición a los síntomas del paciente y otros hallazgos del laboratorio [pH, leucocituria, proteinuria, capacidad de concentración renal, etc.] dan la pauta para el diagnóstico de una infección de vías urinarias (12).

El criterio de significancia clínica generalmente es de un cultivo con una cantidad igual o mayor a 10^4 UFC/ml.

Aunque recientemente, Stam y colaboradores, han encontrado en mujeres con Síndrome uretral agudo y en su mayoría presentando piuria anormal [más de 8 leucocitos por mm³ de orina] menos de 10^4 UFC/ml de bacterias coliformes y Staphylococcus saprophyticus en muestras de orina obtenidas por punción suprapúbica. Estos mismos autores en otro estudio, definieron una cantidad mayor o igual de 10^4 UFC/ml en muestras de orina de flujo medio o en mujeres con infección sintomática por coliformes.

En cuanto a las historias clínicas de los pacientes incluidos en este estudio 98% presentaban leucocituria [más de 8 leuc/mm³] reportada en el exámen general de orina. El 100% de los paciente presentó un conteo mayor de 10^4 UFC/ml relacionando la cuenta bacteriológica y el resultado de el exámen general de orina, con las manifestaciones clínicas del paciente como eran en la mayoría de los casos poliuria, disuria, en algunos casos aprox. 3% hematuria se sugiere una infección de vías urinarias con la etiología del microorganismo aislado.

El tratamiento de las infecciones en vías urinarias esta dirigido de manera general contra bacterias coliformes, por ser estas las de mayor incidencia en la etiología de tales infecciones.

En base a esto los antimicrobianos de uso común en dicha terapia incluyen Ampicilina, Gentamicina, Amikacina,

Acido. Nalidixico, Nitrofurantoina y en el HGZ #57 Ciprofloxacina.

El esquema de sensibilidad obtenido para los 100 aislamientos de cepas causantes de IVU fue:

Para la Ampicilina:

Se observa resistencia en 59 de las 100 cepas sometidas a prueba, 56% [44] de E.coli, 62% [5] de Klebsiella pneumoniae, 33% [1] de Proteus vulgaris, 33% [1] de Citrobacter freundii, el 100% [4] de las cepas de Enterobacter agglomerans, [2] Enterobacter aerogenes y [2] de Proteus mirabilis. (Gráfica I)

Para la Gentamicina:

12 cepas muestran resistencia, 3.8% [3] de E.coli, 33% [1] de Proteus vulgaris y [1] de Citrobacter freundii, 50% [1] de Proteus mirabilis y 100% [4] de Enterobacter agglomerans, [2] de Enterobacter aerogenes. (Gráfica III)

Para la Amikacina:

Sólo se observa resistencia en 5 cepas. 50% [1] de Enterobacter aerogenes y 100% [4] de Enterobacter agglomerans. (Gráfica IV)

En el caso de la Nitrofurantoina:

22 cepas resultarán resistentes. 10.2% [8] de E.coli, 62.5% [5] de Klebsiella pneumoniae, 33% [1] de Proteus vulgaris, 33% [1] de Citrobacter freundii, 100% [4] de

Enterobacter agglomerans y 100% [2] de Enterobacter aerogenes. (Gráfica V)

Para el Acido Nalidixico:

23 cepas muestran resistencia. 19.2% [15] de E.coli, 50% [1] de Proteus mirabilis, 33% [1] de Citrobacter freundii, 100% [4] de Enterobacter agglomerans y 100% [2] de Enterobacter aerogenes. (Gráfica VI)

Para la Ciprofloxacina:

8 cepas muestran resistencia. 2.5% [2] de E.coli, 100% [4] de Enterobacter agglomerans y 100% [2] de Enterobacter aerogenes. (Gráfica 7)

Para la Ampicilina:

La MIC determinada fue del 128 ($\mu\text{g/ml}$) se observa resistencia en 59 de las 100 cepas sometidas a prueba, obteniendose una mayor resistencia en las cepas de E.coli [44] lo que concuerda con los datos registrados en cuanto a la resistencia a la Ampicilina,,,, que representan una resistencia del 40% aproximadamente de cepas de E.coli resistentes a la Ampicilina, esta debida principalmente a modificaciones de las PBP nuevas con disminuci3n de la afinidad por la Ampicilina o inactivaci3n por betalactamasas excretadas al medio extracelular [bacterias grampositivas] o contenidas en el espacio periplasmico [bacterias gramnegativas],,,,,

