

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

ESTUDIO DE RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS  
DE RESERVA DE USO FRECUENTE ENTRE LOS AÑOS  
2017 Y 2018 EN EL SERVICIO DE MEDICINA  
INTERNA DEL HOSPITAL HIPÓLITO  
UNANUE DE TACNA

TESIS

Presentada por:

Bach. José Luis Cutimbo Turpo

Para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

TACNA - PERÚ

2020

**UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN – TACNA**

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**ESTUDIO DE RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS DE  
RESERVA DE USO FRECUENTE ENTRE LOS AÑOS 2017 Y 2018  
EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL  
HIPÓLITO UNANUE DE TACNA**

**TESIS**

Presentado por:

Bach. JOSÉ LUIS CUTIMBO TURPO

Para optar el Título Profesional de:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO**

Aprobado por: UNANIMIDAD, ante el siguiente jurado:



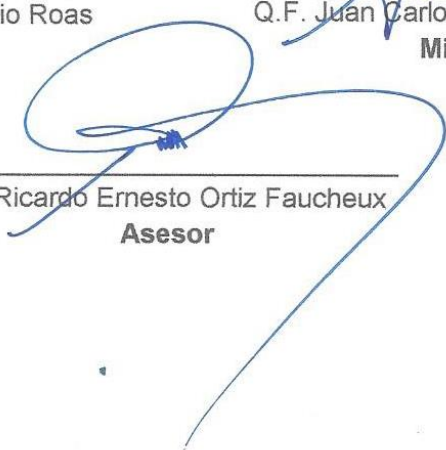
Q.F. Orlando Agustín Rivera Benavente  
**Presidente**



Dr. Juan José Evaristo Changllo Roas  
**Miembro**



Q.F. Juan Carlos Cervantes Zegarra  
**Miembro**



Dr. Ricardo Ernesto Ortiz Faucheux  
**Asesor**

## **DEDICATORIA**

Con todo mi corazón y con todas mis fuerzas a mi Dios por su infinita gracia y misericordia en los momentos más difíciles de mi vida, a mis padres por su amor desinteresado e incondicional que me tienen.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por la vida y la salud. A mis padres por sus palabras de ánimo y de paciencia.

A mi asesor Dr. Ricardo Ortiz Faucheux por el tiempo, dedicación y paciencia durante la elaboración de esta tesis de grado. A mis asesores externos, Dr. Pablo Cornejo Cornejo por darme el apoyo en la recolección de los datos de estudio y Dr. Gerson Gómez, por su apoyo y orientación en el proceso estadístico de la Tesis.

## ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA .....	iii
AGRADECIMIENTO .....	iv
RESUMEN .....	xvi
ABSTRACT .....	xvii
INTRODUCCIÓN .....	1
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>3</b>
1.1 Descripción del problema .....	3
1.2 Formulación del problema .....	5
1.2.1 Problema principal.....	5
1.2.2 Problemas específicos.....	5
1.3 Justificación e importancia de la investigación .....	7
1.4 Alcances y limitaciones .....	8
1.4.1 Alcances .....	8
1.4.2 Limitaciones.....	9
1.5 Objetivos.....	9

1.5.1	Objetivo general .....	9
1.5.2	Objetivos específicos .....	10
1.6	Hipótesis .....	11
1.6.1	Hipótesis General .....	11
1.7	Variables .....	11
1.7.1	Variable 1 .....	11
1.7.2	Variable 2 .....	11
1.7.3	Operacionalización de variables .....	12
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....</b>		<b>13</b>
2.1	Antecedentes del estudio .....	13
2.2	Bases teóricas .....	26
2.3	Resistencia a los antibacterianos .....	26
2.3.1	Resistencia a Bacterias Grampositivas .....	27
2.3.2	Resistencia de Bacilos Gram Negativos: .....	42
2.3.3	Resistencia de Bacilos Gram Negativos no Fermentadores .....	53
2.4	Definición de Términos .....	60

<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO</b> .....	62
3.1 Tipo y Diseño de la investigación .....	62
3.1.1 Tipo de Investigación.....	62
3.1.2 Diseño de la Investigación.....	63
3.1.3 Nivel de Investigación .....	63
3.2 Población y muestra.....	63
3.2.1 Población .....	63
3.2.2 Muestra .....	64
3.3 Técnicas e Instrumentos de Recolección de datos.....	64
3.3.1 Técnicas.....	64
3.3.2 Instrumentos.....	65
3.4 Materiales y/o instrumentos .....	65
3.4.1 Materiales.....	65
3.4.2 Instrumentos.....	65
3.5 Procesamiento de Datos .....	66
 <b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS</b> .....	 67
4.1 CONTRASTACIÓN DE HIPÓTESIS .....	103
4.1.1 Contraste de la Hipótesis general .....	103

DISCUSIÓN.....	108
CONCLUSIONES .....	118
RECOMENDACIONES.....	120
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	121
ANEXOS.....	128

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Distribución de frecuencia por año de las muestras estudiadas para cultivo en el servicio de medicina interna durante los años 2017 y 2018.....	67
<b>Tabla 2.</b>	Distribución de frecuencia por año de los microorganismos en el servicio de medicina interna durante los años 2017 y 2018.....	70
<b>Tabla 3.</b>	Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Imipenem durante los años 2017 y 2018....	73
<b>Tabla 4.</b>	Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Meropenem durante los años 2017 y 2018.	75
<b>Tabla 5.</b>	Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Vancomicina durante los años 2017 y 2018	77
<b>Tabla 6.</b>	Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Ciprofloxacino durante los años 2017 y 2018.....	79
<b>Tabla 7.</b>	Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Ceftazidima durante los años 2017 y 2018.	81

<b>Tabla 8.</b> Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Ampicilina/Sulbactam durante los años 2017 y 2018.....	83
<b>Tabla 9.</b> Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Imipenem en el servicio de medicina interna .....	85
<b>Tabla 10.</b> Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Meropenem en el servicio de medicina interna .....	88
<b>Tabla 11.</b> Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Vancomicina en el servicio de medicina interna .....	91
<b>Tabla 12.</b> Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Ciprofloxacino en el servicio de medicina interna .....	94
<b>Tabla 13.</b> Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Ceftazidima en el servicio de medicina interna .....	97
<b>Tabla 14.</b> Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Ampicilina/Sulbactam en el servicio de medicina interna .....	100

<b>Tabla 15.</b> Presentación de la prueba estadística chi cuadrado bondad de ajuste para la muestra de la variable antibiótico de reserva.....	105
<b>Tabla 16.</b> Presentación de la prueba estadística chi cuadrado bondad de ajuste .....	107

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1.</b> Distribución de frecuencia por año de muestras estudiadas para cultivo en el servicio de medicina interna durante los años 2017 y 2018.....	69
<b>Gráfico 2.</b> Distribución de frecuencia por año de los microorganismos en el servicio de medicina interna durante los años 2017 y 2018.....	72
<b>Gráfico 3.</b> Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Imipenem durante los años 2017 y 2018....	74
<b>Gráfico 4.</b> Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Meropenem durante los años 2017 y 2018.	76
<b>Gráfico 5.</b> Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Vancomicina durante los años 2017 y 2018	78
<b>Gráfico 6.</b> Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Ciprofloxacino durante los años 2017 y 2018.....	80
<b>Gráfico 7.</b> Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Ceftazidima durante los años 2017 y 2018.	82

<b>Gráfico 8.</b> Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Ampicilina/Sulbactam durante los años 2017 y 2018.....	84
<b>Gráfico 9.</b> Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Imipenem en el servicio de medicina interna .....	87
<b>Gráfico 10.</b> Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Meropenem en el servicio de medicina interna .....	90
<b>Gráfico 11.</b> Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Vancomicina en el servicio de medicina interna.....	93
<b>Gráfico 12.</b> Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Ciprofloxacino en el servicio de medicina interna .....	96
<b>Gráfico 13.</b> Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Ceftazidima en el servicio de medicina interna .....	99
<b>Gráfico 14.</b> Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Ampicilina/Sulbactam en el servicio de medicina interna.....	102

<b>Gráfico 15.</b> Presentación de la prueba estadística chi cuadrado bondad de ajuste para la muestra de la variable fármaco de reserva.....	106
---	-----

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Ficha de recolección de datos.....	128
<b>Anexo 2.</b> Credencial para recolectar datos del laboratorio de microbiología en el libro de anatomía patológica.....	129
<b>Anexo 3.</b> Libros de anatomía patológica del laboratorio de microbiología.....	130
<b>Anexo 4.</b> Matriz de consistencia.....	131

## RESUMEN

El presente trabajo de investigación, se realizó con el objetivo de describir las características de resistencia bacteriana a los antibióticos de reserva de uso frecuente entre los años 2017 y 2018 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Hipólito Unanue de Tacna. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y transversal, tomando como muestra 614 resultados de antibiogramas con cultivos positivos. Los datos se recolectaron del laboratorio de microbiología del libro de anatomía patológica. En los resultados se obtuvo que el Ciprofloxacino y la Ceftazidima presentaron mayor resistencia bacteriana respectivamente a *Acinetobacter baumannii* (91,67 % - 84,62 %), *Escherichia coli* Blee+ (81,97 % - 100,00 %), *Klebsiella pneumoniae* Blee+ (54,55 % - 94,74 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (61,65 % - 46,00 %). La resistencia bacteriana a Imipenem y Meropenem fue en *P. aeruginosa* 64 % y *A. baumannii* 65,38 %. La resistencia bacteriana a Ampicilina/Sulbactam fue en *K. pneumoniae* Blee+ 73,3 % y *E. coli* Blee+ 60,53 %. *Enterococcus faecalis* un 17,65 % fue resistente a Vancomicina. Los microorganismos más frecuentes fueron: *P. aeruginosa* con 22,15 % y *E. coli* Blee+ 20,68 %.

**Palabras clave:** Resistencia Bacteriana, antibióticos de reserva y cultivo.

## ABSTRACT

The present research work was carried out with the aim of describing the characteristics of bacterial resistance to frequently used reserve antibiotics between 2017 and 2018 in the Internal Medicine service of the Hipólito Unanue Hospital in Tacna. An observational, retrospective and cross-sectional study was performed, taking as sample 614 results of antibiograms with positive cultures. Data was collected from the microbiology laboratory in the pathology book. The results showed that Ciprofloxacin and Ceftazidime showed greater bacterial resistance, respectively, to *Acinetobacter baumannii* (91,67 % - 84,62 %), *Escherichia coli* Blee + (81,97 % - 100,00 %), *Klebsiella pneumoniae* Blee + (54,55 % - 94,74 %) and *Pseudomonas aeruginosa* (61,65 % - 46,00 %). Bacterial resistance to Imipenem and Meropenem was in *P. aeruginosa* 64 % and *A. baumannii* 65,38 %. The bacterial resistance to Ampicillin / Sulbactam was in *K. pneumoniae* Blee + 73,3 % and *E. coli* Blee + 60,53 %. *Enterococcus faecalis* 17,65 % was resistant to Vancomycin. The most frequent microorganisms were: *P. aeruginosa* with 22,15 % and *E. coli* Blee + 20,68 %.

**Key words:** Bacterial resistance, reserve antibiotics and culture.

## INTRODUCCIÓN

El alarmante incremento de la resistencia bacteriana a los antibióticos es uno de los mayores problemas actuales de salud pública ya que estos xenobióticos constituyen una de las principales herramientas para controlar y tratar las diferentes infecciones a nivel hospitalario.

El interés de este trabajo se debe a que la resistencia bacteriana es un problema grave y común en todo el mundo, asociado con una significativa morbimortalidad, así como un rápido incremento de cepas bacterianas multirresistentes a varios tipos de antibióticos que cada vez son más frecuentes en el ámbito intrahospitalario. Esto obliga a recurrir a antibióticos considerados como de “última línea” o de “reserva”, pero esto no garantiza que una infección bacteriana pueda ser tratada<sup>1</sup>.

La Organización Mundial de la Salud mediante el primer informe mundial sobre la resistencia a los antibióticos manifiesta que esta amenaza puede afectar a cualquier persona, de cualquier grupo etario y de cualquier país. Entre sus hallazgos destaca la extensión de la resistencia de la *Klebsiella pneumoniae* a los Carbapémicos y de la *Escherichia coli* a las Fluroquinolonas, en donde, el tratamiento con este antibiótico es deficiente en más de la mitad de los pacientes<sup>2</sup>.

Frente a este problema, se realiza este estudio con el objetivo de describir las características de resistencia bacteriana a los antibióticos de reserva de uso frecuente entre los años 2017 y 2018 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, realizando un estudio observacional, retrospectivo y transversal. También se identifica a los antibióticos de reserva que presentan mayor resistencia bacteriana, asimismo se compara la sensibilidad bacteriana entre ambos años. Luego se identifican los microorganismos y muestras con mayor frecuencia en el servicio de Medicina Interna. Por último, se pone a prueba la hipótesis de que Ciprofloxacino y Ceftazidima presentan mayor resistencia bacteriana entre los años 2017 y 2018.

Finalmente, este trabajo aportará al conocimiento científico sobre los diversos agentes prevalentes y sus características de resistencia frente a los antibióticos de reserva. Tal situación motivará a las autoridades del Hospital Hipólito Unanue de la ciudad de Tacna a que tomen las medidas necesarias en el control, vigilancia y prevención de las infecciones intrahospitalarias. Asimismo, tener en cuenta este problema entre sus prioridades y eviten el uso inadecuado de los antibióticos de reserva en bienestar de ellos mismos y de la población.

## CAPÍTULO I

### PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN

#### 1.1 Descripción del problema

La resistencia antimicrobiana genera mayor morbimortalidad, así como una elevación en los costos de salud, por lo cual es considerada un problema creciente y serio en todo el mundo. Los países en vías de desarrollo en general muestran niveles de resistencia mayores que en países industrializados y a su vez cuentan con menos recursos para el desarrollo de estrategias para su contención. En nuestro medio, el Instituto Nacional de Salud del Perú en un estudio publicado en el 2012 informa que la resistencia de la *Pseudomona aeruginosa* en pacientes hospitalizados sobrepasa el 30 % para todas las familias de antimicrobianos; así mismo, la *E. coli* tiene una resistencia que supera el 50 % a las Cefalosporinas de tercera generación (Hospitales e Institutos especializados)<sup>3</sup>.

El grupo de prioridad crítica incluye las bacterias multirresistentes que son especialmente peligrosas en hospitales y pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como ventiladores y catéteres

intravenosos. Entre tales bacterias se incluyen las siguientes: *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y varias *Enterobacteriáceas* como *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia*, y *Proteus*. Son bacterias que pueden provocar infecciones graves y a menudo letales, como infección sanguínea y neumonías. Esto significa que las bacterias vienen evolucionando, sobreviviendo y multiplicándose en cepas más difíciles de tratar <sup>4</sup>.

Se estima que unas 700,000 muertes a nivel mundial serán atribuibles a infecciones causadas por organismos resistentes a los antibióticos, y se espera que llegue a 10 millones/año para el 2050; también que la mortalidad por infecciones, en las cuales la resistencia a antimicrobianos es un factor, podría resultar en gastos que ascienden entre 60 y 100 trillones de dólares. La tasa de resistencia antimicrobiana en infecciones urinarias en pacientes internados en el servicio de Medicina del Hospital Daniel Alcides Carrión de EsSalud – Tacna en el año 2014 representan el 87,8 % <sup>5</sup>.

Nuestro hospital Hipólito Unanue de Tacna necesita estos estudios, de manera exclusiva el servicio de Medicina Interna, lugar donde se prescriben con mayor frecuencia los Antibióticos de Reserva. La información es escasa en cuanto a este tema y, sin embargo, es de emergencia global.

## **1.2 Formulación del problema**

### **1.2.1 Problema principal**

¿Cuáles son las características de la resistencia bacteriana a los antibióticos de reserva de uso frecuente entre los años 2017 y 2018 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Hipólito Unanue de Tacna?

### **1.2.2 Problemas específicos**

- ¿Cuáles son los antibióticos de reserva de uso frecuente que presentaron mayor resistencia bacteriana en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue de Tacna, entre los años 2017 y 2018?
  
- ¿Existe diferencia de sensibilidad bacteriana a los antibióticos de reserva de uso frecuente en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue Tacna, entre los años 2017 y 2018?

- ¿Qué bacterias patógenas son de mayor frecuencia en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue de Tacna, entre los años 2017 y 2018?
  
- ¿Qué tipo de muestras tomadas para cultivos son mayor frecuencia en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue de Tacna, entre los años 2017 y 2018?

### 1.3 Justificación e importancia de la investigación

Durante los últimos años se ha visto mayor uso de los antibióticos de reserva en los pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna del hospital Hipólito Unanue de Tacna. Como también la presencia de microorganismos patógenos multirresistentes como: *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomona aeruginosa*. En consecuencia, se realizan transferencias de Antibiótico de reserva de otro hospital debido a la mayor demanda o por la ausencia de antibióticos de reserva fuera del petitorio como la Colistina.

Este trabajo busca describir las características de resistencia bacteriana a los antibióticos de reserva de mayor uso, así también la frecuencia de microorganismos patógenos y muestras presentes. Esto debido a la presencia de microorganismos multirresistentes donde en algunos casos los antibióticos de reserva de nuestro hospital son ineficaces. Los resultados obtenidos darán a conocer la realidad de nuestro hospital en cuanto a este tema y se pondrá en conocimiento a los distintos departamentos, de manera especial al comité farmacoterapéutico del hospital Hipólito Unanue de Tacna.

Ignorar este problema, condiciona al fracaso en el tratamiento por el uso indebido e inadecuado de antibióticos que al final

aumentarían la propagación y la resistencia de este tipo de patógenos. Esto conlleva a los pacientes a permanecer más tiempo en los hospitales generando altos costos en salud y pérdida de días laborales. Además, afectando la calidad de vida de los pacientes y familiares <sup>6</sup>.

Esta investigación ayudará a tomar medidas de control a nivel intrahospitalario y será de mucha importancia para el personal médico tratante, para que puedan fundamentar sus decisiones, diagnósticos, y terapéutica específica en cada paciente, lo cual influirá en la mejor calidad de atención al paciente asegurado y por lo tanto disminuye costos hospitalarios.

## **1.4 Alcances y limitaciones**

### **1.4.1 Alcances**

La presente investigación tiene como alcance a los profesionales de la salud del hospital Hipólito Unanue de Tacna, dando a conocer las características de la resistencia bacteriana a los antibióticos de reserva, teniendo como estudio 614 cultivos que fueron registrados en el libro de anatomía patológica. También se identifica a los microorganismos patógenos más presentes en el servicio de medicina interna.

### **1.4.2 Limitaciones**

La limitante principal para este estudio es que se realizó solo en el periodo de dos años. En algunos casos no se registra la sensibilidad de algunos antibióticos de reserva debido a la falta de información, varios resultados de cultivos fueron negativos y también la falta de acceso al software del laboratorio de anatomía patológica.

## **1.5 Objetivos**

### **1.5.1 Objetivo general**

Describir las características de resistencia bacteriana a los antibióticos de reserva de uso frecuente entre los años 2017 y 2018 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Hipólito Unanue de Tacna.

### **1.5.2 Objetivos específicos**

- Identificar los antibióticos de reserva que presentaron mayor resistencia bacteriana en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 y 2018.
  
- Comparar la sensibilidad bacteriana a los antibióticos de reserva de uso frecuente en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 y 2018.
  
- Identificar las principales bacterias patógenas presentes en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 y 2018.
  
- Precisar la frecuencia de muestras tomadas para cultivos en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 y 2018.

## **1.6 Hipótesis**

### **1.6.1 Hipótesis General**

Los antibióticos de reserva que presentan mayor resistencia bacteriana corresponden a Ciprofloxacino y Ceftazidima en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 y 2018.

## **1.7 Variables**

### **1.7.1 Variable 1**

- Resistencia bacteriana a los antibióticos de reserva

### **1.7.2 Variable 2**

- Resultados de Cultivo positivo.

### 1.7.3 Operacionalización de variables

Variables	Definición teórica	Definición Operacional	Dimensión	Indicador	Escala	Técnica
Variable 1 <b>Resistencia bacteriana a antibióticos de reserva</b>	La <b>resistencia bacteriana</b> es la capacidad de un microorganismo para resistir los efectos de un antibiótico. La resistencia se produce naturalmente por selección natural a través de mutaciones producidas por azar, pero también puede inducirse artificialmente mediante la aplicación de una presión selectiva a una población.	Resultado del antibiograma el cual la bacteria es resistente o sensible.	- Ceftazidima - Ciprofloxacino - Meropenem - Vancomicina - Imipenem - Ampicilina+Sulb abactam	- Resistente  - Intermedio  - Sensible	Nominal	Registro de resultado de antibiograma
Variable 2 <b>Resultado de Cultivo positivo</b>	Tipo de <b>cultivo</b> es un examen de laboratorio para verificar si hay bacterias u otros microorganismos en una muestra. La mayoría de los cultivos verifican si hay bacterias. Un cultivo se puede llevar a cabo empleando una muestra de sangre, tejido, materia fecal, orina u otro líquido del cuerpo.	Presencia de microorganismos como resultado de un medio de cultivo.	Urocultivo	- <i>E. coli</i> - <i>P. aeruginosa</i> - <i>Klebsiella sp.</i> - <i>Enterobacter sp.</i> - <i>Acinetobacter sp.</i> - <i>E. faecalis</i> , - <i>P. mirabilis</i> ,	Nominal	Recolección de datos del libro de anatomía patológica
			Coprocultivo	- <i>Campylobacter</i> - <i>Escherichia coli.</i> - <i>Salmonella</i> - <i>Shigella</i> - <i>Clostridium d.</i>	Nominal	
			Hemocultivo	- <i>Staphylococcus</i> - <i>Enterococos</i> - <i>Cándida</i>	Nominal	
			Cultivo de secreción endotraqueal y de heridas	- <i>S. aureus</i> - <i>E. coli</i> - <i>Acinetobacter sp</i> - <i>Enterococcus sp.</i> - <i>B. fragilis</i> - <i>Enterobacter sp</i> - <i>P. aeruginosa</i> - <i>S. aureus</i> - <i>K. pneumoniae</i> - <i>A. baumannii</i>	Nominal	

## CAPÍTULO II

### MARCO TEÓRICO

#### 2.1 Antecedentes del estudio

##### A nivel internacional

En el estudio de **Gonzales** et al., titulado “Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en una unidad de cuidados intensivos de Pereira, Colombia, 2015”. Tuvo como objetivo describir el perfil microbiológico y de resistencia bacteriana en microorganismos cultivados de pacientes hospitalizados en una unidad de cuidado intensivo en la ciudad de Pereira. Materiales y método: estudio retrospectivo. Se analizaron perfiles de sensibilidad/resistencia de pacientes atendidos durante el primer semestre de 2015. La información fue extraída de historias clínicas y reportes de laboratorio. Resultados: se incluyeron 62 pacientes con edad media de 57,9 años, 32 eran mujeres. La mayor positividad fue para hemocultivos 40,32 % y urocultivos 30,65 %. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *E. coli* (con resistencias del 31, 43 y 56 % para Ampicilina+Sulbactam,

Ceftazidima y Ciprofloxacino respectivamente), *K. pneumoniae* (resistencias del 46, 31, 8, 23 % para Ampicilina/sulbactam, Ceftazidima, Meropenem y Ciprofloxacino respectivamente) y *P. aeruginosa* (Ceftazidima 50 % y Meropenem 30 %). Conclusiones: El perfil de resistencia encontrado en la población de estudio es alarmante, asociado a una alta prevalencia de  $\beta$ -lactamasas (n=16) y Betalactamasas de espectro extendido (n=8). *E. Coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* presentan valores de resistencia importante para antibióticos de uso común en Unidad de Cuidados Intensivos como penicilinas de amplio espectro y Cefalosporinas <sup>7</sup>.