Para la Gentamicina y la Amikacina:

Se observan 12 y 5 cepas resistentes respectivamente lo que indica una alta sensibilidad a los antimicrobianos, esto concuerda con los datos reportados " , " en donde también se encuentra una marcada sensibilidad a estos antimicrobianos, la desventaja de estos antimicrobianos es su efecto nefrotóxico debido al cúmulo de los fármacos en las células del túbulo proximal y disminución del filtrado glomerular y su efecto ototóxico, clínicamente aparente en menos de 5% de casos, suele ser leve, pero a menudo es irreversible y acumulativa... Las MIC determinadas fueron 64 [μ g/ml] y 128 [μ g/ml] para Gentamicina y Amikacina.

Para las cepas resistentes a Nitrofurantoina [22] y Acido Nalidixico [23] se presentaba un porcentaje de resistencia parecido al que presentaban algunos autores " , " que es de 27% para E.coli, 17% para Citrobacter freundii, 17% para Klebsiella pneumoniae, 77% para Enterobacter aerogenes, 22% para Proteus vulgaris, 28% para Proteus mirabilis.

La MIC determinadas fueron 128 [μ g/ml] y 64 [μ g/ml] respectivamente.

Para la Ciprofloxacina:

Solamente 8 cepas presentaron resistencia. En estudios realizados entre los que se encuentran 10 especies diferentes de organismos causales de IVU los que incluyen E.coli, P.aeruginosa y Klebsiella pneumoniae como las más frecuentes, de 436 pacientes la ciprofloxacina eliminó el 94% de los

organismos causales, la respuesta bacteriológica menos favorable fue en pacientes con infecciones causadas por especies del grupo *Enterobacter*, que elimino sólo 85%^(114, 111).

Es importante hacer notar que las especies de *Enterobacter* estudiadas en estas pruebas de sensibilidad 4 *Enterobacter agglomerans* y 2 *Enterobacter aerogenes*, fueron resistentes a todos los antimicrobianos empleados incluyendo la Ciprofloxacina.

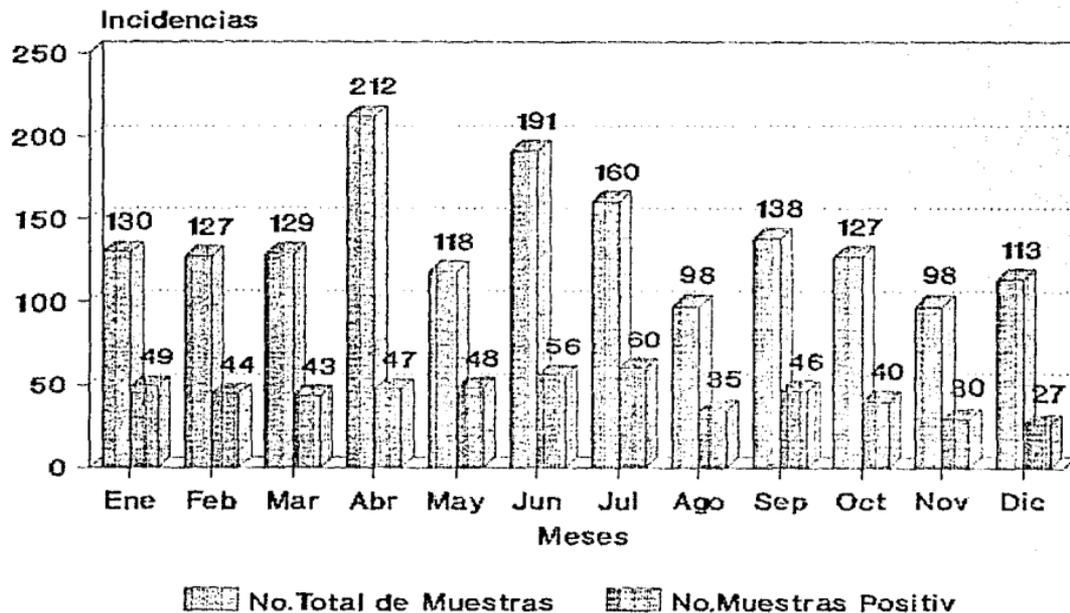
La MIC determinada para la Ciprofloxacina fue de 4 µg/ml. Como se puede observar en los resultados obtenidos la respuesta de la Ciprofloxacina comparada con la de los otros antimicrobianos fue buena ya que solo 8 cepas presentaron resistencia, en estudios realizados para determinar la dosis se observó que las dosis de 500 y 700 mg 2 veces al día no demostro ser superior en su efecto terapeutico a la dosis de 250 mg 2 veces al día.⁽¹¹⁴⁾

Por lo que se recomienda una dosis de 250 mg 2 veces al día durante 7 días, ya que esto disminuye el costo del tratamiento.

Es importante también considerar que los modelos de susceptibilidad varian de una comunidad a otra debido al contacto frecuente con algunos antimicrobianos en particular.⁽¹¹⁴⁾

Es clara la importancia de los mencionados esquemas de susceptibilidad al involucrarlos en un momento dado en estudios epidemiológicos y terapéuticos.

**INCIDENCIA DE CEPAS OBTENIDAS EN EL HGZ #67
DURANTE EL PERIODO 91-92**



Gráfica I.

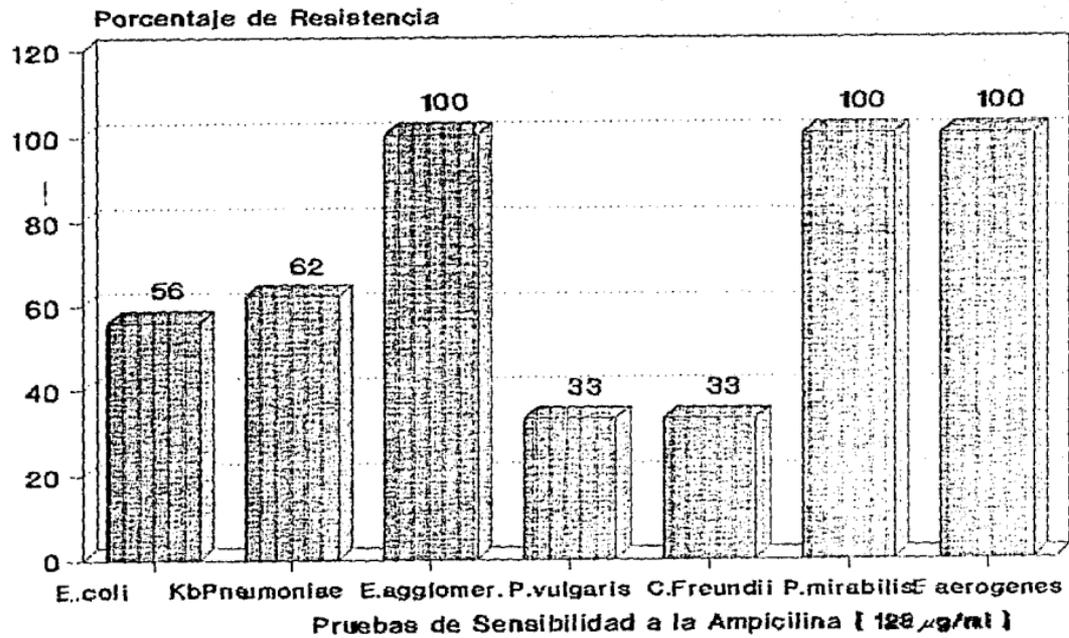
INCIDENCIAS DE CEPAS OBTENIDAS EN EL HGZ#57