Por otro lado, **Garza** et al., en su artículo “Resistencia bacteriana y comorbilidades presentes en pacientes urológicos hospitalizados con urocultivos positivos”. Objetivo: identificar los patrones de resistencia bacteriana del hospital y detectar las comorbilidades presentes que pueden alterar el curso de una infección urinaria, para el manejo empírico adecuado. Métodos: estudio transversal no comparativo, se revisaron los urocultivos positivos en el período diciembre de 2015 a mayo de 2016, en pacientes hospitalizados de urología del hospital. Se analizó crecimiento obtenido, resistencia bacteriana y las comorbilidades de

cada paciente. Resultados: se incluyeron 190 urocultivos. La bacteria más frecuente fue *Escherichia coli*. Se detectó mayor resistencia antibiótica general a Ceftazidima 35 % y Quinolonas 80 %, la sensibilidad para Imipenem y Meropenem fue 100 % y 99 %. La *K. pneumoniae* mostró sensibilidad a Meropenem e Imipenem en 92 %, resistencia a Ceftazidima 80 % y Ciprofloxacino 65 %. La *P. mirabilis* mostró sensibilidad de 91 % a Meropenem y 79 % a Quinolonas; resistencia a Imipenem 35 % y Ceftazidima 50 %. La *P. aeruginosa* tuvo resistencia a Ceftazidima 47 %, Imipenem 65 %, Ciprofloxacino 75 % y Meropenem 75 %. Conclusiones: Imipenem y Meropenem presentaron mayor sensibilidad. Las Quinolonas y el Trimetoprim/Sulfametoxazol tienen un alto índice de resistencia <sup>8</sup>.

En el estudio de **Hernández** et al., realizado en Cuba el año 2016, con el título “Consumo y resistencia a los antibacterianos en un hospital de segundo nivel”, el objetivo fue determinar la relación entre el consumo de antibacterianos y los perfiles de resistencia bacteriana en el Hospital Universitario «Dr. Celestino Hernández Robau». Métodos: se realizó un estudio correlacional que constó de dos fases: primero, un estudio de consumo y análisis de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, y una segunda fase en

la que se estableció la relación entre el consumo y la mencionada resistencia a los antibacterianos. Resultados: el antibacteriano más consumido en los años estudiados fue la Ceftriaxona con una dosis diaria definida de 0,09 en 100 camas por día. *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* fueron los microorganismos más prevalentes (23,8 % y 26,05 %, respectivamente) y la Cefazolina fue el antibiótico que presentó mayor porcentaje de resistencia, seguido de la Ceftriaxona. Ciprofloxacino presenta resistencia a *E. coli* 57,59 %; *Klebsiella spp.* 23,58 %; *Enterobacter spp.* 19,63 % y *Proteus spp.* 18,75 %. Mientras que Ceftazidima presentó resistencia a *E. coli* 49,25 %; *Klebsiella spp.* 67,68 %; *Enterobacter spp.* 23,75 % y *Proteus spp.* 18,75 %. Conclusiones: el aumento en el consumo de Ceftriaxona, Cefazolina, Ceftazidima, Gentamicina y Amikacina provocó un aumento en la resistencia antibacteriana de la mayoría de las cepas evaluadas. En el caso de Ciprofloxacina, un aumento en el consumo indujo una disminución de la resistencia antibacteriana de todas las cepas bacterianas en estudio <sup>9</sup>.

**Duarte** et al., en el año 2012 estudió la Resistencia antimicrobiana de bacterias en un hospital de tercer nivel en México, realizando un estudio epidemiológico descriptivo retrospectivo, con

análisis de resistencia antimicrobiana de bacterias grampositivas y negativas en cultivos clínicos recolectados durante cinco años. Se aplicó tendencia de proporciones con  $p < 0.05$ . Resultados: se analizaron 2622 (51,2 %) cultivos con bacterias grampositivas y 2495 (48,8 %) con gramnegativas. El grupo de grampositivas estuvo integrado por los *Staphylococcus* con 86,3 %, los de mayor incidencia fueron *epidermidis* y *aureus* mostraron resistencia a Vancomicina a 2,80 % y de 40 a 60 % a ciprofloxacina. En el grupo de *Enterococcus*, los de mayor incidencia fueron *faecalis* y *faecium*, la resistencia antimicrobiana se encontró por debajo de 6 % a los siguientes antibióticos: Ciprofloxacina, Ampicilina y Estreptomicina. El grupo gramnegativos fueron *Escherichia coli* (Ciprofloxacino 53,0 % y Ampicilina/Sulbactam 66,7 %), *Klebsiella pneumoniae* (Ampicilina/ Sulbactam 48,0 %), *Enterobacter cloacae* (Ceftazidima 50,0 % y Ampicilina/Sulbactam 72,0 %), *Acinetobacter baumannii* (Ciprofloxacina 46,3 % y Ampicilina/Sulbactam 68,0 %) y *Pseudomonas* (Imipenem 21,3 % y Ceftazidima 56,0 %) Conclusión: el incremento acelerado de la resistencia antimicrobiana obliga al control en la administración de antibióticos <sup>10</sup>.

## A nivel nacional

En la tesis de **Cubas** et al., Titulado “Susceptibilidad y resistencia Bacteriana en cultivos de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos en el hospital Regional Docente de Cajamarca, 2016-2018”. El objetivo fue evaluar la susceptibilidad bacteriana en cultivos de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos y encontrar las bacterias Gram positivos y negativos más frecuentes. El tipo de estudio fue descriptivo de corte transversal. Se analizaron 333 cultivos positivos, de los cuales 240 fueron bacterias Gram negativas y 93 Gram positivas. En las bacterias Gram negativas *Pseudomona aeruginosa* fue la más frecuente con un 41,3 %, presentando resistencia el 78,8 % a Ciprofloxacino, el 94,9 % a Ceftazidima y 91,9 % Imipenem; *Acinetobacter baumannii* fue la siguiente bacteria más frecuente con un 30,8 %, mostrando resistencia de 98,6 % a Ceftazidima y Ciprofloxacino, el 100 % de resistencia a Imipenem. La frecuencia de *Escherichia coli* fue del 11,7 %; con el 100 % de sensibilidad a Amikacina y el 75 % de resistencia a Ceftazidima, 67,9 % resistente a Ciprofloxacino, 3,6 % de resistencia a Imipenem. *Klebsiella pneumoniae* fue resistente a 0 % a Imipenem, 54,5 % Ciprofloxacino, 81,8 % a Ceftazidima. En las bacterias Gram positivas con el 77,4 % *Staphylococcus aureus* fue la

más frecuente que demostró el 98,6 % de sensibilidad a Vancomicina, el 98,6 % de resistencia a Penicilina y 80,6 % de resistencia a ciprofloxacino. El estudio demostró que *P.aeruginosa*, y *S. aureus* fueron las bacterias más frecuentes entre las Gram negativas y Gram positivas respectivamente <sup>11</sup>.

**Tejada-Llacsá** et al., en Lima-Perú el año 2015 realizó un estudio de: “Caracterización de infecciones por bacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido en un hospital de referencia nacional”. los Objetivos fueron: Describir las características de las infecciones por bacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido (Blee+) en un hospital de referencia nacional. Diseño: Estudio transversal descriptivo. Lugar: Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú. Materiales: Registros de los cultivos de secreciones realizados en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión en el año 2012. Métodos: Se analizó datos del paciente (edad, sexo y servicio del cual se recibió la muestra) y datos de la muestra (fecha de obtención, el tipo de muestra, el microorganismo encontrado, el antibiograma detallado y su calificación como bacteria productora de Blee+). Principales medidas de resultados: Características de las

infecciones por bacterias productoras de Blee+. Resultados: Se recolectó 3 149 muestras, 70,9 % (2 235) fueron de mujeres; 29,4 % fueron cultivos positivos para bacterias productoras de Blee+. Los servicios críticos obtuvieron la mayor prevalencia, y los meses donde se encontró mayor presencia fueron abril (34,7 %) y julio (34,7 %). Tanto *E. coli* (72,4 %) y *Klebsiella sp.* (20 %) fueron las prevalentes, seguido por *P. aeruginosa* que fueron resistentes respectivamente a Ampicilina / Sulbactam (44,6 %; 62,9 % y 100 %), Ceftazidima (31 %; 53,8 % y 73,7 %), Ciprofloxacino (62,9 %; 45,8 % y 73,1 %) y Meropenem (0 %; 0 % y 53,6 %). Conclusiones: La prevalencia fue similar a la de América Latina (34,6 %). Se presenta más evidencias de una alta presencia en consulta externa y en mayores de 46 años; siendo así un problema de salud pública <sup>12</sup>.

**Torres Mendoza**, en Lima el año 2015 realizó una tesis para: “Determinar el perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados del Servicio de Medicina del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins”. Materiales Y Métodos: Estudio observacional de tipo descriptivo transversal retrospectivo; los datos se recogieron a través de la revisión de historias clínicas y de resultados de urocultivo de

pacientes con el diagnóstico definitivo de infección del tracto urinario en el intervalo de tiempo que comprende el 01 de agosto al 31 octubre del 2015. El antibiograma fue realizado por el método de disco difusión estandarizado de Kirby Bauer clasificándolos en sensible, intermedio ó resistente según criterios de la National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Resultados: Se identificaron 78 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. El agente etiológico aislado con más frecuencia fue *E. coli* (72 %), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (11 %). El 57,7 % del total de cepas aisladas fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido (Blee+), en particular cuando existe antecedente de infección del tracto urinario previa. Globalmente, *E. coli* presentó 3,6 % de resistencia a Amikacina; 40,4 % a Ampicilina/Sulbactam, 67,90 % a Ceftazidima; 91,10 % a Ciprofloxacino; 69,6 % a Ceftriaxona; 0 % a Imipenem; 3,6 % a Nitrofurantoína; 75 % a Trimetoprim/Sulfametoxasol. Predomina la incidencia en el sexo femenino sobre el sexo masculino en una relación aproximada de 2:1, con una media de edad de 73.3 años en un rango de 15 a 95 años. Conclusiones: El germen más frecuentemente aislado fue *E. coli*, presentando altos índices de resistencia antibiótica frente a Ciprofloxacino, Levofloxacino y Cefalosporinas; los índices de

resistencia más bajos los presentaron Carbapenems, Amikacina Y Nitrofurantoína <sup>13</sup>.

### **A nivel local**

**Solis Berrios**, realizó su tesis con el objetivo de estudiar retrospectivamente la resistencia antimicrobiana en infecciones urinarias en el servicio de Medicina del Hospital Daniel Alcides Carrión de ESSALUD durante el año 2014. En los resultados se observó que el microorganismo que se halló con más frecuencia fue *Escherichia coli* con un total de 55 casos que representa el 56,1 %, de los cuales el 89,1 % (49 casos) presentó algún tipo de resistencia a antibióticos. sigue en frecuencia *Klebsiella pneumoniae* con 27,5 % de casos dentro de los cuales se encontró 88,9 % (24 casos) de cepas con algún tipo de resistencia. *Pseudomonas Aeruginosa* y *Enterococcus Faecium* ocupan el tercer lugar con 4 casos cada uno que representa 4,08 % con un 100 % de cepas con resistencia a antibióticos. En cuarto lugar, se encuentra *Proteus mirabilis* y *Enterococcus Faecalis* con 2,04 % (2 casos cada uno), encontrándose 50 % y 100 % de resistencia respectivamente. otros microorganismos aislados correspondieron a 4,08 % (4 casos). Se observó que el 73,5 % de casos fueron de 65 años o más,

mostrando el 94,4 % resistencia a algún antibiótico. el grupo comprendido entre 18 y 64 años represento el 26,5 % de los cuales el 69,2 % presentó resistencia a algún antibiótico. siendo estos resultados estadísticamente significativos con  $p = 0,043$  <sup>14</sup>.

**Ponce**, en su Tesis “Mapa microbiológico en Urocultivo realizado en el Hospital III Daniel Alcides Carrión, EsSalud Tacna, 2011 – 2017”. Objetivos: Elaborar el mapa microbiológico de Urocultivo realizado en el Hospital III Daniel Alcides Carrión-ESSALUD Tacna, 2011-2017. Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo. Se trabajó la base de datos del área de microbiología, que incluía 20361 aislamientos a partir de urocultivos positivos, estos fueron recogidos mediante una ficha de recolección de datos lo cual nos permitirá calcular las distribuciones de sensibilidad antimicrobiana del uropatógeno por servicio hospitalario y año calendario. Resultados: El resultado de urocultivo realizado en el Hospital III Daniel Alcides Carrión, EsSalud Tacna 2011-2017, muestra a *E. coli* con 65,3 %, como el uropatógeno de mayor frecuencia. La sensibilidad antimicrobiana de *E. coli* según servicio de procedencia muestra a Ertapenem con 95 %, 93 %, 96 % y 91 % en los servicios de

consultorio externo, emergencia, hospitalizado y hospitalizado en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) respectivamente, según el año de aislamiento en *E. coli*, Ertapenem decae de 97 % al 91 % e Imipenem de 98 % a 90 %. La frecuencia de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) positivo de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*, es de 29,3 % y 51,9 % respectivamente; BLEE respecto al año de aislamiento en *E.coli* muestra incremento de 21,9 % a 34,2 % y *Klebsiella pneumoniae* de 45,3 % a 59,4 %; con respecto al servicio de aislamiento *E. coli* muestra (30,6 %, 23,5 %, 28,9 % y 56,7 %) y *Klebsiella pneumoniae* (49,3 %, 49,4 %, 63,2 % y 63,4 %) en los servicios de consultorio externo, emergencia, hospitalizado no UCI y hospitalizado UCI respectivamente.

Conclusión: La sensibilidad de los principales uropatógenos es: *E. coli* a Ertapenem (94 %) e Imipenem (93 %); *K. pneumoniae* a Meropenem (98 %), Ertapenem (94 %) y Piperacilina/Tazobactam (92 %); *Proteus sp.* a Meropenem (95 %) y Ertapenem (94 %); BGN no fermentadores a Ticarcilina/Ácido Clavulánico (96 %), Piperacilina/Tazobactam (92 %) y Cefepima (86 %); *Staphylococcus aureus* a Vancomicina (99 %), Rifampicina (97 %) y Tetraciclina (95 %); *Estafilococo coagulasa* negativo a Vancomicina (100 %) y

Rifampicina (99 %); *Enterococcus sp.* a Linezolid (99 %), Vancomicina (98 %) y Ampicilina (91 %) <sup>15</sup>.

**Ramos Quenta**, en Tacna el año 2008 realizó un estudio de "Etiología y resistencia bacteriana de infecciones urinarias en pacientes mayores de 60 años". Fue un estudio observacional, descriptivo y transversal. Los pacientes que cumplieron criterios de inclusión fueron de 64 casos. Tomando los resultados de urocultivo, antibiograma y datos de historia clínica se obtuvieron los siguientes resultados: 89,1 % fueron del sexo femenino; *E. coli* fue el germen más encontrado en 75 % de los casos, se encontró un reporte de *Raoultella urnithinolyt*; Dentro de las enfermedades concomitantes la más frecuente fue: hipertensión arterial, Diabetes Mellitus tipo 2 e Hiperplasia Benigna de Próstata en varones; El 95 % de casos presentaron síntomas generales; *E. coli* presentó resistencia antibacteriana en: 43,5 % de a Gentamicina, 55,5 % a Cefazolina, 70 % a Ciprofloxacino, 89,5 % a Ampicilina y 84,8 % para Cotrimoxazol. Las conclusiones fueron: el sexo femenino es el más afectado, *E. coli* el germen más frecuente y presenta una resistencia antibacteriana elevada para: Ciprofloxacino, Ampicilina y Cotrimoxazol <sup>16</sup>.

## 2.2 Bases teóricas

### 2.3 Resistencia a los antibacterianos

La capacidad de las bacterias de eludir la acción antibacteriana es inagotable, al igual que las posibilidades de que surjan mutaciones o nuevos mecanismos de transferencia de resistencia. La industria farmacéutica ha visto casi agotada su capacidad de introducir nuevos fármacos antibacterianos por los altos costos de investigación y la escasa recuperación de la inversión. A continuación, se analizará la resistencia a los antimicrobianos entre bacterias de importancia clínica en tres partes:

- 1) Bacterias grampositivas,
- 2) Bacilos gramnegativos: *Enterobacterias* y
- 3) Bacilos gramnegativos no fermentadores.

### 2.3.1 Resistencia a Bacterias Grampositivas

Las bacterias grampositivas que producen infecciones humanas frecuentes son, en su mayoría, cocos: *Estafilococos*, *Streptococos* (incluidos *Neumococos*) y *Enterococos*, tanto en el medio comunitario como en el nosocomial. En los Estados Unidos de América, el proyecto de vigilancia de agentes patógenos de importancia epidemiológica (SCOPE, por su sigla en inglés) indica que 60 % de las bacteriemias nosocomiales son causadas por cocos grampositivos aerobios o facultativos. Los datos de la encuesta de la Asociación Panamericana de Infectología (API) también coinciden para toda América Latina. Un cambio universal notable es que el primer lugar entre los agentes causantes de bacteriemias por cocos grampositivos lo ocupan los *Estafilococos Coagulasa negativos* (en su mayoría cepas de *Staphylococcus Epidermidis*), seguidos por las cepas de *Staphylococcus Aureus* y, con menor frecuencia en América Latina, *Enterococos*, que son un problema grave en los por el aumento de la prevalencia de cepas de *Enterococcus Faecium* resistente a Vancomicina. Este problema ha aumentado en años recientes <sup>17</sup>.

### **2.3.1.1 Resistencia antibiótica en *Staphylococcus aureus***

Un elevado porcentaje de aislados clínicos de *S. aureus* son en la actualidad resistentes a la Penicilina (> 90 %), esto se debe por la acción de Betalactamasas codificadas por el gen blaZ, de las cuales existen 4 variantes (A, B, C y D), estas enzimas inactivan la Penicilina e impiden al agente antibacteriano bloquear la síntesis de la pared celular, al no poder unirse a las proteínas ligadoras de Penicilina (PBP) que dirigen el entrecruzamiento de los componentes (glúcidos y péptidos) de la pared celular. Estas enzimas penicilinasas hoy se las conoce como Betalactamasas<sup>18</sup>.

La Meticilina y otras Penicilinas resistentes a la penicilinasas (Oxacilina, Dicloxacilina y Nafcilina), son moléculas voluminosas que no permiten que el anillo betalactámico se abra. Parecía ser la solución al problema hospitalario creciente que planteaba entonces la Penicilinasas. No obstante, a inicios de la década de 1960, aparecieron los aislados de *S. aureus* resistentes a Meticilina (SARM). En un principio, solo se trataba de aislamientos hospitalarios (SARM-HA), pero también se han descrito en la comunidad: (SARM-AC), si bien difieren en su origen y características. La resistencia a Meticilina se debe a la expresión

de un gen cromosómico denominado *mecA* que codifica la síntesis de una proteína ligadora de Penicilina llamada PBP2a, que no se encuentra en aislamientos de *Estafilococos* sensibles a la Meticilina, es capaz de reemplazar en sus funciones a otras PBP y tiene poca afinidad a todos los antibióticos Betalactámicos. Este gen *mecA* es portado en un elemento genético móvil denominado casete cromosómico *Estafilocócico* (SCC *mec*). Existen seis tipos de este gen, que se denominan I a VI, y se diferencian por su tamaño molecular y por la presencia de factores determinantes de resistencia adicionales a otros agentes antibacterianos <sup>18</sup>.

- ***Staphylococcus Aureus* resistente a Meticilina-hospitalario.**

Los aislados SARMAH son generalmente multirresistentes y tienen factores determinantes de resistencia a las Fluoroquinolonas, Aminoglucósidos, Macrólidos, Clindamicina y Tetraciclinas clásicas. Su resistencia a Ciprofloxacina aumentó notablemente en los últimos cinco años. En 2005 en la Argentina, de acuerdo con el Sistema de Información de Resistencia (SIR) de la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC), 51 % de los aislados de *S. aureus* provenientes de pacientes

hospitalizados fueron resistentes a Ciprofloxacina. La resistencia a otras Fluoroquinolonas (Levofloxacina o Moxifloxacina) puede ser algo menor, pero estos antimicrobianos no ofrecen seguridad frente a aislados de *S. aureus* resistentes a Meticilina. Los glucopéptidos (Vancomicina, Teicoplanina) fueron la única solución a la resistencia a Meticilina durante muchos años, pero, a mediados de la década de 1990, surgieron aislados con sensibilidad disminuida a Vancomicina (CIM 8 mg/l). En los Estados Unidos tales aislados son considerados de resistencia intermedia (en Europa son considerados resistentes) por lo que se denominaron VISA (Vancomycin intermediate *S. aureus*) o GISA (glycopeptide intermediate *S. aureus*); su resistencia se relaciona con el uso intensivo de Vancomicina por períodos largos (de 25 días a 18 semanas) <sup>19</sup>.

- **Betalactámicos:**

La resistencia a Meticilina en *S. aureus* (cepas de SARM [*S. aureus* resistente a Meticilina]) se debe a la síntesis de una proteína de unión a la Penicilina modificada (PBP-2a), que presenta baja afinidad por los antibióticos Betalactámicos y está codificada por el gen *mecA*, integrado en el cassette cromosómico

SCCmec. Estas cepas son resistentes a prácticamente todos los Betalactámicos, con la excepción de las Cefalosporinas de quinta generación (Ceftarolina y Ceftobiprole)<sup>20</sup>.

En 2011 se describió en *S. aureus* un nuevo gen de resistencia a la Meticilina (mecC) que presenta una identidad del 69 % con mecA. Dicho gen codifica una proteína con un 63 % de identidad con la PBP-2a, con más afinidad por Oxacilina que por Cefoxitina y que está integrado en el SCCmec tipo XI<sup>21</sup>.

#### - **Glucopéptidos**

Glucopéptidos y lipoglucopeptidos Se han descrito cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia a la Vancomicina denominadas en inglés VISA (Vancomycin intermediate *S. aureus*) y con alto nivel de resistencia a la Vancomicina (VRSA, Vancomycin resistant *S. aureus*). Estas últimas se deben a la adquisición del transposón Tn1546 de *Enterococos*, en el cual se localiza el gen vanA. Hasta el momento sigue siendo muy poco frecuente encontrar este tipo de cepas, aunque ya han aparecido en Estados Unidos, América del Sur, Europa y Asia<sup>22</sup>.

El gen vanA se ha identificado en cepas de *S. aureus* de las líneas genéticas CC5, CC8 y CC30. En cuanto a las cepas VISA,

los mecanismos de resistencia causantes de este fenotipo de resistencia están menos definidos. Se ha evidenciado que cepas con resistencia intermedia a la Vancomicina pueden surgir durante el tratamiento del paciente con este antibiótico. Posibles mecanismos que se han sugerido para explicar este hecho son mutaciones en determinantes que controlan la biosíntesis de la pared celular y/o mutaciones en el gen ribosomal rpoB. Hasta ahora, se han ido identificando cepas VISA de las líneas genéticas multirresistentes más prevalentes <sup>23</sup>.

#### - **Macrólidos y Lincosamidas**

La resistencia a estos antibióticos es frecuente en *S. aureus*. El mecanismo de resistencia más habitual en cepas de *S. aureus* es el mediado por los genes erm, los cuales codifican metilasas y confieren resistencia a Macrólidos, Lincosamidas y Streptograminas del grupo B. Los genes más frecuentemente detectados en esta especie son erm(A) y erm(C), seguidos por el gen erm(B). Se ha observado que estos 3 genes aparecen tanto solos como en varias combinaciones <sup>20</sup>.

- **Fluoroquinolonas.**

El mecanismo básico de resistencia a las Fluroquinolonas es el bloqueo de los dos sitios diana: ADN girasa (gen *gyr A–B*) y topoisomerasa IV (gen *par C* y *par E*). Ambas enzimas actúan conjuntamente en la replicación, transcripción, recombinación y reparación del ADN. Las Quinolonas bloquean ambas funciones formando un complejo enzima-ADN Quinolona. En las bacterias grampositivas, la topoisomerasa IV causa la mayor parte de las mutaciones presentes en una región del cromosoma denominada región cromosómica determinante de la resistencia. En las cepas de *S. aureus*, la primera mutación que determina CIM intermedias o resistentes ocurre en el gen *par C*. Una mutación adicional en el gen *gyr A* o *par E* determina resistencia elevada y ello ocurre con más frecuencia en los aislados de SAMR hospitalarios. La proporción de aislados hospitalarios resistentes a Ciprofloxacina puede llegar hasta 90 % <sup>24</sup>.

- **Aminoglucósidos**

En *S. aureus*, la resistencia a estos antibióticos es de frecuencia moderada y se produce principalmente por la acción de enzimas modificantes codificadas por los genes *aac(6')-Ie–*

aph(2'')-Ia, ant(4')-Ia, aph(3')-IIIa y ant(6)-Ia, ant(3'')-Ia. Estos genes se han detectado vehiculizados por plásmidos y transposones, lo que favorece su diseminación entre bacterias. A nivel clínico, el gen ant(4')-Ia es el más prevalente debido a la alta frecuencia del clon CC5-t067 <sup>20</sup>.

#### **2.3.1.2 Resistencia antibiótica en *Streptococcus pneumoniae***

La prevalencia de *Streptococcus* resistentes a antibióticos ha aumentado globalmente, principalmente en el caso de *S. pneumoniae*, aunque existen diferencias importantes en función de las regiones geográficas y los serotipos más prevalentes. La evolución de los serotipos de *S. pneumoniae* y de determinadas resistencias a antibióticos ha estado muy ligada a la incorporación de las diferentes vacunas (PCV7, PCV10 y PCV13) <sup>25</sup>.

##### **- Betalactámicos**

La resistencia de *S. pneumoniae* a la Penicilina y la sensibilidad disminuida a otros Betalactámicos, como las Cefalosporinas de tercera generación, se deben a mutaciones en los genes que codifican las PBP. Las principales PBP implicadas en la resistencia a los Betalactámicos en este microorganismo son

las PBP-1a, 2b y 2x. Las alteraciones en las PBP-2b y 2x confieren resistencia de bajo nivel a la Penicilina. Los cambios en la PBP-1a confieren resistencia de alto nivel a la Penicilina en aquellos aislamientos que tienen alterada la PBP-2x o ambas (PBP 2b y PBP 2x)<sup>26</sup>.

- **Glucopéptidos**

Hasta el momento no se ha detectado resistencia a la Vancomicina en cepas de *S. pneumoniae*; lo que sí se ha detectado son cepas que presentan tolerancia a este antibiótico. Esta tolerancia se ha asociado a fallos terapéuticos y se considera precursora de un posible fenotipo de resistencia<sup>20</sup>.

- **Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas**

Existen 2 mecanismos de resistencia a Macrólidos en *Streptococos* que se basan en la modificación de la diana o en bombas de eflujo: el primero viene codificado por genes *erm* y el segundo por genes *mef*. Otro gen de resistencia detectado raramente en *S. pneumoniae*, pero habitual en *Streptococcus pyogenes*, es el gen *erm*(TR). En cuanto a los genes *mef*, estos

genes codifican bombas de eflujo y confieren solo resistencia a Macrólidos <sup>20</sup>.

#### - **Fluoroquinolonas**

Las cepas de *Streptococcus* resistentes a Quinolonas suponen también un problema terapéutico de gran importancia. Por el momento la tasa de resistencia a este grupo de antibióticos es mucho menor que la resistencia a Betalactámicos, aunque se observa un aumento en ciertas áreas. En España, las tasas de *S. pneumoniae* resistentes a Quinolonas entre los años 2002 y 2012 han permanecido estables (en torno al 2-3%). La resistencia a Quinolonas se debe principalmente a mutaciones en *grlA* y *gyrA*. Otro mecanismo de resistencia que genera sensibilidad disminuida a Quinolonas consiste en la presencia o sobreexpresión de las bombas de eflujo PmrA, PatA y PatB. Los genes que codifican estas bombas se hallan normalmente en el cromosoma <sup>27</sup>.

- ***Streptococcus betahemolíticos***

Las cepas de *Streptococcus pyogenes* (Grupo A de Lancefield) mantienen sensibilidad total a la Penicilina. En cambio, la eficacia de Macrólidos y Azálidos se ve perjudicada por los mecanismos de resistencia a Macrólidos y Lincosamida constitutiva o inducible y por eflujo, lo que dificulta su uso empírico<sup>28</sup>.

En el caso de cepas de *Streptococcus agalactiae* (*estreptococo betahemolítico* del grupo B) debe tomarse en cuenta que, si bien no se han aislado cepas plenamente resistentes a Penicilina, sí surgen con cierta frecuencia aislados tolerantes, en los que la Penicilina tiene acción bacteriostática pero no bactericida. Esto es de suma importancia para el tratamiento de la meningitis y la sepsis neonatal. Debe prestarse especial cuidado al empleo de Macrólidos, Azálidos o Clindamicina en el tratamiento de infecciones por *S. agalactiae*, ya que la resistencia por Metilasa o eflujo se da con cierta frecuencia<sup>17</sup>.

### 2.3.1.3 Resistencia a los antibióticos *Enterococos*

Hoy en día, no se puede admitir la información del laboratorio que no especifica la especie (*Enterococcus spp.*), ya que una de las diferencias más relevantes entre las especies de este género es, justamente, la sensibilidad a los antibacterianos. A partir de la década de 1980, ocurrieron dos hechos relevantes: 1) aumentó la incidencia de infecciones por *Enterococcus faecium* en Europa y los América Latina y 2) aparecieron aislados de *E. faecium* y, en menor medida, de *Enterococcus faecalis* resistentes a la Vancomicina y, con menos frecuencia, a la Teicoplanina. La mayor parte de los aislados resistentes a ambos fármacos corresponde a la especie *E. faecium* <sup>29</sup>.

#### - **Betalactámicos**

Los mecanismos de resistencia consisten en la hiperproducción de PBP (como la PBP-4 en *E. faecalis* o la PBP-5 en *E. faecium*) o en mutaciones que conllevan cambios aminoacídicos en su sitio activo, siendo el más común las modificaciones en la PBP-5. Los cambios en la PBP-5 se detectan mayoritariamente en cepas de *E. faecium* y confieren un alto nivel

de resistencia a Ampicilina. Algunas cepas producen betalactamasas similares a las de tipo A producidas por *Estafilococos* (codificadas por el gen *blaZ*) pero se trata de un mecanismo muy infrecuente y más propio de *E. faecalis* que de *E. faecium*<sup>30</sup>.

#### - **Glucopéptidos**

*Enterococcus* es el género en el que la resistencia a glucopéptidos ha creado mayor alarma. En cuanto a *E. faecalis* resistentes a Vancomicina, su prevalencia es menor al 10 % en todos los países europeos y en la mayoría es menor al 1 %. La resistencia a Vancomicina en *Enterococos* se debe a la síntesis de precursores de la pared celular modificados (codificados por genes *van*) con baja afinidad por los glucopéptidos. Se han descrito diversos genes, algunos con carácter intrínseco (*vanC*), y otros con carácter adquirido (*vanA*, *vanB*, *vanD*, *vanE*, *vanG*, *vanL*, *vanM* y *vanN*). Entre los distintos fenotipos de resistencia conferidos por estos genes, 2 de ellos destacan debido a su relevancia clínica, los genes *vanA* y *vanB*, los cuales se han descrito principalmente en las especies *E. faecalis* y *E. faecium* y con frecuencia se localizan en plásmidos y transposones que

favorecen su diseminación. Este gen *vanA* es el responsable de la mayoría de los casos de infecciones en humanos causadas por *Enterococos* resistentes a la Vancomicina en todo el mundo y principalmente se identifica en cepas de *E. faecium*. En cuanto al gen *vanB*, confiere solo resistencia a Vancomicina y se localiza normalmente en transposones conjugativos como Tn1549 o Tn5382 <sup>20</sup>.

#### - **Fluoroquinolonas**

La resistencia a Fluoroquinolonas en *Enterococos* es relativamente frecuente en clínica. Al igual que ocurría con los *Estafilococos*, la resistencia a Quinolonas en *Enterococos* se debe principalmente a cambios aminoacídicos en las proteínas GrlA y GyrA <sup>30</sup>.

#### **2.3.1.4 Otras causas de resistencia de las bacterias grampositivas a los antibacterianos**

- **Biopelículas.**

La primera etapa de una invasión bacteriana es la adherencia a células del huésped donde, si la bacteria produce sustancias mucoides en su superficie (exopolisacáridos, mucoproteínas, etc.), puede formar una biopelícula en la que se multiplican y acumulan las bacterias, pero quedan aisladas de los métodos defensivos naturales (fagocitos, anticuerpos, otros) o impiden el contacto entre el antibiótico y la bacteria. De este modo, las bacterias evaden la acción de los antibacterianos y pueden renovar la infección dando la falsa impresión clínica de que ha ocurrido selección de resistencia <sup>31</sup>.

- **Variantes de colonias pequeñas.**

En la población bacteriana (por ejemplo, *S. aureus*) pueden existir células que tienen defectos en el transporte de electrones y forman colonias enanas. Si los bacteriólogos no toman los recaudos necesarios, como el uso de lupa, esas colonias pueden pasar desapercibidas. Estos microorganismos suelen ser

persistentes y recurrentes y dar la sensación de falsa resistencia<sup>31</sup>.

### **2.3.2 Resistencia de Bacilos Gram Negativos:**

La resistencia de las bacterias gramnegativas de importancia clínica a los antibacterianos se presenta fundamentalmente en la familia *Enterobacteriaceae* y en bacilos gramnegativos no fermentadores (BGNNF).

#### **2.3.2.1 *Enterobacteriaceae***

En esta familia, las especies *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* son las más frecuentes como causa de infecciones urinarias, tanto en la comunidad como en el hospital. Las cepas de *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.* son agentes etiológicos importantes en casos de neumonía, y todas las *Enterobacterias* están implicadas en infecciones intraabdominales y bacteriemias. Las bacterias de los géneros *Salmonella spp.*, *Shigella spp.* y *E. coli* pueden producir gastroenteritis. Las causas de resistencia son múltiples<sup>32</sup>.

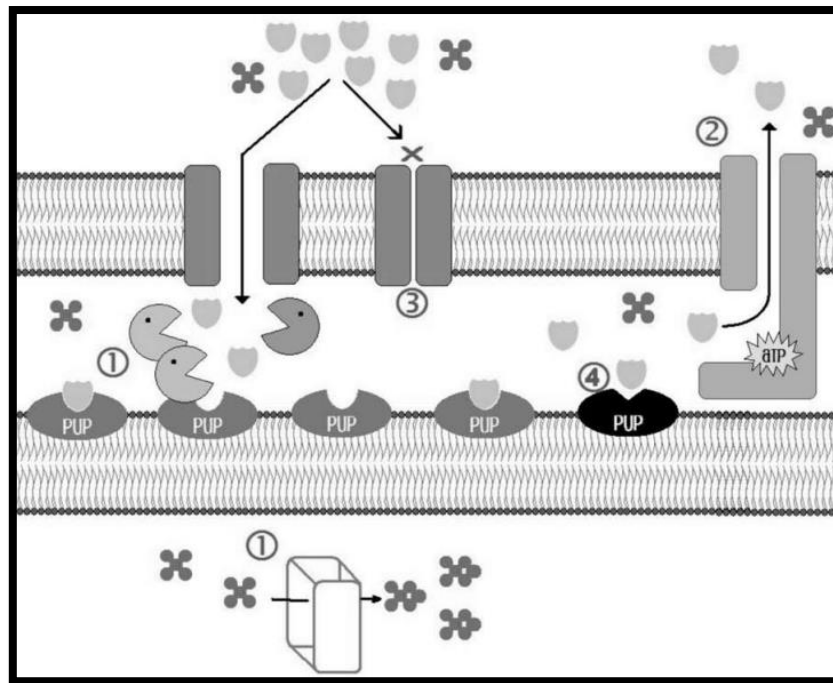
La resistencia a betalactámicos puede ocurrir por impermeabilidad, alteración de las PBP, eflujo y producción de betalactamasas. No hay duda de que este último mecanismo es el de mayor importancia clínica. Los Betalactámicos actúan uniéndose covalentemente a las PBP localizadas sobre la membrana citoplasmática, por lo que no requieren atravesarla ni penetrar en el citoplasma bacteriano. Las PBP son las enzimas (transpeptidasas, carboxipeptidasas, endopeptidasas) encargadas del ensamble de la matriz rígida que forma la pared celular bacteriana, es decir, el peptidoglicano. Los Betalactámicos son bactericidas lentos que solo actúan en la fase de división celular<sup>32</sup>.

Con respecto a la disminución de la permeabilidad de la pared celular, las bacterias gramnegativas poseen, a diferencia de las grampositivas, una membrana externa por encima del peptidoglicano. La mayoría de los betalactámicos son hidrófilos y de tamaño molecular inferior a 600 D, por lo que atraviesan la membrana externa de las bacterias gram negativas a través de canales proteicos o porinas. Si la molécula no es hidrófila, como la Penicilina, no puede atravesar la membrana externa de las *Enterobacterias*; la incapacidad de penetración también puede

deberse a que la molécula es demasiado voluminosa y no puede introducirse en las porinas, como sucede con la Oxacilina, Cloxacilina y Meticilina. Es posible también que las porinas, debido a mutaciones cromosómicas, no se sinteticen o bien produzcan porinas alteradas, en cuyo caso el fármaco betalactámico no podrá atravesar la membrana externa o lo hará en concentraciones disminuidas, inadecuadas para bloquear las PBP. En las *Enterobacterias*, las mutantes porínicas suelen sumarse al mecanismo de producción de betalactamasas y aumentar la Concentración Mínima Inhibidora (CIM) <sup>32</sup>.

En cuanto a la modificación de las PBP, si bien se ha descrito la disminución de sensibilidad a Betalactámicos en *Enterobacterias* por la pérdida de afinidad de estas proteínas, este mecanismo no tiene la relevancia que hemos mencionado para las bacterias grampositivas. El mecanismo de eflujo consiste en bombas de expulsión de antibacterianos que son parecidas a las porinas, pero funcionan en sentido inverso (en lugar de permitir la entrada, expulsan el fármaco antibacteriano) y están encadenadas desde la membrana citoplasmática al espacio periplásmico y de allí a la membrana externa. Mediante estas bombas de eflujo las bacterias eliminan desechos, conjuntamente

con algunos antibacterianos. Al igual que con las PBP, este mecanismo puede sumarse a la producción de betalactamasas y elevan las CIM <sup>32</sup>.



**Figura 1.** Principales mecanismos de resistencia a los antibióticos 1. Enzimas modificadoras 2. Bombas de expulsión 3. Cierre de porinas 4. Proteínas unidoras de penicilinas. Proteínas de Unión a Penicilina (PUP) <sup>33</sup>.

### **2.3.2.2 Betalactamasas**

- **Betalactamasas de espectro ampliado (BLEA).**

Las betalactamasas rompen el puente amida del anillo betalactámico, con lo que el antibacteriano no puede unirse a las PBP, y no se produce el impedimento de la síntesis de la pared celular. Las primeras betalactamasas reconocidas fueron las penicilinasas, que no afectan a los microorganismos gramnegativos. Luego de la introducción de la Ampicilina en los inicios del decenio de 1960, se describió una betalactamasa que la hidrolizaba, que se denominó betalactamasa TEM-1. Posteriormente, se descubrió una enzima relacionada, la TEM-2. Ambas enzimas son de codificación plasmídica y transferibles a otras bacterias por conjugación, lo que explicó su rápida dispersión. En aislados de *Klebsiella pneumoniae* se encontró otro tipo de betalactamasa denominado SHV-1, que, si bien inicialmente fue cromosómica, hoy en día es codificada generalmente en plásmidos transferibles. Estas betalactamasas son capaces de hidrolizar a las Aminopenicilinas y frecuentemente, pero no siempre, a los antibacterianos descubiertos posteriormente, como las Cefalosporinas de primera

generación, Carboxipenicilinas y Ureidopenicilinas. Dado que estas betalactamasas ampliaban el espectro de hidrólisis de la penicilinas, se las denominó betalactamasas de espectro ampliado (BLEA). Pronto se comprobó que los inhibidores de betalactamasas, como el Clavulanato, Sulbactam y Tazobactam, eran capaces de unirse irreversiblemente a las BLEA. Sin embargo, las BLEA no afectan a las Oximinocefalosporinas de tercera y cuarta generación. Las BLEA son casi siempre de codificación plasmídica y transferibles a otras bacterias por conjugación<sup>34</sup>.

- **Betalactamasas de espectro extendido (BLEE).**

En 1983, Knothe y Shah aislaron una cepa de *Klebsiella Ozaenae* resistente a Cefotaxima; la enzima tenía propiedades relacionadas con la BLEA SHV-1. Esta nueva betalactamasa fue denominada SHV-2. Posteriormente, surgió una serie de nuevas betalactamasas capaces de hidrolizar las Cefalosporinas de tercera y cuarta generación y los Monobactames, pero no los Carbapenemes ni Cefamicinas, que eran inhibidos por el Clavulanato. Como se extendió el espectro de la hidrólisis con respecto a las BLEA, fueron denominadas betalactamasas de

espectro extendido (BLEE). Hoy en día se conocen más de 140 BLEE diferentes de la familia TEM, que generalmente tienen mayor actividad sobre la Ceftazidima que sobre la cefotaxima y prevalecen en países latinos. Hay más de 50 BLEE de tipo SHV, que tienen efecto similar sobre la Cefotaxima y la Ceftazidima y son de distribución universal, y un nuevo grupo que prevaleció en Sudamérica y Europa del Este, las BLEE CTX-M, cuya designación se refiere a su efecto particular sobre la Cefotaxima y la Ceftriaxona. Ya se conocen cerca de 40 BLEE CTX-M. En América Latina, la proporción de cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE es de más 40 % del total de las cepas de *K. pneumoniae* aisladas. La recuperación de aislados productores de BLEE empezó a aumentar en el decenio de 1990 y coincidió con el uso extendido de Ceftriaxona. La mayor selección que ejerce la Ceftriaxona en relación con otras Cefalosporinas de tercera y cuarta generación y Piperacilina + Tazobactam, se debe a su excreción biliar. La Ciprofloxacina, también de uso generalizado en el medio hospitalario, es una selectora importante de aislados productores de BLEE. En un estudio internacional, 36,4 % de los pacientes que recibieron una Quinolona para el tratamiento de infecciones por *K. pneumoniae* BLEE murieron en un plazo de 14

días. Probablemente, estas bacterias sean causa de la reciente aparición de brotes por *Enterobacterias* productoras de BLEE en la comunidad, en su mayoría infecciones urinarias y debidas a BLEE del tipo CTX-M (resistentes a Ceftriaxona y Ciprofloxacina). Debe prestarse atención a la aparición en América Latina de aislados de *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *E. coli* elaboradores de toxina Shiga y de *Vibrio cholerae* productores de BLEE<sup>33</sup>.