Durante el periodo de 1991-1992

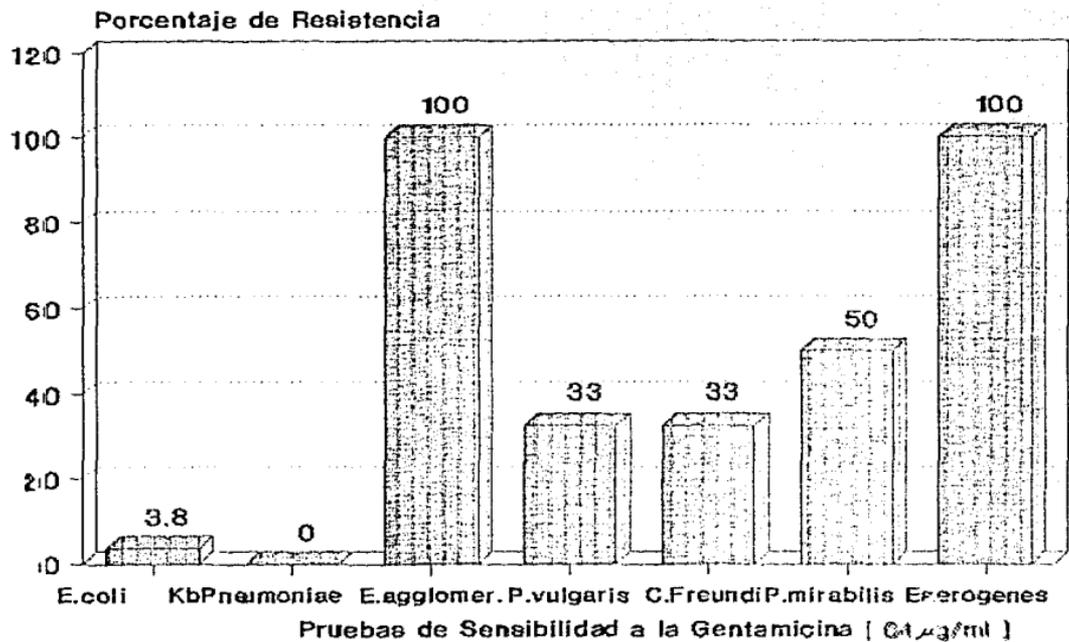
No. TOTAL DE MUESTRAS 1631
No. DE MUESTRAS POSITIVAS 525

INTERFERENCIAS	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	TOTAL
ESCHERICHIA COLI	31	29	32	25	29	34	57	29	36	32	24	12	370
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	7	4	7	4	4	7	1	0	1	2	4	4	45
PROTEUS MIPHABILIS	2	9	2	5	9	2	0	0	4	3	0	0	36
E. COLIFORMANS	1	0	0	5	5	0	0	0	1	1	1	2	16
CANDIDA ALBICANS	0	0	0	1	2	1	1	2	2	0	0	0	9
KLEBSIELLA OXYTOCA	0	0	0	4	0	2	0	0	0	0	0	0	6
CITROMETER FREUNDII	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	6
PROFANELLA PORGANI	0	2	0	1	2	0	0	0	0	0	0	1	6
ST. MURENS	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	6
E. REIPGENES	1	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	5
ST. EPIDERMIS	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	5
PROTEUS VULGARIS	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	4
KLEBSIELLA OZONAE	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	4
PROTEUS PORGANI	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
PSEUDOMONA SP	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
SALMONELLA ENTERITIDITIS	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
TOTAL	49	44	43	47	48	56	60	35	46	40	30	27	525

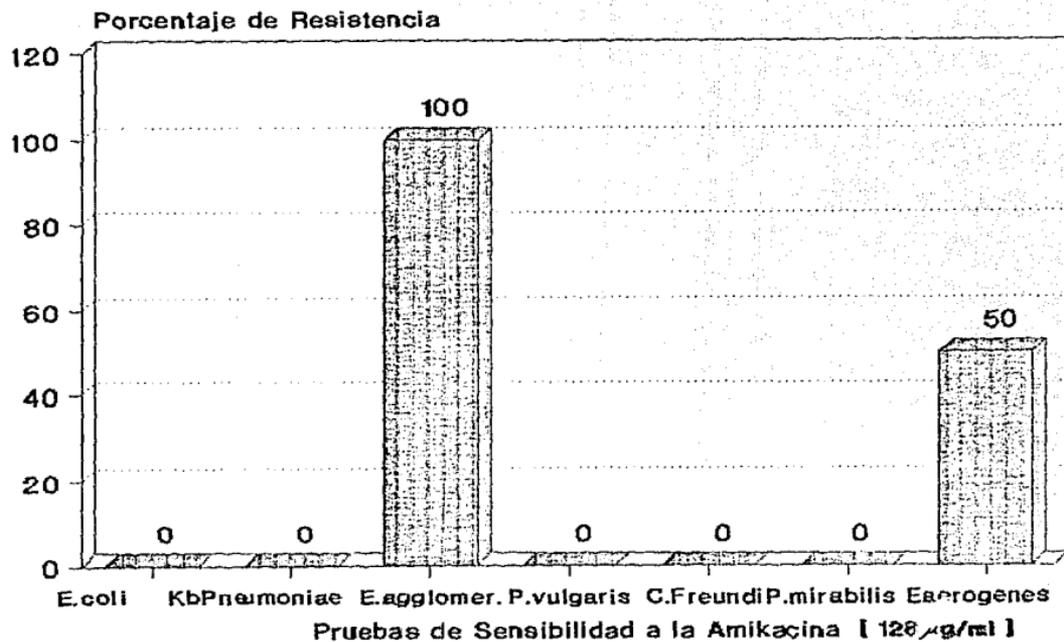
TABLA IV



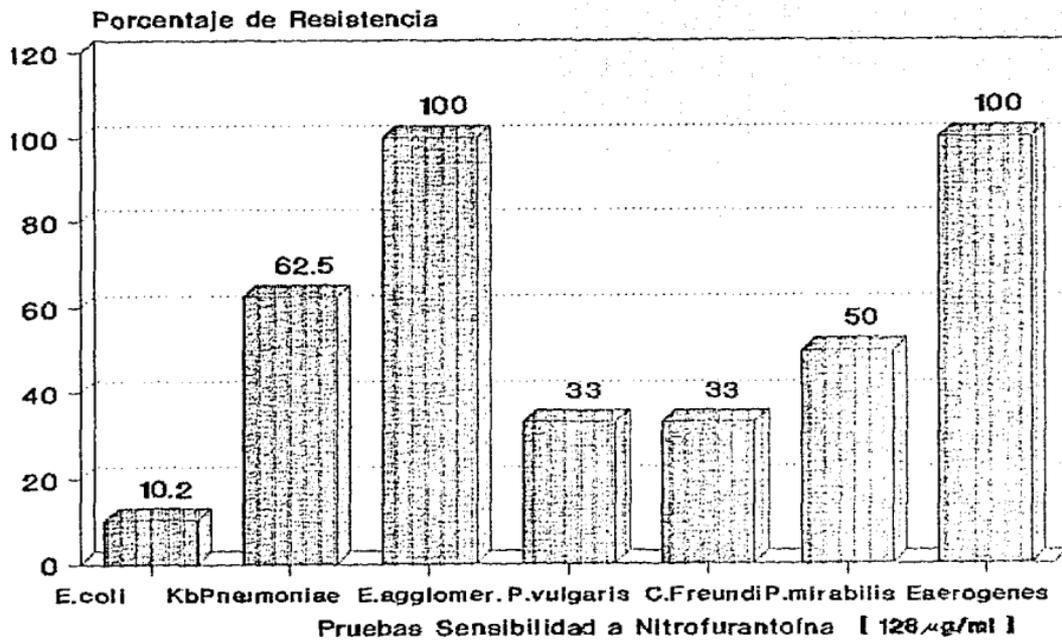
Gráfica II.



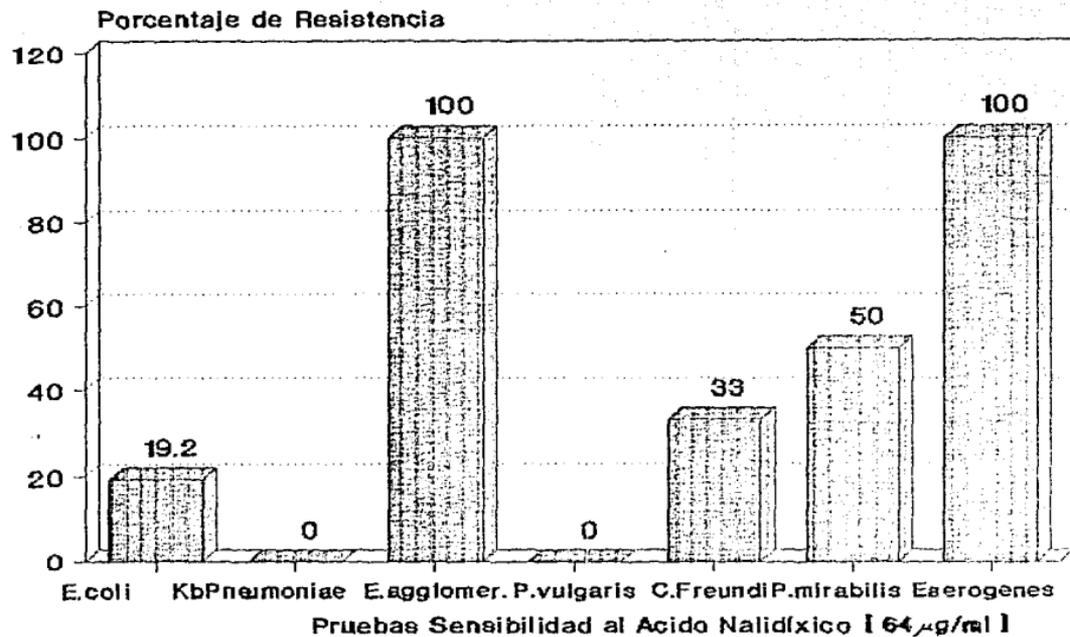
Gráfica III.