Las infecciones debidas a bacterias productoras de BLEE pueden tratarse con carbapenemes, Fosfomicina o Tigeciclina y, eventualmente, con Colistina. Aunque estas bacterias tengan sensibilidad aparente a Cefoxitina, no debe emplearse este antibiótico, ya que selecciona rápidamente mutantes deficientes en porinas. No se debe utilizar ninguna Cefalosporina, Monobactam ni Penicilina con inhibidores de las betalactamasas, aunque se informe sensibilidad, debido a la selección de aislados con CIM elevadas por el efecto inóculo. Similarmente y debido a la coexpresión de resistencia, particularmente por los megaplásmidos que codifican CTX-M que conllevan resistencia a Aminoglucósidos, Cloranfenicol, Tetraciclinas clásicas o Trimetoprima/Sulfametoxazol, debe evitarse el uso de estos antibióticos. Ya mencionamos los inconvenientes de las

Quinolonas. Ni la Tigeciclina ni la Colistina tienen actividad contra las bacterias de la tribu *Proteae* <sup>35</sup>.

- **Betalactamasas cromosómicas AmpC.**

Las Adenosín Monofosfato Cíclico (AmpC) son serin-betalactamasas pertenecientes al grupo 1 según la clasificación de Bush-Jacoby-Medeiros. Son también llamadas Cefalosporinas aunque su espectro de acción hidrolítica no sólo incluya Cefalosporinas. Ciertas *Enterobacterias* poseen de manera natural betalactamasas tipo AmpC, tal es el caso de *Enterobacter spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* y *Citrobacter freundii*; al igual que bacilos gramnegativos no fermentadores de importancia clínica como *Pseudomonas aeruginosa*. Las AmpC producidas por los microorganismos antes mencionados, son de naturaleza cromosómica inducible y explican la resistencia natural a las Aminopenicilinas, Cefalosporinas de 1ra generación, Cefamicinas y Aminopenicilinas combinadas con inhibidores de betalactamasas (Amoxicilina-Acido Clavulánico, Ampicilina-Sulbactam), expresada por estos agentes bacterianos. *E. coli*, *Shigella spp.* y *Acinetobacter baumannii*, también poseen

betalactamasas AmpC cromosómicas pero constitutivas (no inducibles). Por otra parte, existen AmpC de codificación plasmídica que pueden ser inducibles o no. Una característica de las enzimas AmpC es que no tienen efecto, por sí solas, sobre Cefalosporinas de 4ta generación, ni sobre Carbapenémicos, siendo estos últimos los Betalactámicos de elección en cepas productoras de AmpC. Por otra parte, las AmpC no son inhibidas por los clásicos inhibidores de betalactamasas (Acido Clavulánico, Sulbactam, Tazobactam) <sup>36</sup>.

### **2.3.2.3 Carbapenemasas en *Enterobacterias***

La resistencia de las *Enterobacterias* a los Carbapenemes era, hasta la década de 1990, un acontecimiento infrecuente en muchos países y generalmente se debía a la producción de BLEE o AmpC sumada a la pérdida de porinas en la membrana externa. La resistencia de aislados de *K. pneumoniae* debida a metalcarbapenemasas (clase B) fue inicialmente referida en Asia; más recientemente se ha encontrado también en el Brasil. Un problema con estas carbapenemasas es que la CIM (o el método de difusión) puede mostrar sensibilidad falsa, ya que se ha observado un importante efecto de inóculo. En años más

recientes, en los Estados Unidos se han presentado numerosos brotes de infecciones por cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas que son serinoenzimas (clase A) y que han sido denominadas Kpc. Recientemente se han descrito también en Colombia, Argentina y otros países de América Latina. Las carbapenemasas Kpc generan multirresistencia (Piperacilina/Tazobactam, Cefalosporinas de tercera y cuarta generación, Fluoroquinolonas y Aminoglucósidos). La Fosfomicina disódica endovenosa ha mostrado ser de utilidad frente a cepas Kpc. Las únicas opciones terapéuticas son Tigeciclina y Colistina. En 2010 se descubrió la carbapenemasa de tipo metaloenzima NDM-1 en pacientes procedentes de Nueva Delhi, India. Esta metaloenzima confiere multirresistencia y ha mostrado tener la capacidad de trasladarse a distancia con los viajeros <sup>37</sup>.

#### **2.3.2.4 Resistencia de *Enterobacterias* a otros antibacterianos**

Ya se ha descrito la resistencia a Aminoglucósidos, Tetraciclinas, Cloranfenicol y Trimetoprima/Sulfametoxazol, así como la resistencia a ciertas especies de *Enterobacterias* a Colistina. Se ha mencionado el aumento de la resistencia a Quinolonas, cuyo mecanismo es similar al descrito para

microorganismos grampositivos. En el caso de las bacterias gramnegativas, debe sumarse la posibilidad de la mutación en las porinas por las que penetran las Fluoroquinolonas a través de la membrana externa. En Latinoamérica, cerca de 20 % de las cepas de *E. coli* de la comunidad son resistentes a Fluoroquinolona. Un hecho alarmante ha sido la descripción en los Estados Unidos y Europa de plásmidos que codifican multirresistencia transferible, denominados plásmidos qnr. Esta resistencia parece relacionarse con la inhibición de la unión de la Quinolona a la ADN girasa, dando lugar a CIM muy elevadas cuando este mecanismo se asocia a mutantes deficientes en porinas<sup>37</sup>.

### **2.3.3 Resistencia de Bacilos Gram Negativos no Fermentadores.**

En el medio hospitalario de Latinoamérica, el mayor problema de resistencia es ocasionado por las infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores. Si bien este grupo de bacterias es numeroso, las especies más problemáticas, por su resistencia extrema, son *Acinetobacter spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*. Ambas son multirresistentes, aunque tienen diferencias notables en su virulencia. Mientras que las especies

de *Acinetobacter* son inmóviles, poseen limitados factores de adherencia, tienen una pobre dotación de exotoxinas y el lípido A de su LPS (endotoxina) de la membrana externa no es tan agresivo, las cepas de *P. aeruginosa* son muy móviles, lo cual favorece su capacidad de invadir el tracto respiratorio y las vías urinarias, produce exotoxinas citotóxicas, es sumamente adherente y forma biopelículas densas. Como consecuencia, los aislados de *Acinetobacter spp.* son frecuentemente colonizadoras, en tanto que los de *P. aeruginosa* suelen ser patógenos. Estas especies tienen dos factores en común que facilitan su permanencia en el hospital: 1) capacidad de crecer con fuentes muy simples de Nitrógeno y Carbono. Pueden utilizar fuentes exóticas y complejas de Carbono, y 2) tienen capacidad de resistir la desecación y la humedad, ya que el suelo y el agua son su hábitat natural <sup>37</sup>.

### **2.3.3.1 *Acinetobacter spp.***

El género *Acinetobacter* incluye actualmente más de 20 genoespecies; la bioespecie más frecuente en infecciones hospitalarias (> 90 %) corresponde al complejo *Acinetobacter*

*baumannii*, de fácil diagnóstico, y cuya resistencia a antibacterianos ha sido bien estudiada <sup>32</sup>.

- **Complejo *Acinetobacter baumannii* (Abc): Resistencia a Betalactámicos.**

Se han descrito numerosas betalactamasas en las cepas del complejo Abc. Hoy día se la incluye en un subgrupo especial, dentro de las enzimas Amp C. Otras betalactamasas encontradas en Abc incluyen las BLEA, TEM-1 y SHV-1 y las BLEE TEM, SHV o CTX-M derivadas, así como las BLEE PER-1 y VEB-1 que suman su acción a la de la cefalosporinasa cromosómica, por lo que la casi totalidad de estos aislados (> 80%) son resistentes a las Aminopenicilinas, Piperacilina-tazobactam, Ticarcilina-Clavulanato, Cefalosporinas de primera a cuarta generación y los Monobactames. Su aspecto más problemático es la reciente aparición de numerosas betalactamasas OXA (clase D). De hecho, el abuso de Carbapenemes para tratar infecciones por Abc ha resultado en brotes de infecciones por enzimas del grupo ARI (que son de tipo OXA) en Escocia y también en la Argentina. La mayor parte de las betalactamasas OXA se codifican en integrones, lo que explica su amplia dispersión. Además, se han

descrito dos metalobetalactamasas: los grupos IMP y VIM, ahora diseminados en todo el mundo. Estas enzimas se encuentran en integrones de clase 1 insertadas por transposones <sup>38</sup>.

- ***Acinetobacter baumannii*: resistencia a otros antibacterianos.**

Estos microorganismos presentan resistencia muy alta (> 70%) a Fluoroquinolonas, las que, además de ser ineficaces frente a cepas de Abc, son probablemente selectores de este complejo en las unidades de cuidados intensivos. La mayoría de los aislados presentan mutaciones dobles gyr A/par C o triples, incluido el eflujo. En América Latina, las cepas de Abc presentan alta resistencia a los Aminoglucósidos (> 80 %), en la que participan los tres tipos de enzimas inactivantes: adenilantes, acetilantes y fosforilantes <sup>38</sup>.

### **2.3.3.2 *Pseudomonas aeruginosa***

Esta es la bacteria patógena humana que reúne mecanismos de virulencia y panresistencia más graves. Los avances de la biología molecular han permitido comprender muchos aspectos desconocidos de la expresión de resistencia de los aislados de *P. aeruginosa*. El acceso de los antibacterianos al

sitio diana de esta especie, las PBP, es extremadamente difícil; como consecuencia, diversos antibacterianos presentan altos valores de CIM. La especie *P. aeruginosa* expresa la porina Opr D2, que permite la entrada de aminoácidos básicos a la célula y, por analogía, también dificulta la entrada del Imipenem, esto último mediante dos mecanismos por los cuales puede desregularse la porina Opr D2. Si esta circunstancia se combina con la hiperproducción de Amp C, genera un alto grado de resistencia en el aislado. Se ha mostrado que esta resistencia afecta hasta 38 % de los pacientes con neumonía debida a *P. aeruginosa* tratados con Imipenem. Debe destacarse que las CIM de Meropenem son más bajas que las de Imipenem y un porcentaje ligeramente menor de resistencia en cepas de *P. aeruginosa*. Por este motivo, y por la acción convulsiva del Imipenem, el Meropenem es el fármaco de elección para las infecciones pediátricas. Recientemente se ha introducido el Doripenem en unos pocos países de América Latina. Este es el más activo de los carbapenemes frente a las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* en término de CIM, pero se requiere más experiencia clínica. El Ertapenem carece de actividad frente a los aislados de *P. aeruginosa*, por lo que no debe utilizarse para

tratar las infecciones de pacientes internados en unidades de cuidados intensivos. Si bien algunos aislados de *P. aeruginosa* producen BLEA o BLEE de tipo TEM o SHV, ello es infrecuente. En los últimos años, han surgido BLEE de tipo CTX-M en esta especie. Otra BLEE presente en el este de Europa es la denominada PER-1, que se ha encontrado en cerca de 10 % de los aislados de *P. aeruginosa* procedentes de hospitales turcos. En la Argentina, la BLEE PER-2 es relativamente frecuente en Enterobacterias, pero no en cepas de *P. aeruginosa*. Existen otras BLEE menos frecuentes, como GES, VEB, IBC <sup>32</sup>.

Entre las BLEA hay cuatro enzimas de clase D, hoy denominadas PSE-1 a PSE-4 (antes CARB), que inactivan a los derivados penicilínicos pero no a las Cefalosporinas, al Aztreonam ni a los Carbapenemes y son inhibidas por los inhibidores de las betalactamasas. Del mismo grupo son las BLEA tipo OXA. Algunas OXA recientemente descritas actúan como BLEE al hidrolizar las Cefalosporinas de tercera generación y el Aztreonam, como es el caso de OXA-31 <sup>32</sup>.

El problema más agudo que plantean actualmente los aislados de *P. aeruginosa* es la resistencia por Carbapenemasas, debida mayormente a Metalcarbapenemasas de varios tipos

(IMP, VIM, SPM, GIM). Estas enzimas hidrolizan el Imipenem, Meropenem y todas las Cefalosporinas, pero no destruyen al Aztreonam; no son inhibidas por inhibidores de betalactamasas <sup>39</sup>.

- ***Pseudomonas aeruginosa*: Resistencia a los Antibacterianos**

Se han identificado en *P. aeruginosa* mutaciones en genes cromosomales que les confieren resistencia a Penicilinas, Cefalosporinas y Monobactámicos. Dichas mutaciones se encuentran en los genes involucrados en la síntesis de péptidoglucano (ampD, dacB, and ampR). Así mismo, las mutaciones específicas en ampC incrementan la resistencia a Cefalosporinas antipseudomonas. La resistencia a Carbapenémicos como Imipenem y Meropenem se da mediante la impermeabilidad de la membrana externa gracias a una mutación en la codificación del gen OprD que disminuye la expresión de la proteína en este sitio. Se ha demostrado también, que las mutaciones en los genes se resultan en mutaciones en la ADN girasa (GyrA7, GyrB) y la topoisomerasa tipo IV (ParC/ParE) inducen la resistencia a Fluoroquinolonas. También se ha encontrado que cepas que codifican para el gen rmtA, que metila

la subunidad 16s ARNr presentan resistencia a aminoglucósidos<sup>40</sup>.

## 2.4 Definición de Términos

### - **Betalactamasa TEM y SHV:**

Las betalactamasas de espectro extendido de tipo temoniera (TEM) y la variable de sulfhidrilo (SHV), son capaces de hidrolizar antibióticos Betalactámicos de espectro extendido y son fuertemente inhibidas por el Acido Clavulánico y el Tazobactam. Estas enzimas se han encontrado más frecuentemente en *K. pneumoniae* y *E. coli*, y son codificadas en diferentes plásmidos asociados con otros genes de resistencia a los antibióticos<sup>41</sup>.

### - **Betalactamasas OXA:**

Se denominaron enzimas de tipo oxacilinasas (OXA), por su capacidad de hidrolizar la Oxacilina y la Cloxacilina. Sus genes están integrados en el cromosoma, los plásmidos o los integrones. Además, poseen una gran variabilidad en la secuencia de aminoácidos y se han identificado 498 variantes. Son comunes en

*Acinetobacter baumannii*, donde se pueden encontrar OXA (23-40-51-58-143) confiriendo resistencia a Imipenem <sup>41</sup>.

- **Betalactamasas CTX-M**

Las enzimas cefotaximasas (CTX-M) son un tipo de BLEE que no está relacionado con el grupo de las TEM o las SHV. Hidrolizan la Cefotaxima y la Ceftriaxona con mayor eficacia que a la Ceftazidima, y también, hidrolizan la Cefepima con gran eficiencia <sup>41</sup>.

## CAPÍTULO III

### MARCO METODOLÓGICO

#### 3.1 Tipo y Diseño de la investigación

##### 3.1.1 Tipo de Investigación

➤ **Según la intervención del investigador**

El estudio es de tipo **Observacional**, ya que no habrá intervención alguna, solo se busca evaluar el problema de acuerdo a la ocurrencia natural de los hechos.

➤ **Según la planificación de la toma de datos**

El estudio es de tipo **Retrospectivo**, porque se analiza el presente con datos ya establecidos anteriormente.

➤ **Según el número de ocasiones en que se mide la variable de estudio**

El estudio es de tipo **Transversal**, porque la recolección de datos se realizó en un solo momento y no hubo mediciones sucesivas.

➤ **Según el número de variables de interés**

El estudio es de tipo **Descriptivo**, ya que se describe las características de resistencia bacteriana a los antibióticos de reserva.

**3.1.2 Diseño de la Investigación**

El diseño de la investigación es Epidemiológico, descriptivo, transversal ya que se estudió la resistencia de microorganismos patógenos hospitalarios.

**3.1.3 Nivel de Investigación**

El nivel de la investigación es **Descriptivo**, porque se describe las características y tendencias de una muestra.

**3.2 Población y muestra**

**3.2.1 Población**

El 100 % de Cultivos positivos registrados en el libro de anatomía patológica, pertenecientes al servicio de medicina interna durante el periodo de enero del 2017 a diciembre del 2018.

### **3.2.2 Muestra**

El 100 % de Cultivos positivos registrados en el libro de anatomía patológica, pertenecientes al servicio de medicina interna durante el periodo de enero del 2017 a diciembre del 2018.

## **3.3 Técnicas e Instrumentos de Recolección de datos**

### **3.3.1 Técnicas**

El presente proyecto de investigación es un estudio retrospectivo de los cultivos y antibiogramas registrados en el libro de anatomía patológica de los pacientes del servicio de medicina interna, desde enero del 2017 a diciembre del 2018. La resistencia o sensibilidad bacteriana se recolectaron mediante la revisión del libro de anatomía patológica, para luego llenar las fichas de recolección de datos, ingresar los datos al sistema y procesarlo al programa estadístico.

### **3.3.2 Instrumentos**

Los instrumentos utilizados para recolectar los datos se han realizado a partir de una ficha de recolección de datos, donde se registraron los cultivos y antibiogramas a estudiar, se ingresó a Excel los datos obtenidos, se empleó el programa estadístico IBM SPSS v.21 y bajo el asesoramiento de un estadista para la elaboración de Tablas, gráficos y los cálculos correspondientes.

## **3.4 Materiales y/o instrumentos**

### **3.4.1 Materiales**

- Hojas bond A4
- Folder
- impresiones
- lapiceros, etc.

### **3.4.2 Instrumentos**

- Libro de anatomía patológica.
- Fichas de recolección de datos
- Formatos de antibiograma

- Resultado de Exámenes de laboratorio.

### **3.5 Procesamiento de Datos**

Para el procesamiento de los datos recolectados se empleó el programa IBM SPSS v.21 utilizando tablas descriptivas de contingencias asociar grupos de estudio. Para ver si existe diferencia estadística significativa entre los diferentes años se aplicó la prueba estadística Chi cuadrado de pearson. Para poner a prueba la hipótesis se utilizó la Prueba de Chi cuadrado de “bondad de ajuste” y la prueba Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de los datos. Esto permite medir el grado de concordancia existente entre la distribución de un conjunto de datos y una distribución teórica específica.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

**Tabla 1.** Distribución de frecuencia por año de las muestras estudiadas para cultivo en el servicio de medicina interna durante los años 2017 y 2018.

Muestra para cultivo	Año				Total	
	2017		2018		n	%
	n	%	n	%		
Aspirado Bronquial	28	9,15	25	8,12	53	8,63
Catéter Venoso Central	3	0,98	3	0,97	6	0,98
Espujo	52	16,99	42	13,64	94	15,31
Heces	15	4,90	12	3,90	27	4,40
Líquido Cefalorraquídeo	1	0,33	0	0,00	1	0,16
Líquido Intraabdominal	4	1,31	5	1,62	9	1,47
Orina	107	34,97	130	42,21	237	38,60
Sangre	0	0,00	8	2,60	8	1,30
Secreción bronquial	3	0,98	7	2,27	10	1,63
Secreción faríngea	10	3,27	3	0,97	13	2,12
Secreción herida	42	13,73	28	9,09	70	11,40
Secreción ulcera	20	6,54	14	4,55	34	5,54
Sonda vesical	0	0,00	5	1,62	5	0,81
Tubo endotraqueal	21	6,86	26	8,44	47	7,65
<b>Total</b>	<b>306</b>	<b>100,00</b>	<b>308</b>	<b>100,00</b>	<b>614</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

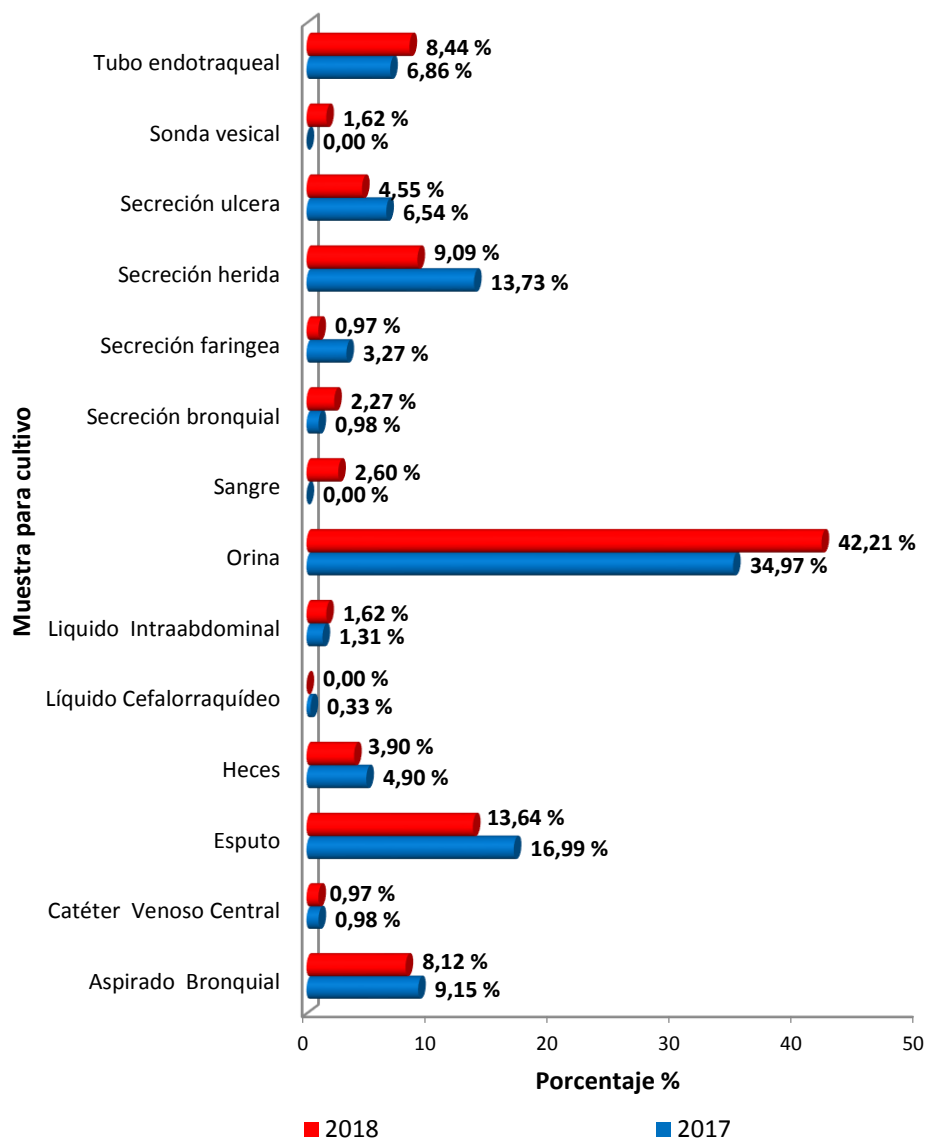
#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	27,664(a)	13	0,010
Razón de verosimilitudes	33,357	13	0,002
N de casos válidos	614		

a 11 casillas (39.3%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .50.

## **INTERPRETACIÓN:**

En la tabla 1 se aprecia la distribución de muestras aisladas para cultivo por año, la muestra que predomina corresponde a orina con 38,60 % del promedio total, siendo el año 2017 un 34,97 % y un 42,21 % en el año 2018, habiendo ligero incremento, el cual mediante la prueba de chi cuadrado es estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).



**Gráfico 1.** Distribución de frecuencia por año de las muestras estudiadas para cultivo en el servicio de medicina interna durante los años 2017 y 2018.

**Tabla 2.** Distribución de frecuencia por año de los microorganismos en el servicio de medicina interna durante los años 2017 y 2018.

Microorganismo	AÑO				Total	
	2017		2018		n	%
	n	%	n	%		
Acinetobacter baumannii	1	0,33	25	8,12	26	4,23
Acinetobacter Sp.	23	7,52	10	3,25	33	5,37
Enterobacter agglomerans	4	1,31	0	0,00	4	0,65
Enterobacter cloacae	1	0,33	9	2,92	10	1,63
Enterococcus faecalis	13	4,25	4	1,30	17	2,77
Enterococcus faecium	0	0,00	1	0,32	1	0,16
Escherichia coli	32	10,46	26	8,44	58	9,45
Escherichia coli Blee+	65	21,24	62	20,13	127	20,68
Estreptococo Alfa-Hemolítico	13	4,25	10	3,25	23	3,75
Klebsiella pneumoniae	26	8,50	28	9,09	54	8,79
Klebsiella pneumoniae Blee+	12	3,92	21	6,82	33	5,37
Morganella morganii	0	0,00	1	0,32	1	0,16
Proteus mirabilis	14	4,58	16	5,19	30	4,89
Proteus vulgaris	3	0,98	1	0,32	4	0,65
Pseudomonas aeruginosa	69	22,55	67	21,75	136	22,15
Staphylococcus aureus	24	7,84	11	3,57	35	5,70
Staphylococcus coagulasa -	5	1,63	0	0,00	5	0,81
Staphylococcus coagulasa +	1	0,33	1	0,32	2	0,33
Staphylococcus epidermidis	0	0,00	11	3,57	11	1,79
Staphylococcus haemolyticus	0	0,00	4	1,30	4	0,65
<b>Total</b>	<b>306</b>	<b>100,00</b>	<b>308</b>	<b>100,00</b>	<b>614</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

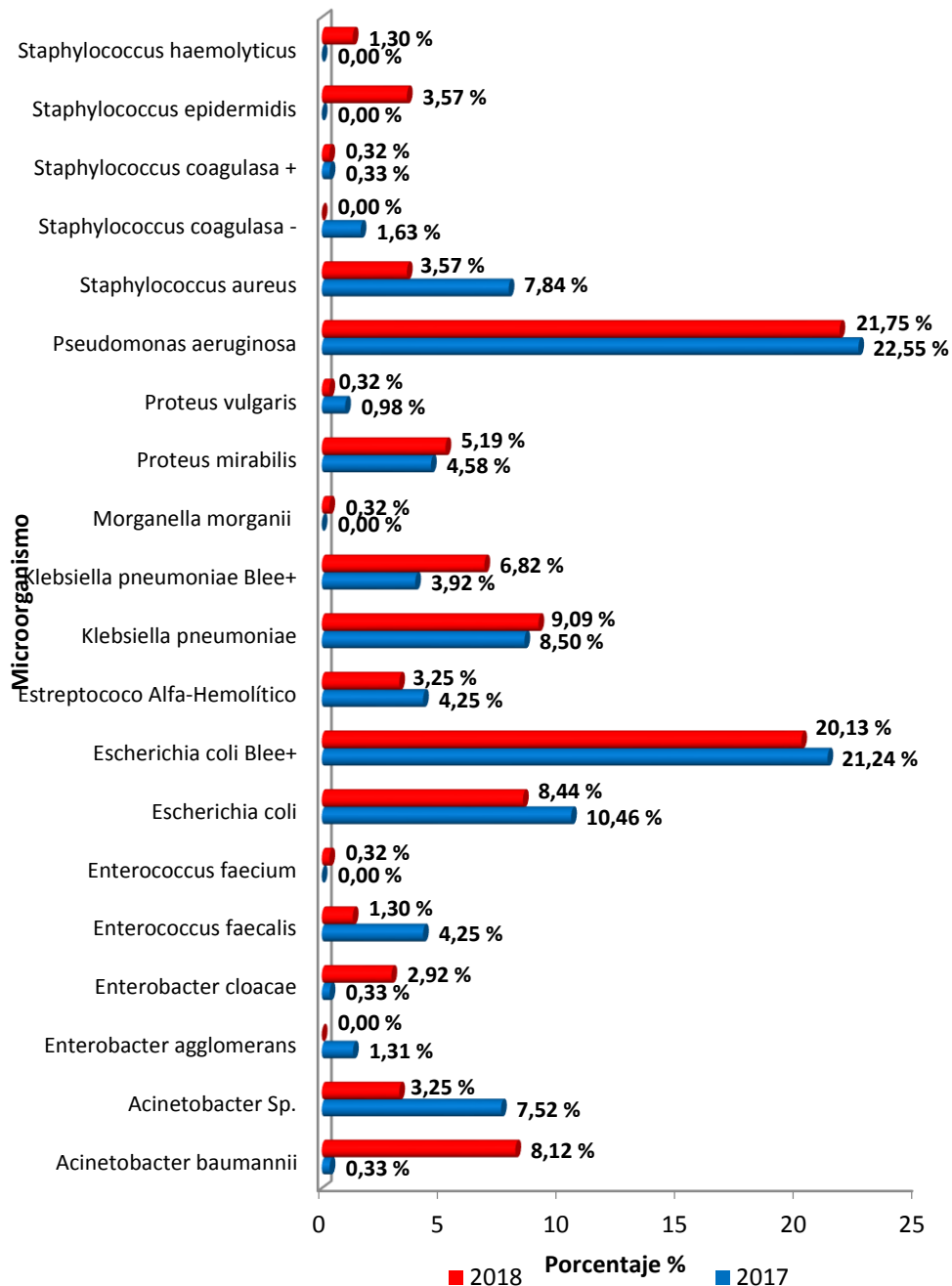
#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	74,037(a)	19	0,000
Razón de verosimilitudes	91,045	19	0,000
N de casos válidos	614		

a 15 casillas (37.5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .50.

### **INTERPRETACIÓN:**

En la tabla 2 se aprecia la distribución de los microorganismos por año, donde la bacteria que predomina corresponde a *Pseudomonas Aeruginosa* un 22,15 % del promedio total, siendo el año 2017 un 22,55 % y un 21,75 % en el año 2018, habiendo ligero descenso. Así mismo del promedio total de bacterias halladas el 20,68 % corresponde a *Escherichia coli Blee+*, siendo el año 2017 un 21,24 % y el año 2018 un 20,13 %, habiendo también un ligero descenso, el cual mediante la prueba de chi cuadrado es estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).



**Gráfico 2.** Distribución de frecuencia por año de los microorganismos en el servicio de medicina interna durante los años 2017 y 2018.

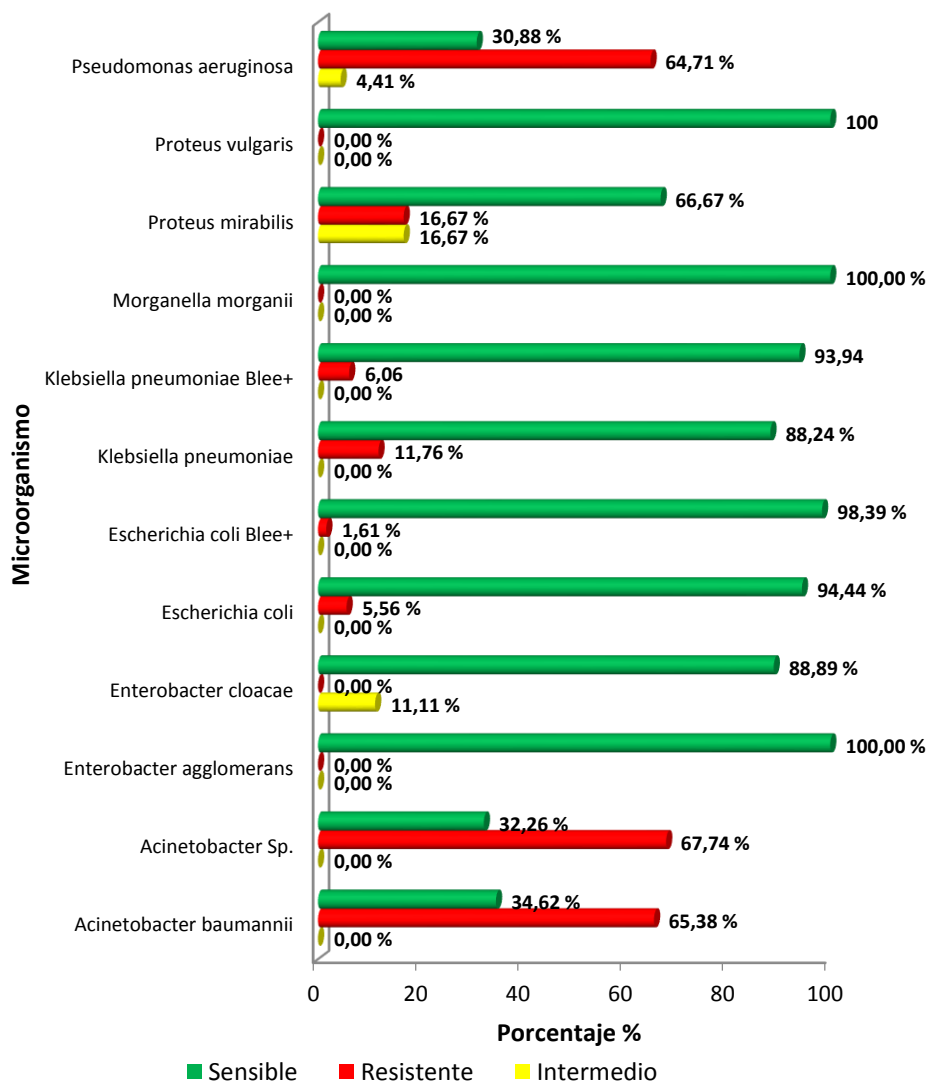
**Tabla 3.** Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Imipenem durante los años 2017 y 2018.

Microorganismo	Imipenem							
	Intermedio		Resistente		Sensible		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0,00	17	65,38	9	34,62	26	100,00
<i>Acinetobacter Sp.</i>	0	0,00	21	67,74	10	32,26	31	100,00
<i>Enterobacter agglomerans</i>	0	0,00	0	0,00	3	100,00	3	100,00
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	11,11	0	0,00	8	88,89	9	100,00
<i>Escherichia coli</i>	0	0,00	3	5,56	51	94,44	54	100,00
<i>Escherichia coli Blee+</i>	0	0,00	2	1,61	122	98,39	124	100,00
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0,00	6	11,76	45	88,24	51	100,00
<i>Klebsiella pneumoniae Blee+</i>	0	0,00	2	6,06	31	93,94	33	100,00
<i>Morganella morganii</i>	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1	100,00
<i>Proteus mirabilis</i>	5	16,67	5	16,67	20	66,67	30	100,00
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0,00	0	0,00	3	100,00	3	100,00
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	4,41	88	64,71	42	30,88	136	100,00
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>2,40</b>	<b>144</b>	<b>28,74</b>	<b>345</b>	<b>68,86</b>	<b>501</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

### INTERPRETACIÓN:

En la tabla 3 se aprecia la distribución de microorganismo por antibiograma a Imipenem, donde del total de *Acinetobacter Sp.* un 67,74 % es resistente al Imipenem, un 65,38 % a los *Acinetobacter baumannii*, un 64,71 % a *Pseudomonas aeruginosa*, 16,67 % a *Proteus mirabilis* y 11,76 % a *Klebsiella pneumoniae*.



**Gráfico 3.** Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Imipenem durante los años 2017 y 2018.

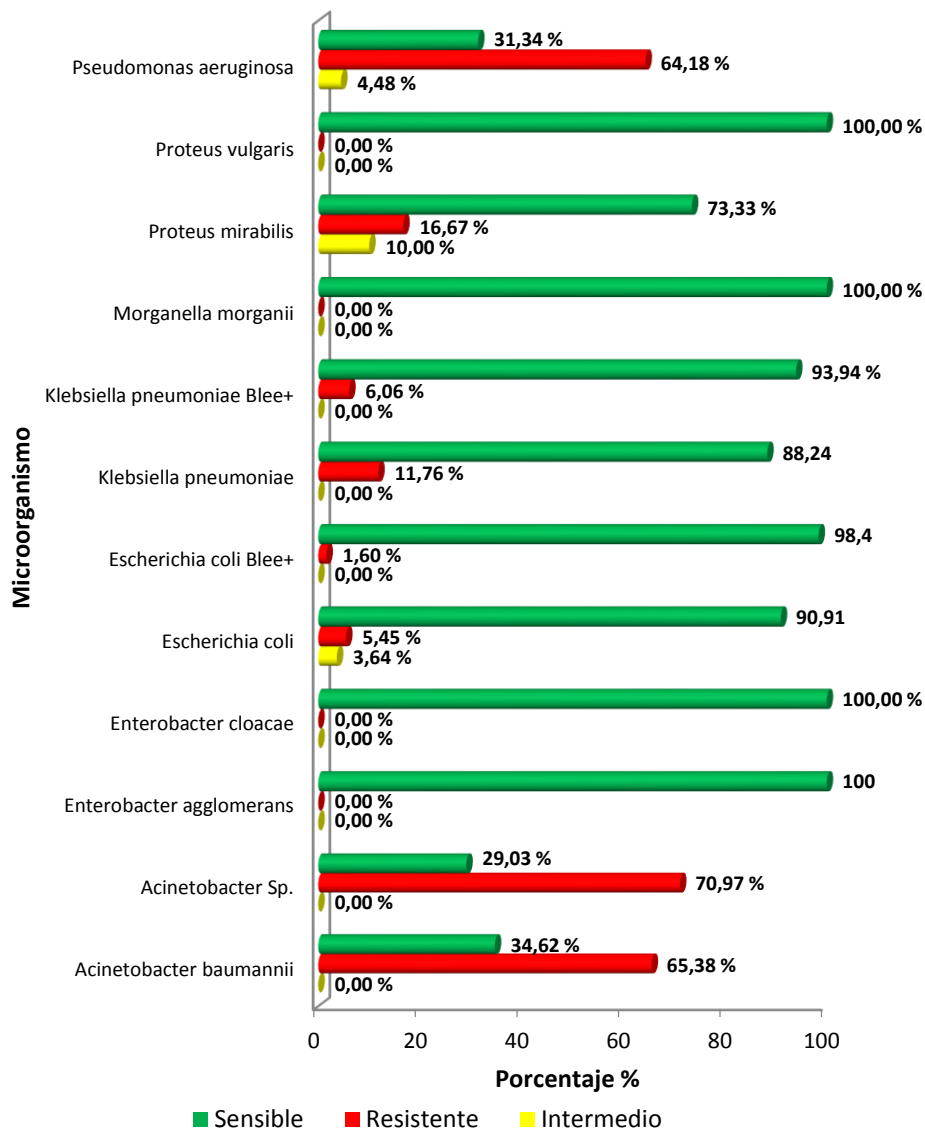
**Tabla 4.** Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Meropenem durante los años 2017 y 2018.

Microorganismo	Meropenem							
	Intermedio		Resistente		Sensible		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	0,00	17	65,38	9	34,62	26	100,00
<i>Acinetobacter Sp.</i>	0	0,00	22	70,97	9	29,03	31	100,00
<i>Enterobacter agglomerans</i>	0	0,00	0	0,00	3	100,00	3	100,00
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0,00	0	0,00	9	100,00	9	100,00
<i>Escherichia coli</i>	2	3,64	3	5,45	50	90,91	55	100,00
<i>Escherichia coli Blee+</i>	0	0,00	2	1,60	123	98,40	125	100,00
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0,00	6	11,76	45	88,24	51	100,00
<i>Klebsiella pneumoniae Blee+</i>	0	0,00	2	6,06	31	93,94	33	100,00
<i>Morganella morganii</i>	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1	100,00
<i>Proteus mirabilis</i>	3	10,00	5	16,67	22	73,33	30	100,00
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0,00	0	0,00	3	100,00	3	100,00
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	4,48	86	64,18	42	31,34	134	100,00
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>2,20</b>	<b>143</b>	<b>28,54</b>	<b>347</b>	<b>69,26</b>	<b>501</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

### INTERPRETACIÓN:

En la tabla 4 se aprecia la distribución de microorganismo por antibiograma a Meropenem, donde del total de *Acinetobacter Sp.* un 70,97 % es resistente al Meropenem, el 65,38 % de los *Acinetobacter baumannii* es resistente a Meropenem, un 64,18 % a *Pseudomonas aeruginosa*, 16,67 % a *Proteus mirabilis* y 11,76 % a *Klebsiella pneumoniae*.



**Gráfico 4.** Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Meropenem durante los años 2017 y 2018.

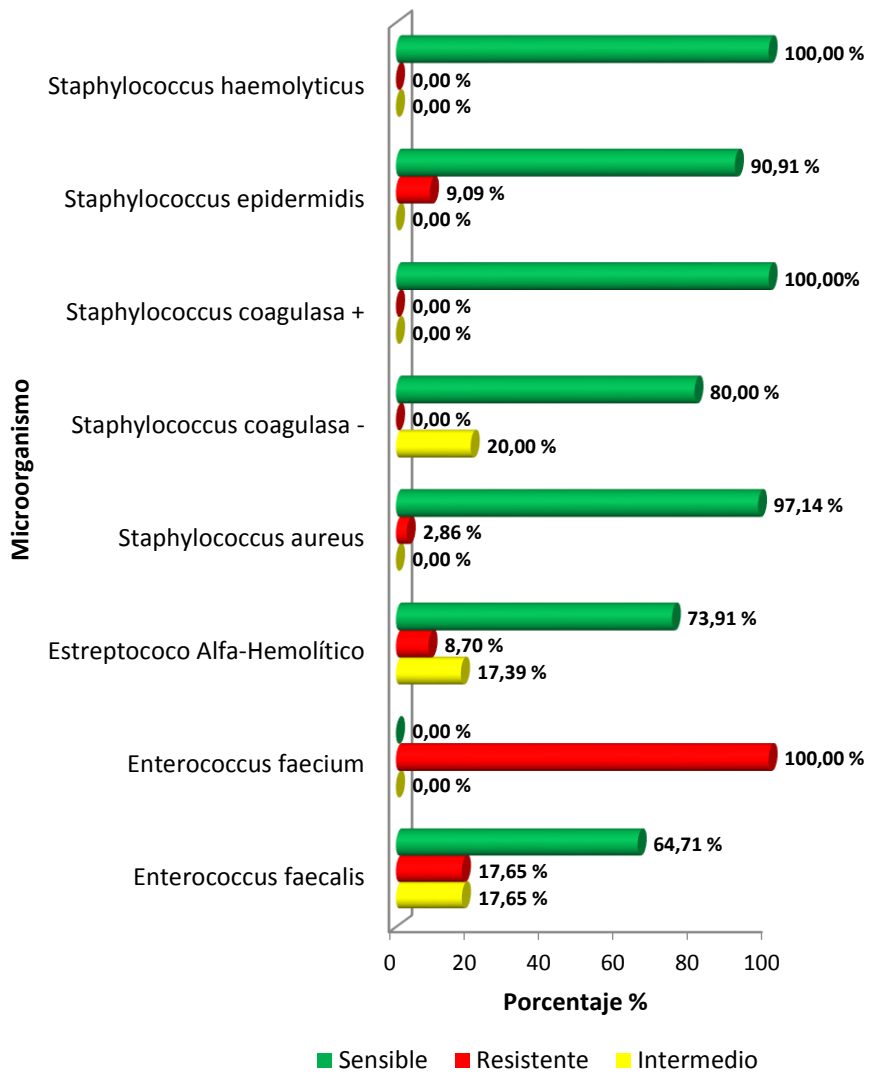
**Tabla 5.** Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Vancomicina durante los años 2017 y 2018.

Microorganismo	Vancomicina							
	Intermedio		Resistente		Sensible		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Enterococcus faecalis	3	17,65	3	17,65	11	64,71	17	100,00
Enterococcus faecium	0	0,00	1	100,00	0	0,00	1	100,00
Estreptococo Alfa-Hemolítico	4	17,39	2	8,70	17	73,91	23	100,00
Staphylococcus aureus	0	0,00	1	2,86	34	97,14	35	100,00
Staphylococcus coagulasa -	1	20,00	0	0,00	4	80,00	5	100,00
Staphylococcus coagulasa +	0	0,00	0	0,00	2	100,00	2	100,00
Staphylococcus epidermidis	0	0,00	1	9,09	10	90,91	11	100,00
Staphylococcus haemolyticus	0	0,00	0	0,00	4	100,00	4	100,00
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>8,08</b>	<b>9</b>	<b>9,09</b>	<b>82</b>	<b>82,83</b>	<b>99</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

### INTERPRETACIÓN:

En la tabla 5 se aprecia la distribución por antibiograma a Vancomicina, donde del total de *Enterococcus faecalis* el 17,65 % es resistente a Vancomicina, el 8,70 % del total a *Estreptococo Alfa-Hemolítico*, por otro lado 9,09 % a *Staphylococcus epidermidis* y un 2,86 % a *Staphylococcus aureus*.