Gráfica IV.

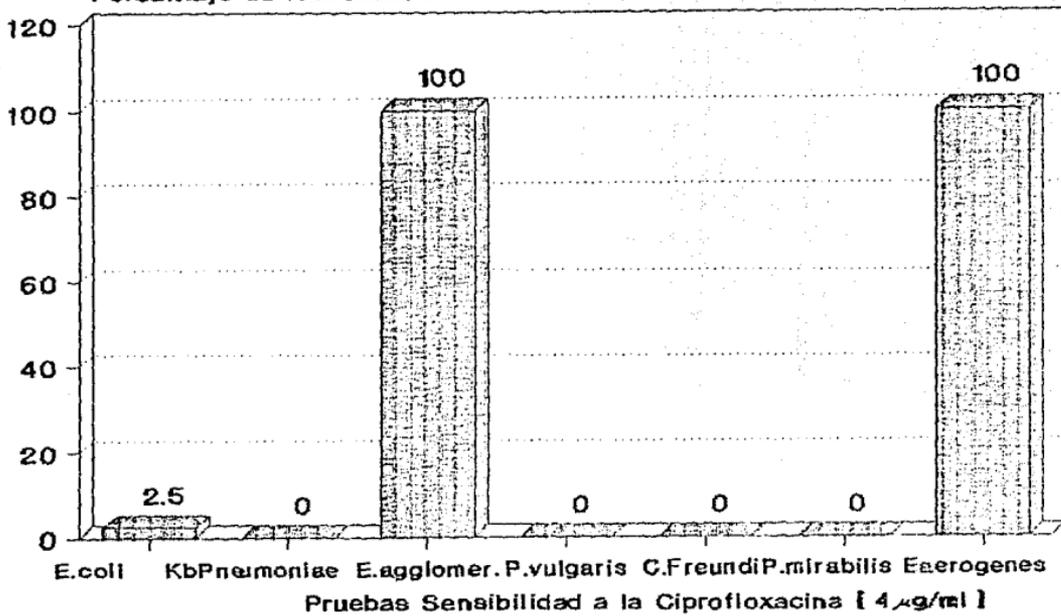


Gráfica V.



Gráfica VI.

Porcentaje de Resistencia



Gráfica VII.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES.

- Se conoció la incidencia de cepas bacterianas aisladas en pacientes del HGZ #57 La Quebrada durante los años 1991-1992 encontrándose que de un total de 525 urocultivos positivos 70.4% (370) de las cepas corresponde a E.coli como principal microorganismo causante de IVU, lo que concuerda con la literatura que reporta a E.coli en un 70 a 80% como causante de IVU, 24.9% corresponde a diversas enterobacterias como son Kb.pneumoniae, Kb.oxitoca, Kb.ozanae, P.mirabilis, P.vulgaris, P.morgani, C.freundii, E.agglomerans, E.aerogenes y Morganella morgani. 1.5% corresponde a bacterias Gram (+) como Sthap.aureus y Sthap.epidermidis, 1.7% corresponde a Candida albicans y 1.5% a otras bacterias como Salmonella enteritidis y Pseudomona.

- Se comparó la respuesta entre los antibióticos empleados en el tratamiento de IVU que fueron Ampicilina, Gentamicina, Amikacina, Acido Nalidixico, Nitrofurantoina y la Ciprofloxacina que es un antibiótico de nuevo empleo en el Hospital para el tratamiento de dichas infecciones encontrándose una buena respuesta de la Ciprofloxacina con respecto a los demás antibióticos.