**Gráfico 5.** Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Vancomicina durante los años 2017 y 2018.

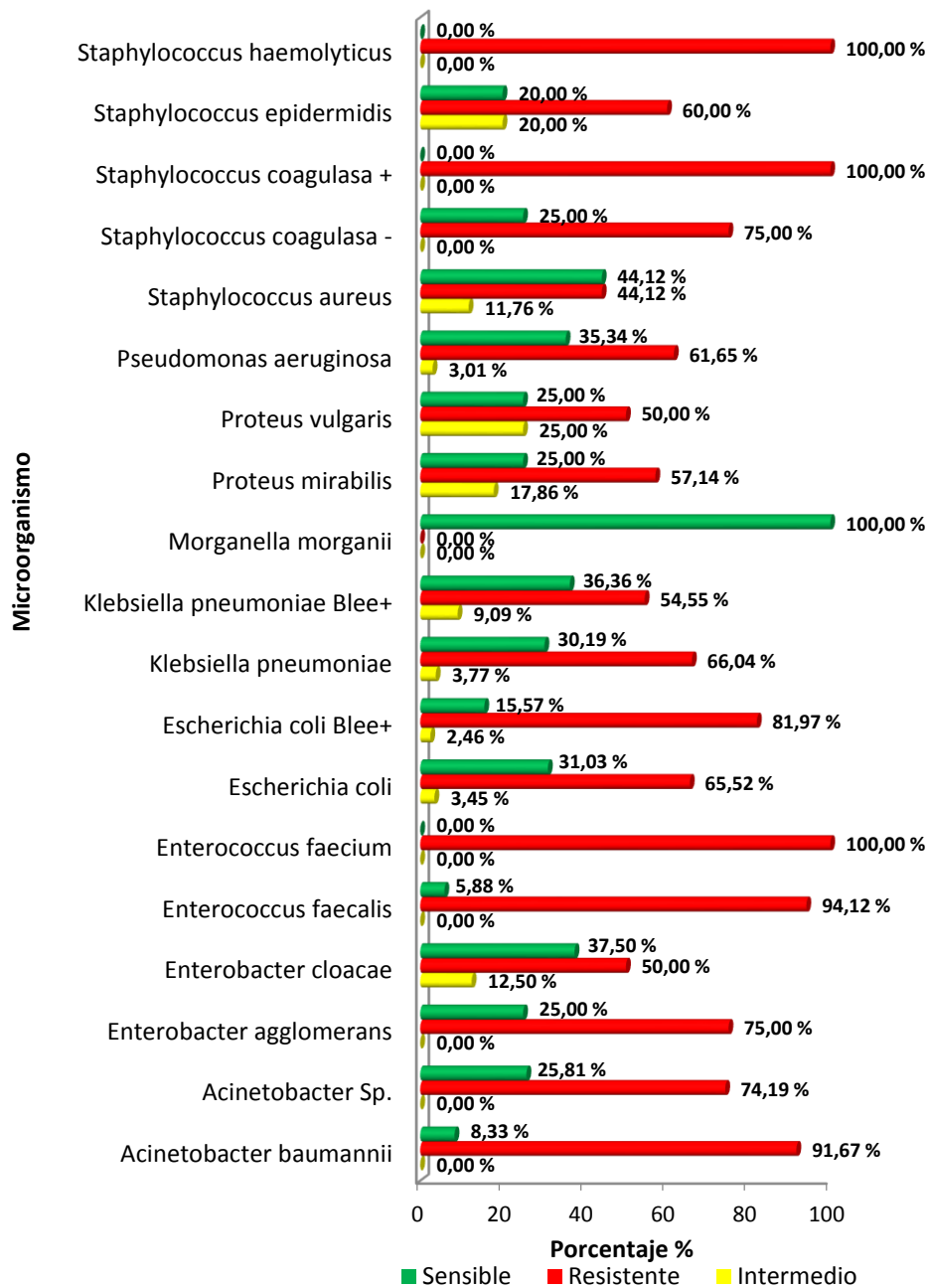
**Tabla 6.** Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Ciprofloxacino durante los años 2017 y 2018.

Microorganismo	Ciprofloxacino						Total	
	Intermedio		Resistente		Sensible		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Acinetobacter baumannii	0	0,00	22	91,67	2	8,33	24	100,00
Acinetobacter Sp.	0	0,00	23	74,19	8	25,81	31	100,00
Enterobacter agglomerans	0	0,00	3	75,00	1	25,00	4	100,00
Enterobacter cloacae	1	12,50	4	50,00	3	37,50	8	100,00
Enterococcus faecalis	0	0,00	16	94,12	1	5,88	17	100,00
Enterococcus faecium	0	0,00	1	100,00	0	0,00	1	100,00
Escherichia coli	2	3,45	38	65,52	18	31,03	58	100,00
Escherichia coli Blee+	3	2,46	100	81,97	19	15,57	122	100,00
Klebsiella pneumoniae	2	3,77	35	66,04	16	30,19	53	100,00
Klebsiella pneumoniae Blee+	3	9,09	18	54,55	12	36,36	33	100,00
Morganella morganii	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1	100,00
Proteus mirabilis	5	17,86	16	57,14	7	25,00	28	100,00
Proteus vulgaris	1	25,00	2	50,00	1	25,00	4	100,00
Pseudomonas aeruginosa	4	3,01	82	61,65	47	35,34	133	100,00
Staphylococcus aureus	4	11,76	15	44,12	15	44,12	34	100,00
Staphylococcus coagulasa -	0	0,00	3	75,00	1	25,00	4	100,00
Staphylococcus coagulasa +	0	0,00	2	100,00	0	0,00	2	100,00
Staphylococcus epidermidis	2	20,00	6	60,00	2	20,00	10	100,00
Staphylococcus haemolyticus	0	0,00	4	100,00	0	0,00	4	100,00
<b>Total</b>	<b>27</b>	<b>4,73</b>	<b>390</b>	<b>68,30</b>	<b>154</b>	<b>26,97</b>	<b>571</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

### INTERPRETACIÓN:

En la tabla 6 se puede apreciar la distribución por antibiograma a Ciprofloxacino según microorganismo, donde del total de *Acinetobacter Baumannii* un 91,97 % es resistente a Ciprofloxacino, un 94,2 % a los *Enterococcus Faecalis*, un 81,97 % a *Escherichia coli Blee+*, un 74,19 % a *Acinetobacter Sp.* y un 66,04 % *Klebsiella Pneumoniae*.



**Gráfico 6.** Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Ciprofloxacino durante los años 2017 y 2018.

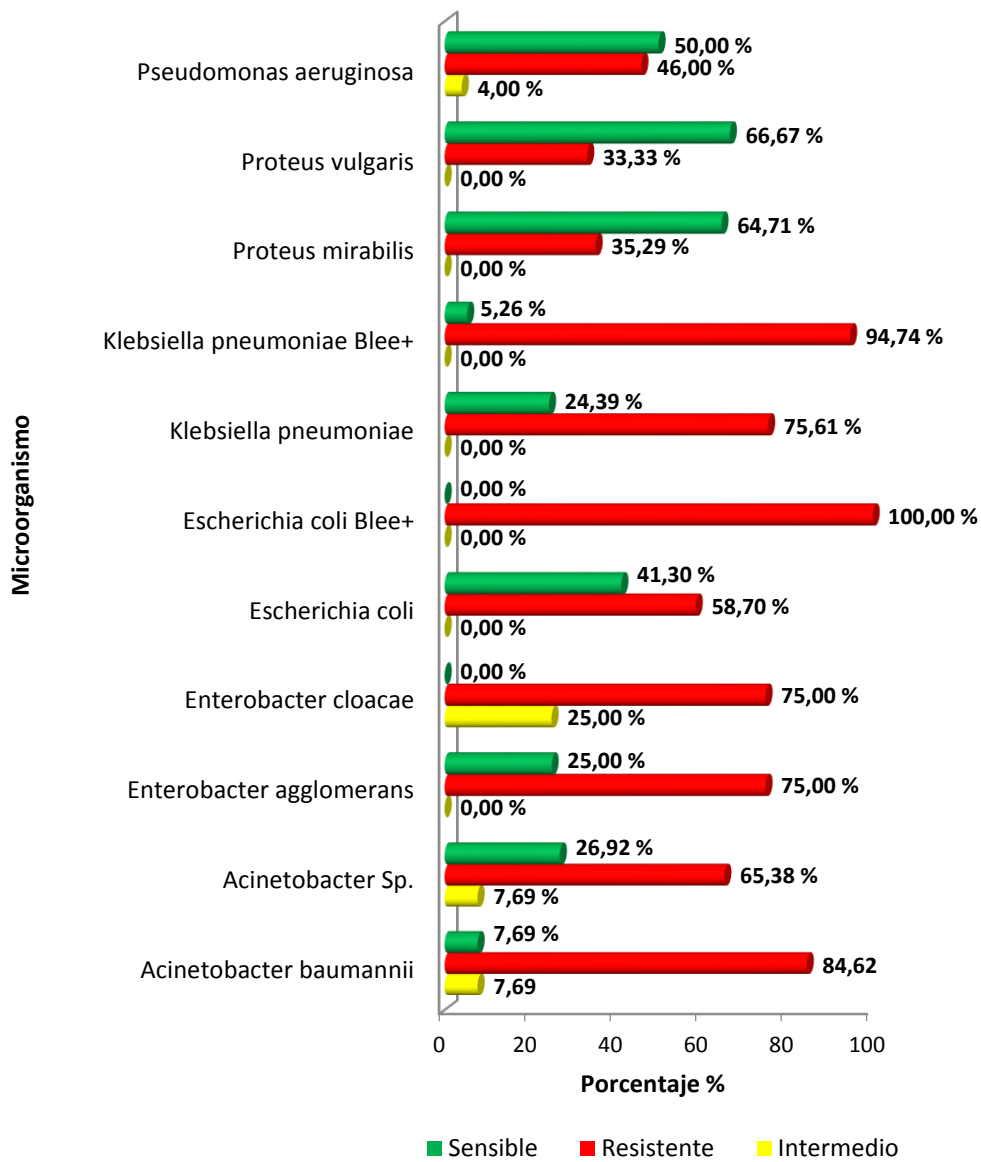
**Tabla 7.** Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Ceftazidima durante los años 2017 y 2018.

Microorganismo	Ceftazidima							
	Intermedio		Resistente		Sensible		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Acinetobacter baumannii	1	7,69	11	84,62	1	7,69	13	100,00
Acinetobacter Sp.	2	7,69	17	65,38	7	26,92	26	100,00
Enterobacter agglomerans	0	0,00	3	75,00	1	25,00	4	100,00
Enterobacter cloacae	1	25,00	3	75,00	0	0,00	4	100,00
Escherichia coli	0	0,00	27	58,70	19	41,30	46	100,00
Escherichia coli Blee+	0	0,00	93	100,00	0	0,00	93	100,00
Klebsiella pneumoniae	0	0,00	31	75,61	10	24,39	41	100,00
Klebsiella pneumoniae Blee+	0	0,00	18	94,74	1	5,26	19	100,00
Proteus mirabilis	0	0,00	6	35,29	11	64,71	17	100,00
Proteus vulgaris	0	0,00	1	33,33	2	66,67	3	100,00
Pseudomonas aeruginosa	4	4,00	46	46,00	50	50,00	100	100,00
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>2,19</b>	<b>256</b>	<b>69,95</b>	<b>102</b>	<b>27,87</b>	<b>366</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

### INTERPRETACIÓN:

En la tabla 7 se aprecia la distribución por antibiograma a Ceftazidima según microorganismo, donde del total de *Escherichia coli Blee+* un 100,00 % es resistente a Ceftazidima, un 94,74 % a *Klebsiella Pneumoniae Blee+*, un 84,62 % a *Acinetobacter Baumannii* y el 75,61 % a *Klebsiella Pneumoniae*.



**Gráfico 7.** Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Ceftazidima durante los años 2017 y 2018.

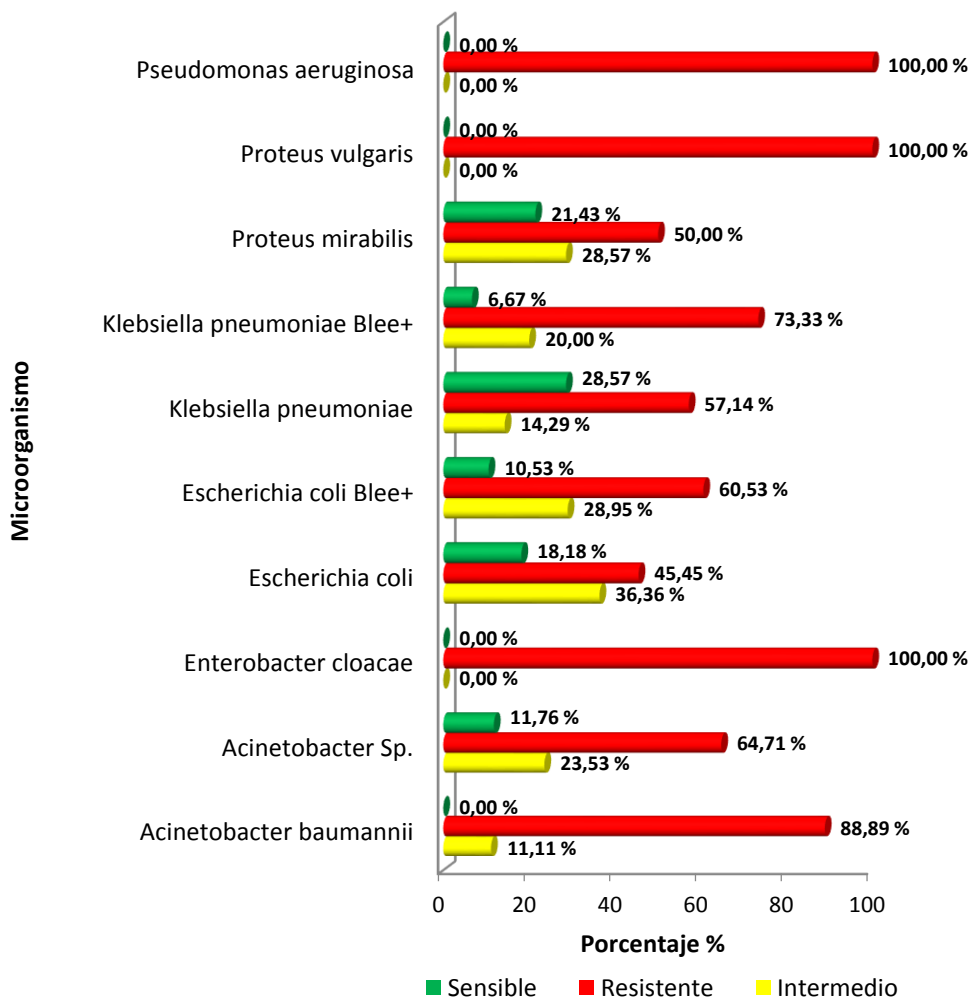
**Tabla 8.** Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Ampicilina/Sulbactam durante los años 2017 y 2018.

Microorganismo	Ampicilina / Sulbactam							
	Intermedio		Resistente		Sensible		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	11,11	16	88,89	0	0,00	18	100,00
<i>Acinetobacter Sp.</i>	4	23,53	11	64,71	2	11,76	17	100,00
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0,00	1	100,00	0	0,00	1	100,00
<i>Escherichia coli</i>	4	36,36	5	45,45	2	18,18	11	100,00
<i>Escherichia coli Blee+</i>	11	28,95	23	60,53	4	10,53	38	100,00
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	14,29	8	57,14	4	28,57	14	100,00
<i>Klebsiella pneumoniae Blee+</i>	3	20,00	11	73,33	1	6,67	15	100,00
<i>Proteus mirabilis</i>	4	28,57	7	50,00	3	21,43	14	100,00
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0,00	1	100,00	0	0,00	1	100,00
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0,00	12	100,00	0	0,00	12	100,00
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>21,28</b>	<b>95</b>	<b>67,38</b>	<b>16</b>	<b>11,35</b>	<b>141</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

### INTERPRETACIÓN:

En tabla 8 se aprecia la distribución por antibiograma a Ampicilina/Sulbactam según microorganismo, donde del total de *Acinetobacter Baumannii* el 88,89 % son resistente a Ampicilina/Sulbactam, el 100 % a *Pseudomonas Aeruginosa*, el 60,53 % *Escherichia coli Blee+*, el 64,71 % a *Acinetobacter Sp.* y el 73,33 % a *Klebsiella Pneumoniae Blee+*.



**Gráfico 8.** Distribución de frecuencia por microorganismos según antibiograma a Ampicilina/Sulbactam durante los años 2017 y 2018.

**Tabla 9.** Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Imipenem en el servicio de medicina interna.

Microorganismo	Imipenem											
	Resistente				Sensible				Total			
	2017		2018		2017		2018		2017		2018	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Acinetobacter baumannii	1	100,00	16	64,00	0	0,00	9	36,00	1	100,00	25	100,00
Acinetobacter Sp.	12	57,14	9	90,00	9	42,86	1	10,00	21	100,00	10	100,00
Enterobacter agglomerans	0	0,00	0	0,00	3	100,00	0	0,00	3	100,00	0	0,00
Enterobacter cloacae	0	0,00	0	0,00	1	100,00	7	100,00	1	100,00	7	100,00
Escherichia coli	0	0,00	3	12,50	30	100,00	21	87,50	30	100,00	24	100,00
Escherichia coli Blee+	0	0,00	2	3,23	62	100,00	60	96,77	62	100,00	62	100,00
Klebsiella pneumoniae	2	8,70	4	14,29	21	91,30	24	85,71	23	100,00	28	100,00
Klebsiella pneumoniae Blee+	2	16,67	0	0,00	10	83,33	21	100,00	12	100,00	21	100,00
Morganella morganii			0	0,00			1	100,00			1	100,00
Proteus mirabilis	4	28,57	1	9,09	10	71,43	10	90,91	14	100,00	11	100,00
Proteus vulgaris	0	0,00	0	0,00	2	100,00	1	100,00	2	100,00	1	100,00
Pseudomonas aeruginosa	46	68,66	42	66,67	21	31,34	21	33,33	67	100,00	63	100,00
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>28,39</b>	<b>77</b>	<b>30,43</b>	<b>169</b>	<b>71,61</b>	<b>176</b>	<b>69,57</b>	<b>236</b>	<b>100,00</b>	<b>253</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de recolección de dato,

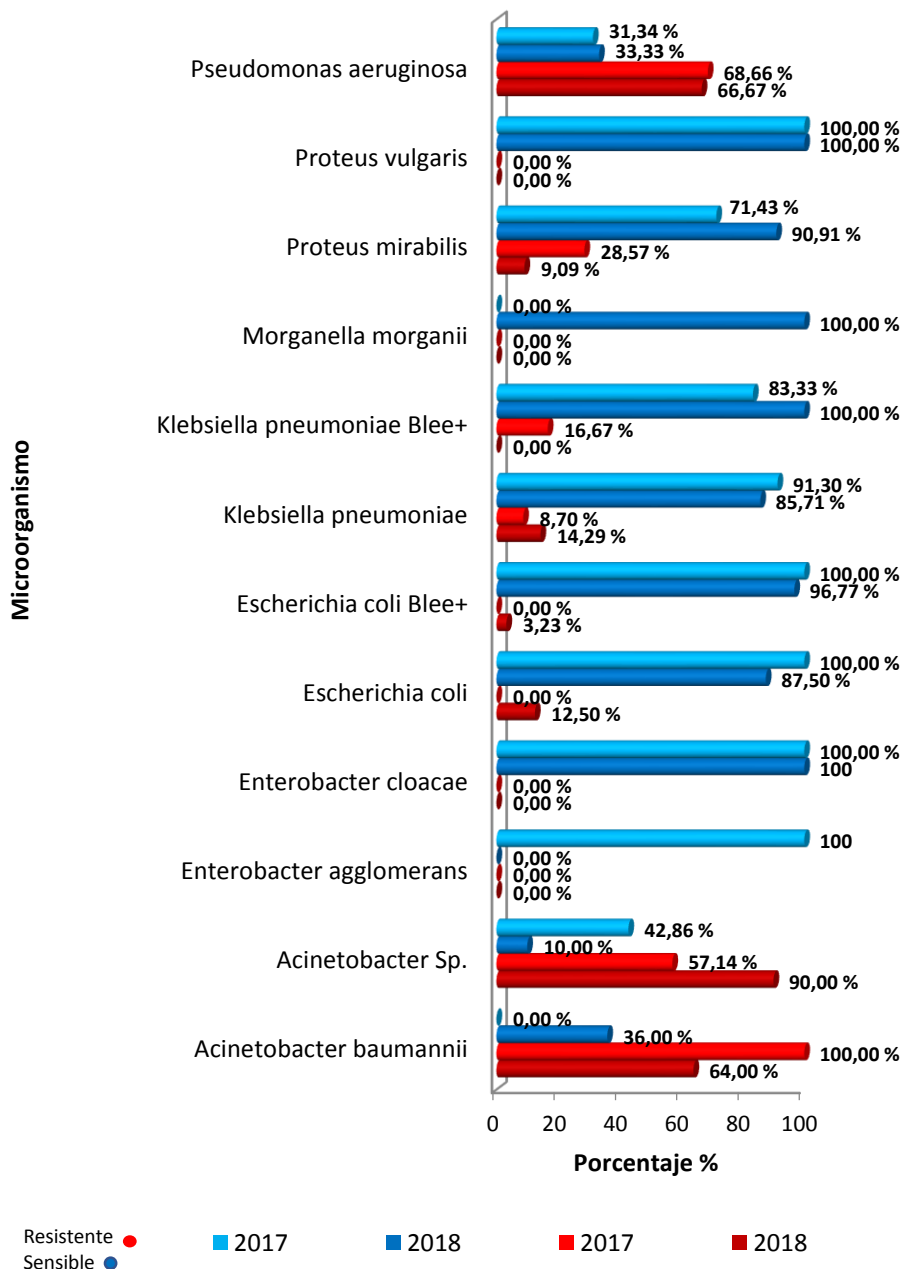
**Pruebas de chi-cuadrado**

<b>Año</b>		<b>Valor</b>	<b>gl</b>	<b>Sig. asintótica (bilateral)</b>
2017	Chi-cuadrado de Pearson	108,550(a)	10	0,000
	Razón de verosimilitudes	128,433	10	0,000
	Asociación lineal por lineal	25,932	1	0,000
	N de casos válidos	236		
2018	Chi-cuadrado de Pearson	113,391(b)	10	0,000
	Razón de verosimilitudes	126,141	10	0,000
	Asociación lineal por lineal	1,165	1	0,280
	N de casos válidos	253		

a 10 casillas (45.5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .28.  
b 8 casillas (36.4%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .30.

**INTERPRETACIÓN:**

En la tabla 9 se aprecia la distribución por antibiograma a Imipenem según microorganismo, donde del total de *Acinetobacter Sp.* un 57,14 % es resistente al Imipenem en el año 2017 y un 90,00 % es resistente al Imipenem en el año 2018. Por otra parte, *Acinetobacter Baumannii* es 100,00 % resistente a Imipenem en el año 2017 y en el año 2018 un 64,00 %. En tanto que *Pseudomonas Aeruginosa* el 68,66 % es resistente a Imipenem en el año 2017 y en el 2018 un 66,67 %. Mediante la prueba estadística chi cuadro existe diferencia en ambos años ( $p < 0,05$ )



**Gráfico 9.** Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Imipenem en el servicio de medicina interna.

**Tabla 10.** Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Meropenem en el servicio de medicina interna.

Microorganismo	Meropenem								Total			
	Resistente				Sensible				2017		2018	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018	n	%		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Acinetobacter baumannii	1	100,00	16	64,00	0	0,00	9	36,00	1	100,00	25	100,00
Acinetobacter Sp.	12	57,14	10	100,00	9	42,86	0	0,00	21	100,00	10	100,00
Enterobacter agglomerans	0	0,00			3	100,00			3	100,00		
Enterobacter cloacae	0	0,00	0	0,00	1	100,00	8	100,00	1	100,00	8	100,00
Escherichia coli	0	0,00	3	13,04	30	100,00	20	86,96	30	100,00	23	100,00
Escherichia coli Blee+	0	0,00	2	3,23	63	100,00	60	96,77	63	100,00	62	100,00
Klebsiella pneumoniae	2	8,33	4	14,81	22	91,67	23	85,19	24	100,00	27	100,00
Klebsiella pneumoniae Blee+	2	16,67	0	0,00	10	83,33	21	100,00	12	100,00	21	100,00
Morganella morganii			0	0,00			1	100,00			1	100,00
Proteus mirabilis	4	28,57	1	7,69	10	71,43	12	92,31	14	100,00	13	100,00
Proteus vulgaris	0	,00	0	0,00	2	100,00	1	100,00	2	100,00	1	100,00
Pseudomonas aeruginosa	49	72,06	37	61,67	19	27,94	23	38,33	68	100,00	60	100,00
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>29,29</b>	<b>73</b>	<b>29,08</b>	<b>169</b>	<b>70,71</b>	<b>178</b>	<b>70,92</b>	<b>239</b>	<b>100,00</b>	<b>251</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

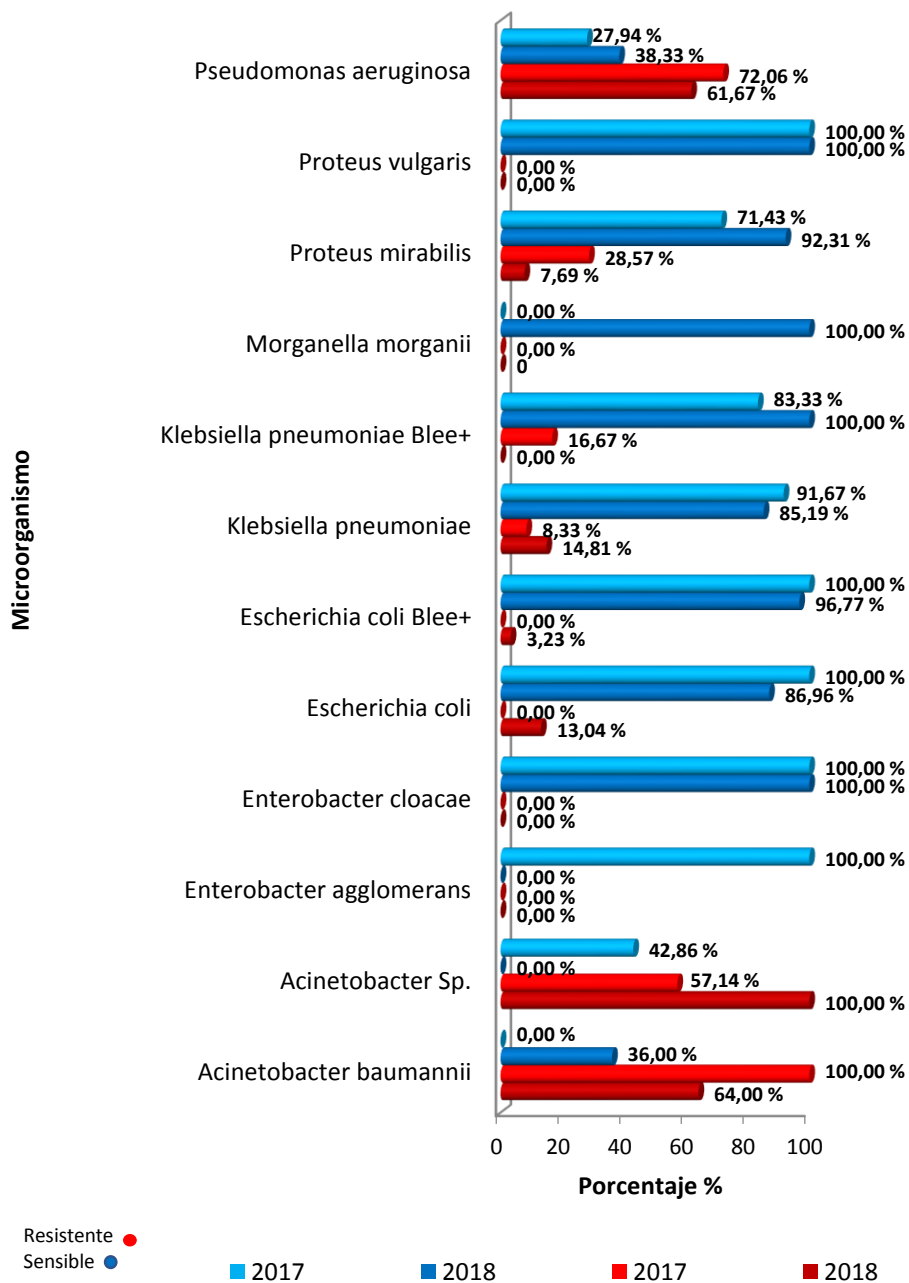
### Pruebas de chi-cuadrado

Año		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
2017	Chi-cuadrado de Pearson	117,365(a)	10	0,000
	Razón de verosimilitudes	138,473	10	0,000
	Asociación lineal por lineal	30,504	1	0,000
	N de casos válidos	239		
2018	Chi-cuadrado de Pearson	111,277(b)	10	0,000
	Razón de verosimilitudes	124,918	10	0,000
	Asociación lineal por lineal	0,011	1	0,917
	N de casos válidos	251		

a 10 casillas (45.5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .29.  
b 7 casillas (31.8%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .29.

### INTERPRETACIÓN:

En tabla 10 se puede apreciar la distribución por antibiograma a Meropenem según microorganismo donde del total de *Acinetobacter Sp.* un 57,14 % en el 2017 son resistentes a Meropenem y un 100,00 % es resistente en el año 2018. Por otra parte, el *Acinetobacter Baumannii* el 100,00 % es resistente a Meropenem en el año 2017 y en el 2018 un 64,00 %. En tanto que *Pseudomonas Aeruginosa* el 72,06 % es resistente a Meropenem en el año 2017 y en el 2018 un 61,67 %. Mediante la prueba estadística chi cuadro existe diferencia en ambos años ( $p < 0,05$ ).



**Gráfico 10.** Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Meropenem en el servicio de medicina interna.

**Tabla 11.** Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Vancomicina en el servicio de medicina interna.

Microorganismo	Vancomicina											
	Resistente				Sensible				Total			
	2017		2018		2017		2018		2017		2018	
		%		%		%		%		%		%
Enterococcus faecalis	3	30,00	0	0,00	7	70,00	4	100,00	10	100,00	4	100,00
Enterococcus faecium	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00
Estreptococo Alfa-Hemolítico	1	10,00	1	11,11	9	90,00	8	88,89	10	100,00	9	100,00
Staphylococcus aureus	1	4,17	0	0,00	23	95,83	11	100,00	24	100,00	11	100,00
Staphylococcus coagulasa -	0	0,00	0	0,00	4	100,00	0	0,00	4	100,00	0	0,00
Staphylococcus coagulasa +	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1	100,00	1	100,00	1	100,00
Staphylococcus epidermidis	0	0,00	1	9,09	0	0,00	10	90,91	0	0,00	11	100,00
Staphylococcus haemolyticus	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	100,00	0	0,00	4	100,00
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>12,00</b>	<b>3</b>	<b>7,32</b>	<b>44</b>	<b>88,00</b>	<b>38</b>	<b>92,68</b>	<b>50</b>	<b>100,00</b>	<b>41</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

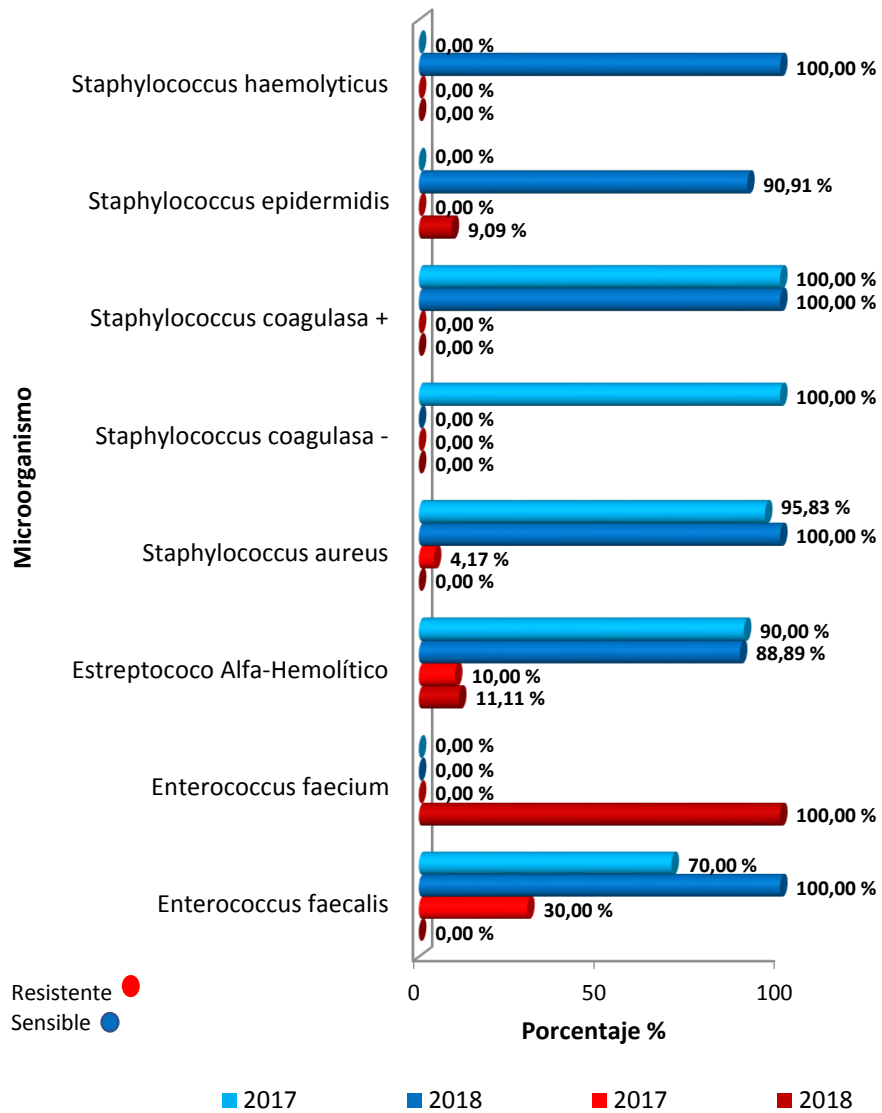
### Pruebas de chi-cuadrado

Año		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
2017	Chi-cuadrado de Pearson	12,516(a)	5	0,028
	Razón de verosimilitudes	9,660	5	0,085
	Asociación lineal por lineal	5,724	1	0,017
	N de casos válidos	50		
2018	Chi-cuadrado de Pearson	14,488(b)	6	0,025
	Razón de verosimilitudes	8,484	6	0,205
	Asociación lineal por lineal	1,114	1	0,291
	N de casos válidos	41		

a 9 casillas (75.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .12.  
b 11 casillas (78.6%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .07.

### INTERPRETACIÓN:

En la tabla 11 se aprecia la distribución por antibiograma a Vancomicina según microorganismo, donde del total de *Enterococcus Faecium* un 100,00 % es resistente a Vancomicina en el año 2018, el 30,00 % del *Enterococcus Faecalis* es resistente a Vancomicina en el año 2017. En cuanto a *Streptococo Alfa-hemolítico* el 10,00 % es resistente a Vancomicina en el año 2017 y en el 2018 un 11,11 %; en tanto que *Staphylococcus epidermidis* un 9,09 % es resistente a Vancomicina el año 2018. Mediante la prueba estadística chi cuadro existe diferencia en ambos años ( $p < 0,05$ ).



**Gráfico 11.** Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Vancomicina en el servicio de medicina interna.

**Tabla 12.** Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Ciprofloxacino en el servicio de medicina interna.

Microorganismo	Ciprofloxacino										Total	
	Resistente				Sensible							
	2017		2018		2017		2018		2017		2018	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Acinetobacter baumannii	1	100,00	21	91,30	0	0,00	2	8,70	1	100,00	23	100,00
Acinetobacter Sp.	14	63,64	9	100,00	8	36,36	0	0,00	22	100,00	9	100,00
Enterobacter agglomerans	3	75,00	0	0,00	1	25,00	0	0,00	4	100,00	0	0,00
Enterobacter cloacae	0	0,00	4	66,67	1	100,00	2	33,33	1	100,00	6	100,00
Enterococcus faecalis	13	100,00	3	75,00	0	0,00	1	25,00	13	100,00	4	100,00
Enterococcus faecium	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00			1	100,00
Escherichia coli	24	80,00	14	53,85	6	20,00	12	46,15	30	100,00	26	100,00
Escherichia coli Blee+	51	83,61	49	84,48	10	16,39	9	15,52	61	100,00	58	100,00
Klebsiella pneumoniae	19	79,17	16	59,26	5	20,83	11	40,74	24	100,00	27	100,00
Klebsiella pneumoniae Blee+	6	50,00	12	66,67	6	50,00	6	33,33	12	100,00	18	100,00
Morganella morganii	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	0	0,00	1	100,00
Proteus mirabilis	7	53,85	9	90,00	6	46,15	1	10,00	13	100,00	10	100,00
Proteus vulgaris	2	66,67	0	0,00	1	33,33	0	0,00	3	100,00	0	0,00
Pseudomonas aeruginosa	44	64,71	38	62,30	24	35,29	23	37,70	68	100,00	61	100,00
Staphylococcus aureus	11	50,00	4	50,00	11	50,00	4	50,00	22	100,00	8	100,00
Staphylococcus coagulasa -	3	75,00	0	0,00	1	25,00	0	0,00	4	100,00	0	0,00
Staphylococcus coagulasa +	1	100,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1	100,00
Staphylococcus epidermidis	0	0,00	6	75,00	0	0,00	2	25,00	0	0,00	8	100,00
Staphylococcus haemolyticus	0	0,00	4	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	4	100,00
<b>Total</b>	<b>199</b>	<b>71,33</b>	<b>191</b>	<b>72,08</b>	<b>80</b>	<b>28,67</b>	<b>74</b>	<b>27,92</b>	<b>279</b>	<b>100,00</b>	<b>265</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

### Pruebas de chi-cuadrado

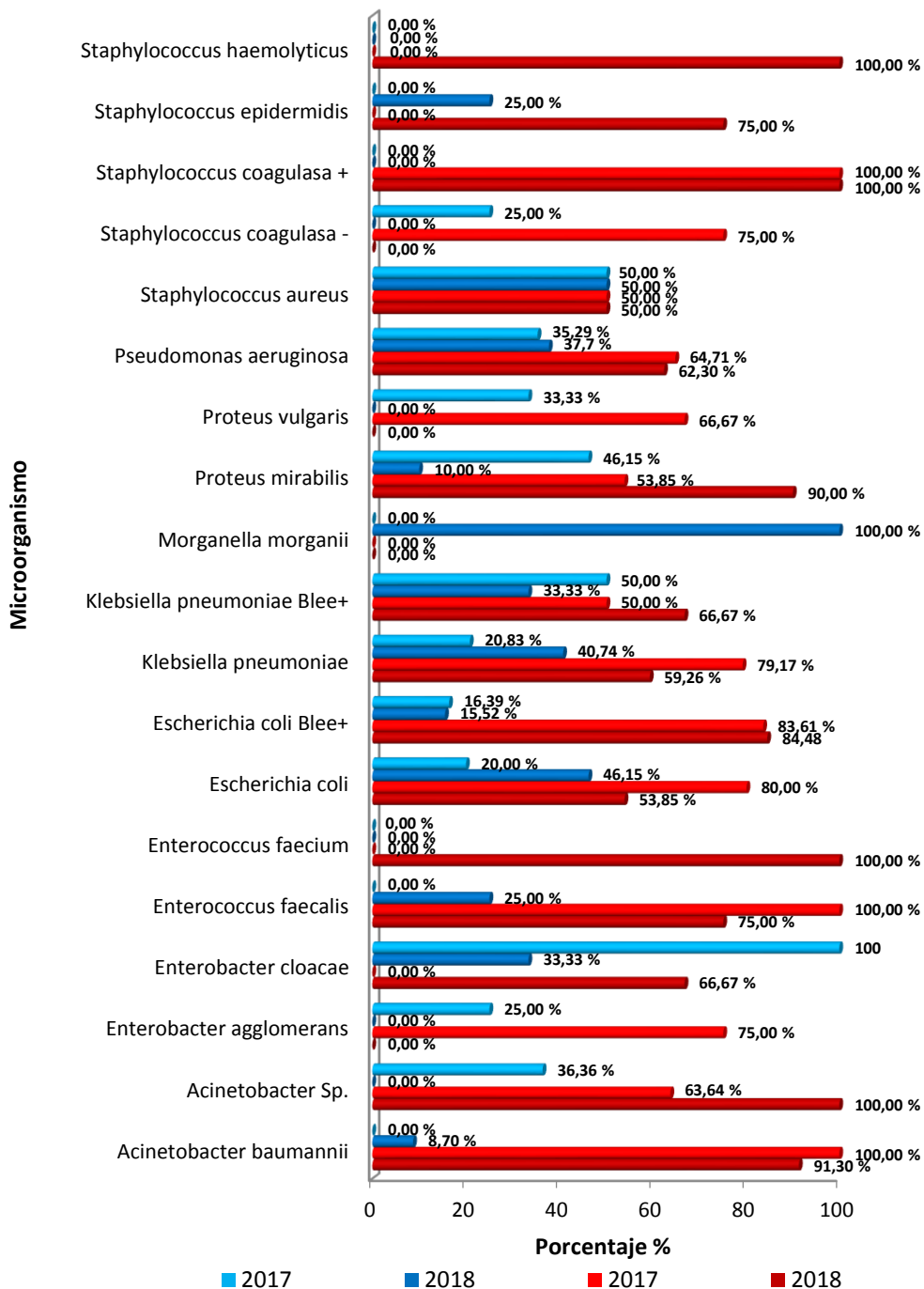
Año		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
2017	Chi-cuadrado de Pearson	26,522(a)	14	0,022
	Razón de verosimilitudes	30,306	14	0,007
	Asociación lineal por lineal	6,360	1	0,012
	N de casos válidos	279		
2018	Chi-cuadrado de Pearson	30,383(b)	15	0,011
	Razón de verosimilitudes	35,367	15	0,002
	Asociación lineal por lineal	5,278	1	0,022
	N de casos válidos	265		

a 15 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .29.

b 16 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .28.