- Se establecieron antecedentes epidemiológicos de las infecciones en vías urinarias encontrándose que de las 100 cepas estudiadas 59 presentaron resistencia a la Ampicilina, 12 a la Gentamicina, 5 a la Amikacina, 23 al Acido

Nalidixico, 22 a la Nitrofurantoina y 8 a la Ciprofloxacina, sirviendo esto de base al momento de involucrarlos en la terapéutica médica

- En la práctica clínica se debe considerar que el criterio de Kass es una herramienta epidemiológica diseñada para el control de infecciones asintomáticas en poblaciones aparentemente sanas y que cualquier número de bacterias puede tener significado clínico si la muestra fué tomada en condiciones adecuadas y si la sintomatología corresponde al cuadro clínico de IVU

- Las infecciones asintomáticas predisponen la aparición de infección sintomática y la vigilancia y control de dichas infecciones pudiera por lo tanto reducir la morbilidad para infecciones de vías urinarias .

BIBLIOGRAFIA.

1.- Antony L Komaroff. "Urinalysis and Urine Culture in Women with Dysuria". Annals of Internal Medicine (1986) 104;2:212-217.

2.- A.W.Asscher. "Las infecciones en vías urinarias". Ed. El Manual Moderno, México (1983). pp:15-22,87-89.

3.- Barry L.A. and C.Tronsberry. "Difussion test procedures in Manual of Clinical Microbiology". Ed.American Society for Microbiology, Washington D.C. (1990):190-193.

4.- Braude Abrahan. E. Davis Carles. "Microbiología clínica". Ed. Medica Panamericana S.A. (1984) pp:3-40.

5.- Brande A.J, Davis C.E, Fierer J. "infectious Diseases and Medical Microbiology Saudere Companu". Philadelphia U.S.A, 2nd. Edition, 1986, pp: 1009-1020.

6.- Brettman L.R. "Pathogenesis of urinary tract infections host susceptibility and bacterial virulence factors". Urology (1988); 32(Supl):9-11.

7.- Davis Bernard Dulbecco Renato. "Tratado de Microbiología". Tercera Edición. Salvat Editores Barcelona España (1985) pp:106,177-186.

8.- Dr. Javier Castellanos Coutiño. "Infecciones de Vías Urinarias". Temas Selectos de Medicina Interna. México (1992) pp:1-12.

9.- Dr. Napoleón González Saldaña, Dra. Patricia Saltigeral. "Guía de Antimicrobianos, Antivirales, Antiparasitarios y Antimicóticos". Ed. Interamericana Mc.Graw Hill. Tercera Edición, México (1992) pp:115-119.

10.- Dr. Richard J. Duman. "Infecciones de vías urinarias de adquisición hospitalaria, patogenia y tratamiento". Infectología año 10 No.6 Junio (1990) pp:332-343.

11.- Dr. Romeo Gonzalez Constandse. "Tratado de Medicina Práctica". (1991), México, Tercera Edición. pp: 20-93- 2098.

12.- Dr. Romeo Gonzalez Constandse. "Tratado de Medicina Práctica". (1992), México, Tercera Edición. pp: 2509-2515.

13.- Ericsson H.M, S.Lerris J.C. "Antibiotic sensitivity testing Report of an international collaborative study". Acta Pathol Microbiol Scand B. Suppl (1971) 217:1-90.

14.- Erik Erwall, Asa Liungh y Barbro Selender. "Asintomatic Urinary Tract Infection Caused by Shigella sonnei". Scand J. Infect Dis (1984) 16:121-122.

15.- García Rodríguez J.A. "Antimicrobianos, Microbiología y Parasitología Médica". Barcelona, Salvat (1987) pp:120-152.

18.- Gary E. Stein, Pharm D. and Elizabeth Philip. "Comparison of three Day Temafloxacin with Seven Day, Ciprofloxacin Treatment of Urinary tract infections in women the Journal of family practice" (1992) Vol.34,2:180-184.

17.- Goodman y Gilman Alfred. "Las bases farmacológicas de la terapéutica". Ed.Panamericana, Sexta Edición, México (1982) pp:150-170.

18.- Gootz T.D. "Discovery and development of new antimicrobial agents". Clin Microbial Rev. (1990) 3:13-31.

19.- Graff Sister Laurine. "Análisis de orina". Editorial Médica Panamericana. Primera Edición, Buenos Aires Argentina (1987) pp:34-63.

20.- Graninger W, Prester E. "Therapy of urinary tract infection". Journal Medicine (1991):141(23-24):544-551.

21.- Hoiby N. "Ciprofloxacina in urinary tract infections". Scand J. Infect Dis; Suppl (1991) 60:54-57.

22.- Jawetz Ernest, L. Melnik Joseph. "Microbiología Clínica". Editorial el Manual Moderno. Undécima Edición (1985) pp:1-3,81-91,119-150.

23.- J. Mensa, J.M. Gatell, M. Corachan, M.C. Escofet. "Guía de Terapéutica Antimicrobiana". Segunda Edición. Ed.Salvat, España (1992) pp:3-39.

24.- Johnson J.R, Stamm W.E. "Urinary Tract Infections in women: diagnosis and treatment". Ann Intern Med (1989):111,906-917.

25.- Jones R.N. "Standars and Advisory Activities" NCCLS Sppl (1988) M10-52:9-16.

26.- Koneman E.W, Allen S.D, Dowell V.R, Sammers H.M. "Diagnóstico microbiológico. Texto y Atlas color". Tercera Edición. (1983). Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires Argentina.

27.- Lennete E.H, Balows. "Manual of Clinical Microbiology". Cuarta Edición, Washington D.C. American Society for Microbiology (1985) pp:87-92.

28.- Medina García Cecilia. "Investigación sobre la presencia de Staphylococcus saprophyticus en muestras clínicas". Tesis Fes-C-1986.

29.- Moran Rosas Enrique Antonio. "Aislamiento e identificación de Estafilococcus Coagulosa negativa en urocultivos". Tesis-FESC-1986.

30.- National Committee for Clinical Laboratory Standards. "Methods for Antimicrobial Susceptibility testing of Aerobic bacteria". Segunda Edición. Tentative Standard. NCCLS Document M11-T2 (1989) pp:1-33.

31.- Quentin N. Myrvik, Nancy N. Pearsall. "Bacteriología y Micología Médica". Primera Edición en Español. Ed. Interamericana (1987) pp:65-80.

32.- Reid G., Sobel J.D. "Bacterial Adherence in the pathogenesis of urinary tract infection: a review". Rev Infect Dis (1987) 9:470-487.

33.- Roy C. Segura. "Determinación in vitro de la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos". Patología infecciosa básica. Medicine Madrid (1983):2710-2722.

34.- Sahm D.F. "Mechanisms of Antimicrobial resistance". Clinical Microbial Rev (1988) 1:9-14.

35.- Sahn D.F. "Mechanisms of Antimicrobial resistance". Clinical Microbial News (1989) 11:9-18.

36.- Sahn D.F. "Current concepts and approaches to antimicrobial agent susceptibility testing". J. American Society for Microbiology, Washington D.C (1988) pp:310-312.

37.- Sanders Christine "Inducible Beta-Lactamases and Non-Hydrolytic Resistance Mechanisms". the Journal of antimicrobial chemotherapy (1984) 13:1-3.

38.- Sobel J.D. "New aspects of pathogenesis of lower urinary tract infections". urology (1985) 26:11-16.

39.- Stamm W.E, Counts G.W, Wagner K.F, Amsel R, Rusella A.E, Turck M. and Holmes K.K. "Causes of the Acute Urethral Syndrome in Women". N.Engl. JMed 1980, 303(8): 409-415.

40.- Stamm W.E, Counts G.W, Wagner K.F, Amsel R, RUcella A.E, Turck M. and Holmes K.K. "Diagnosis of coliform Infect in Acutely Disuric Women". N.Engl. JMed 1982, 307(8): 463-468.

41.- Tatsuo Yamamoto, Kazuhiko Fujita y Takeshi Yakota. "Adherence Characteristics to human Small Intestinal Mucosa of Escherichia coli; Isolated from patients with diarrhea or urinary tract infections". the Journal of Infectious Diseases (1990) 162:896-908.

42.- Washington J.A. "Functions and Activities of the Area Committee on Microbiology of the NCCLS". Clin Microbiol Rev (1991) 2:150-155.

43.- William J.M, Sydney M.F, Bailey-Scott. "Diagnóstico Microbiológico". Sexta edición (1983). Editorial Médica Panamericana.

44.- Wolfson J.S. "Quinolone antimicrobial agents: adverse effects and bacterial resistance". Eur.J. Clin Microbiol Infect Dis. (1989) 8:1080-1092.

45.- Youmans Guy M.D. "The biology and Clinical Basic of Infectious Diseases". Tercera Edición. W.B.Sanders Company (1985) pp:737-749.