### INTERPRETACIÓN:

En la tabla 12 se puede apreciar la distribución por antibiograma a Ciprofloxacino según microorganismo, donde del total de *Escherichia coli* Blee+ un 83,61 % son resistentes a Ciprofloxacino en el 2017 y un 84,48 % resistente a Ciprofloxacino en el año 2018. Por otro lado, el 100,00 % de los *Acinetobacter Baumannii* es resistente a Ciprofloxacino en el año 2017 y un 91,30 % en el 2018. Entre tanto que *Acinobacter Sp.* un 63,64 % es resistente a Ciprofloxacino en el año 2017 y en el 2018 un 100 %. *Proteus mirabilis* un 53,85 % es resistente en el año 2017 y un 90,00 % el año 2018. En tanto que *Staphylococcus epidermidis* el 75 % es resistente el año 2018. Mediante la prueba estadística chi cuadro existe diferencia en ambos años ( $p < 0,05$ )



**Gráfico 12.** Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Ciprofloxacino en el servicio de medicina interna.

**Tabla 13.** Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Ceftazidima en el servicio de medicina interna.

Microorganismo	Ceftazidima											
	Resistente				Sensible				Total			
	2017		2018		2017		2018		2017		2018	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Acinetobacter baumannii	1	100,00	10	90,91	0	0,00	1	9,09	1	100,00	11	100,00
Acinetobacter Sp.	14	70,00	3	75,00	6	30,00	1	25,00	20	100,00	4	100,00
Enterobacter agglomerans	3	75,00	0	0,00	1	25,00	0	0,00	4	100,00	0	0,00
Enterobacter cloacae	0	0,00	3	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	3	100,00
Escherichia coli	18	64,29	9	50,00	10	35,71	9	50,00	28	100,00	18	100,00
Escherichia coli Blee+	58	100,00	35	100,00	0	0,00	0	0,00	58	100,00	35	100,00
Klebsiella pneumoniae	21	80,77	10	66,67	5	19,23	5	33,33	26	100,00	15	100,00
Klebsiella pneumoniae Blee+	11	91,67	7	100,00	1	8,33	0	0,00	12	100,00	7	100,00
Proteus mirabilis	2	16,67	4	80,00	10	83,33	1	20,00	12	100,00	5	100,00
Proteus vulgaris	1	33,33	0	0,00	2	66,67	0	0,00	3	100,00	0	0,00
Pseudomonas aeruginosa	32	47,76	14	48,28	35	52,24	15	51,72	67	100,00	29	100,00
<b>Total</b>	<b>161</b>	<b>69,70</b>	<b>95</b>	<b>74,80</b>	<b>70</b>	<b>30,30</b>	<b>32</b>	<b>25,20</b>	<b>231</b>	<b>100,00</b>	<b>127</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

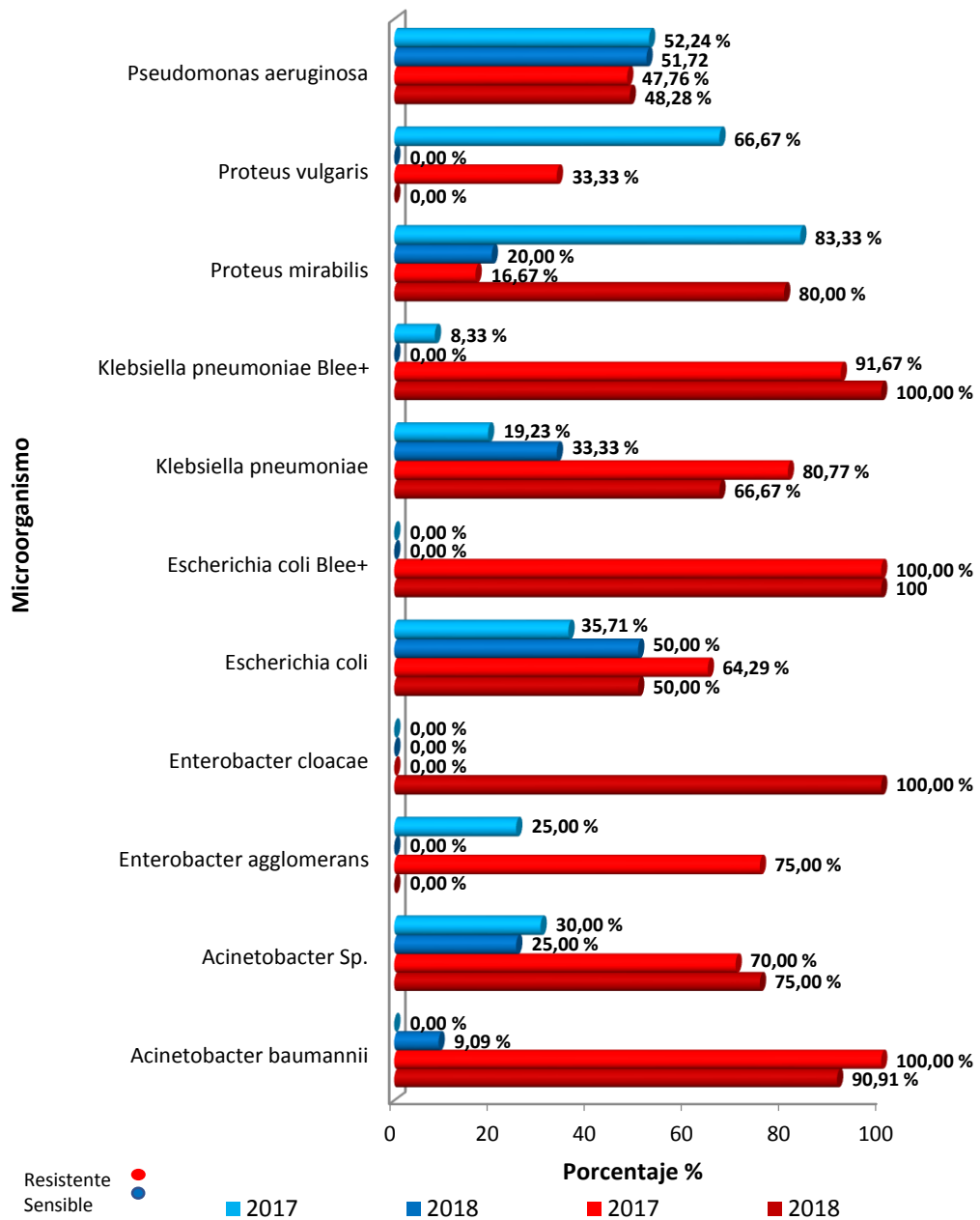
### Pruebas de chi-cuadrado

Año		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
2017	Chi-cuadrado de Pearson	63,467(a)	9	0,000
	Razón de verosimilitudes	78,243	9	0,000
	Asociación lineal por lineal	20,389	1	0,000
	N de casos válidos	231		
2018	Chi-cuadrado de Pearson	33,973(b)	8	0,000
	Razón de verosimilitudes	42,958	8	0,000
	Asociación lineal por lineal	8,639	1	0,003
	N de casos válidos	127		

a 8 casillas (40.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .30.  
b 10 casillas (55.6%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .76.

### INTERPRETACIÓN:

En la tabla 13 se aprecia la distribución por antibiograma a Ceftazidima según microorganismo, donde del total de *Klebsiella pneumoniae* Blee+ un 91,67 % son resistentes a Ceftazidima en el 2017 y un 100,00 % es resistente a Ceftazidima en el año 2018. Por otro lado, *Acinetobacter Baumannii* el 100,00 % es resistente a Ceftazidima en el año 2017 y en el 2018 el 90,91 %. En tanto que *Escherichia coli* Blee+ el 100,00 % es resistente a Ceftazidima en el año 2017 y en el 2018 también el 100,00 %. *Acinetobacter Sp.* 70 % es resistente el año 2017 y un 75 % el año 2018. Mediante la prueba estadística chi cuadro existe diferencia en ambos años ( $p < 0,05$ ).



**Gráfico 13.** Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Ceftazidima en el servicio de medicina interna.

**Tabla 14.** Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Ampicilina/Sulbactam en el servicio de medicina interna.

Microorganismo	Ampicilina/Sulbactam											
	Resistente				Sensible				Total			
	2017		2018		2017		2018		2017		2018	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Acinetobacter baumannii	0	0,00	16	100,00	0	0,00	0	00,00	0	0,00	16	100,00
Acinetobacter Sp.	5	71,43	6	100,00	2	28,57	0	0,00	7	100,00	6	100,00
Enterobacter cloacae	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00
Escherichia coli	2	100,00	3	60,00	0	0,00	2	40,00	2	100,00	5	100,00
Escherichia coli Blee+	1	100,00	22	84,62	0	0,00	4	15,38	1	100,00	26	100,00
Klebsiella pneumoniae	0	0,00	8	66,67	0	0,00	4	33,33	0	0,00	12	100,00
Klebsiella pneumoniae Blee+	0	0,00	11	91,67	0	0,00	1	8,33	0	0,00	12	100,00
Proteus mirabilis	1	100,00	6	66,67	0	0,00	3	33,33	1	100,00	9	100,00
Proteus vulgaris	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00
Pseudomonas aeruginosa	0	0,00	12	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	12	100,00
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>81,82</b>	<b>86</b>	<b>86,00</b>	<b>2</b>	<b>18,18</b>	<b>14</b>	<b>14,00</b>	<b>11</b>	<b>100,00</b>	<b>100</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

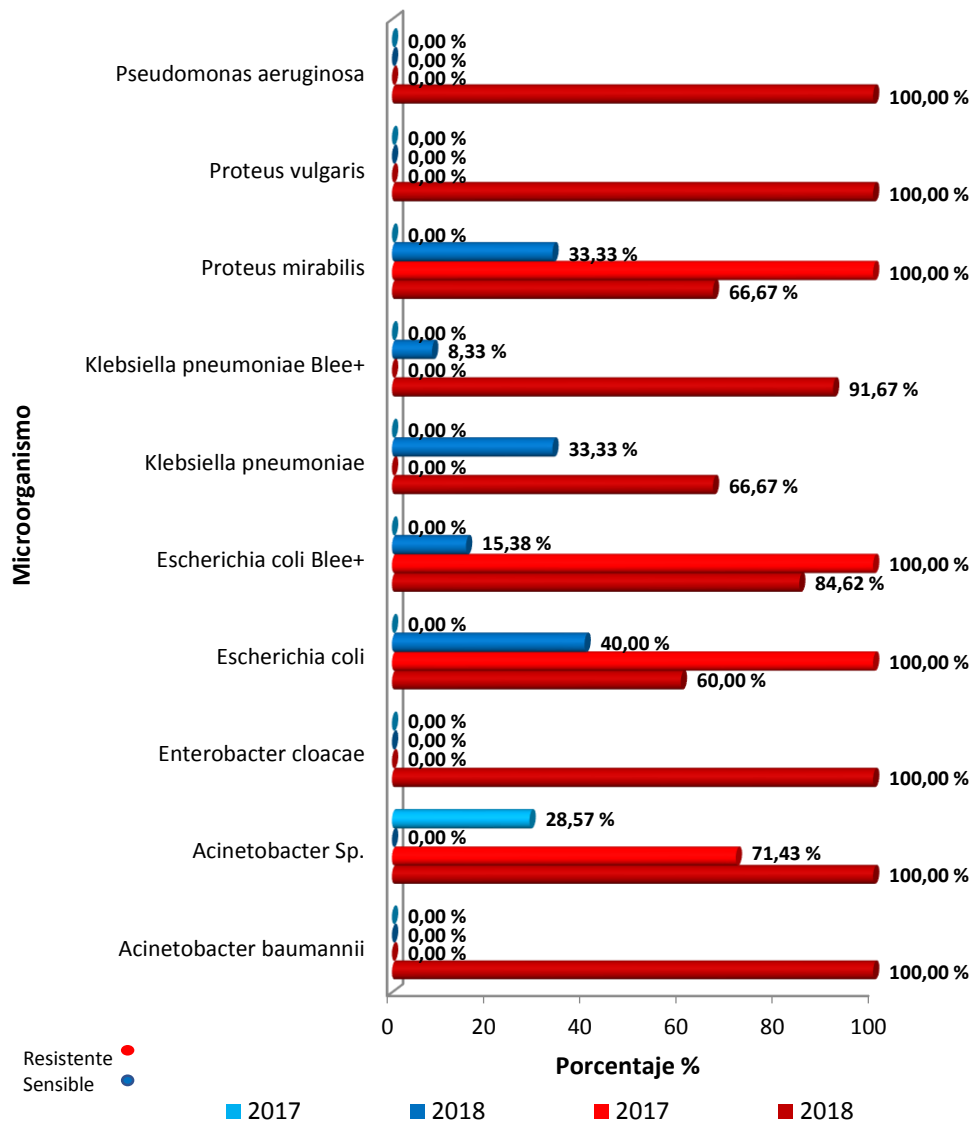
### Pruebas de chi-cuadrado

Año		Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
2017	Chi-cuadrado de Pearson	1,397(a)	3	0,706
	Razón de verosimilitudes	2,055	3	0,561
	Asociación lineal por lineal	1,047	1	0,306
	N de casos válidos	11		
2018	Chi-cuadrado de Pearson	15,549(b)	9	0,077
	Razón de verosimilitudes	18,320	9	0,032
	Asociación lineal por lineal	1,426	1	0,232
	N de casos válidos	100		

a 7 casillas (87.5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .18.  
b 13 casillas (65.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .14.

### INTERPRETACIÓN:

En la tabla 14 se aprecia la distribución por antibiograma a Ampicilina+sulbactam según microorganismo, donde del total de *Pseudomonas Aeruginosa* el 100,00 % son resistentes a Ampicilina/Sulbactam en el año 2018. Por otro lado, *Escherichia coli Blee+* el 100,00 % es resistente a Ampicilina/Sulbactam en el año 2017 y en el año 2018 el 84,62 %. En tanto que *Acinobacter Sp.* el 71,43 % es resistente a Ampicilina/Sulbactam en el año 2017 y en el 2018 un 100,00 %. *Klebsiella Pneumoniae Blee+* el 91,67 % es resistente el año 2018 y *Acinetobacter baumannii* el 100 % es resistente el año 2018. Mediante la prueba estadística chi cuadro existe diferencia en ambos años ( $p < 0,05$ )



**Gráfico 14.** Distribución de frecuencia por años de microorganismos según antibiograma a Ampicilina/Sulbactam en el servicio de medicina interna.

## **4.1 CONTRASTACIÓN DE HIPÓTESIS**

### **4.1.1 Contraste de la Hipótesis general**

#### **1) Se Plantea la hipótesis**

##### **Hipótesis de Investigación**

Los antibióticos de reserva que presentaron mayor resistencia bacteriana corresponden a Ciprofloxacino y Ceftazidima en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 y 2018.

##### **Hipótesis Estadística**

**H<sub>0</sub>:** Los antibióticos de reserva que presentaron mayor resistencia bacteriana no corresponden a Ciprofloxacino y Ceftazidima en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 y 2018.

**H<sub>1</sub>:** Los antibióticos de reserva que presentaron mayor resistencia bacteriana corresponden a Ciprofloxacino y Ceftazidima en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 y 2018.

## 2) Elegir prueba estadística

Primeramente, se realizará la prueba de Normalidad:

**Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra**

		IMP	MP	VM	CFX	CTZ	AMS
N		489	490	91	544	358	111
Parámetros normales(a,b)	Media	2,71	2,71	2,90	2,28	2,28	2,14
	Desviación típica	0,456	0,455	0,300	0,451	0,452	0,353
Diferencias más extremas	Absoluta	0,446	0,447	0,530	0,452	0,451	0,514
	Positiva	0,259	0,261	0,371	0,452	0,451	0,514
	Negativa	-0,446	-0,447	-0,530	-0,265	-0,264	-0,341
Z de Kolmogorov-Smirnov		9,867	9,906	5,058	10,539	8,530	5,420
Sig. asintót. (bilateral)		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

a La distribución de contraste es la Normal.

b Se han calculado a partir de los datos.

b Se han calculado a partir de los datos.

Si  $p > 0,05$  Los datos se distribuyen de manera Normal.

Si  $p < 0,05$  Los datos se distribuyen de manera No Normal

### Decisión:

Debido a que el valor  $p = 0.001$  para los antibióticos de reserva es menor a  $0,05$  por lo que se concluye que los Datos se distribuyen de manera No normal por lo tanto se usará una prueba estadística No paramétrica chi cuadrado Bondad de ajuste.

## 3) Decidir margen de error

El margen de error corresponde a  $0,05$  ó  $5\%$

#### 4) Calculando

**Tabla 15.** Presentación de la prueba estadística chi cuadrado bondad de ajuste para la muestra de la variable antibiótica de reserva.

	<b>N observado</b>	<b>N esperado</b>	<b>Residual</b>
<b>Imipenem</b>			
Resistente	144	244,5	-100,5
Sensible	345	244,5	100,5
<b>Meropenem</b>			
Resistente	143	245,0	-102,0
Sensible	347	245,0	102,0
<b>Vancomicina</b>			
Resistente	9	45,5	-36,5
Sensible	82	45,5	36,5
<b>Ciprofloxacino</b>			
Resistente	390	272,0	118,0
Sensible	154	272,0	-118,0
<b>Ceftazidima</b>			
Resistente	256	179,0	77,0
Sensible	102	179,0	-77,0
<b>Ampicilina/Sulbactam</b>			
Resistente	95	55,5	39,5
Sensible	16	55,5	-39,5
Total	490		

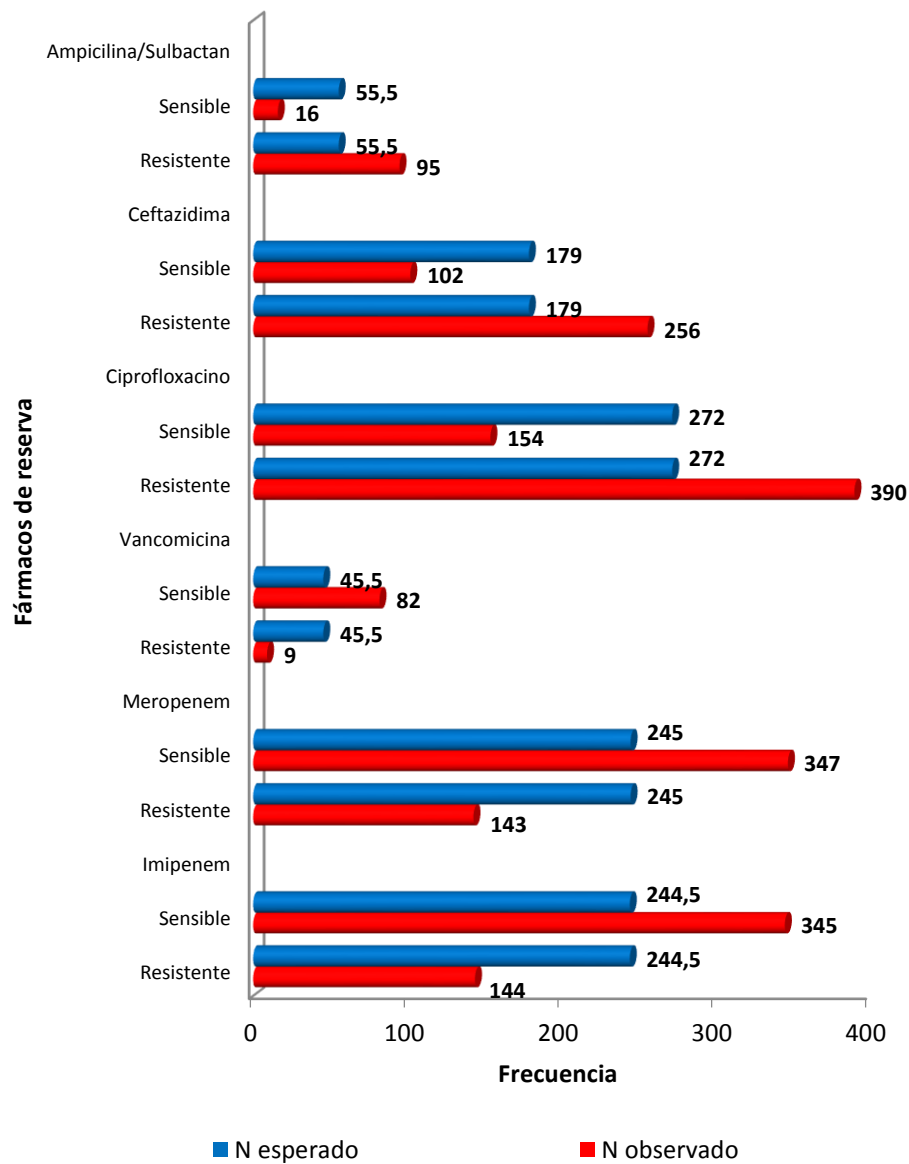
	<b>IMP</b>	<b>MP</b>	<b>VM</b>	<b>CFX</b>	<b>CTZ</b>	<b>AMS</b>
Chi-cuadrado	82,620	84,931	58,560	102,382	66,246	56,225
gl	1	1	1	1	1	1
Sig. asintót.	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

a 0 casillas (.0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es

#### Estadísticos de contraste

<b>Fármaco de reserva</b>	
Chi-cuadrado(a)	917,010
gl	19
Sig. asintót.	<b>0,000</b>

a 0 casillas (.0%) tienen frecuencias esperadas menores que 5. La frecuencia de casilla esperada mínima es 30.7.



**Gráfico 15.** Presentación de la prueba estadística chi cuadrado bondad de ajuste para la muestra de la variable fármaco de reserva.

**Tabla 16.** Presentación de la prueba estadística chi cuadrado bondad de ajuste.

		Recuento	%
IMP	Resistente	144	29,4%
	Sensible	345	70,6%
MP	Resistente	143	29,2%
	Sensible	347	70,8%
VM	Resistente	9	9,9%
	Sensible	82	90,1%
CFX	Resistente	390	71,7%
	Sensible	154	28,3%
CTZ	Resistente	256	71,5%
	Sensible	102	28,5%
AMS	Resistente	95	85,6%
	Sensible	16	14,4%

### 5) Regla de decisión

Si  $p > 0,05$  No se rechaza la hipótesis Nula.

Si  $p < 0,05$  Se rechaza la hipótesis Nula.

### 6) Decidir si se rechaza o no se rechaza la hipótesis nula

Se rechaza la hipótesis nula, debido a que el valor p es 6.

2.671636731105e-182 ( $p < 0,05$ ) con un nivel de significancia al 95

%.

### 7) Conclusión

Los antibióticos de reserva que presentaron mayor resistencia bacteriana corresponden a Ciprofloxacino y Ceftazidima en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 y 2018.

## DISCUSIÓN

Las infecciones de adquisición nosocomial tienen un fuerte impacto social y económico. A pesar del aumento de bacterias grampositivas como agentes etiológicos de estas infecciones, las gramnegativas siguen siendo causa importante en el Perú y en el mundo. La multirresistencia representa un reto terapéutico que deja pocas posibilidades para el tratamiento de estas infecciones. El uso excesivo, y con frecuencia empírico, de los antimicrobianos para el tratamiento de diferentes situaciones clínicas ha conducido a modificaciones de la ecología bacteriana, lo que puede tener consecuencias fatales para la salud pública<sup>42</sup>.

Por ello el objetivo general de este estudio fue describir las características de resistencia bacteriana a los antibióticos de reserva de uso frecuente entre los años 2017 al 2018. Los resultados obtenidos en la tabla 3 mostraron la resistencia de bacterias hacia Imipenem en: *Acinetobacter* Sp. 67,74 %; *Acinetobacter baumannii* 65,38 %; *Pseudomonas aeruginosa* 64,71 % y *Proteus mirabilis* 16,67 %; datos que al ser comparados con la tesis de Cubas et al<sup>11</sup>, en Cajamarca entre los años 2016 al 2018 se demuestra la resistencia de *Pseudomona aeruginosa*

91,9 % y *Acinetobacter baumannii* 100 % de resistencia; mientras que el estudio de Duarte et al <sup>10</sup>, en el año 2012, demostró la resistencia de *Pseudomonas* hacia Imipenem un 21,3 %; por otra parte, Garza et al <sup>8</sup> en su artículo realizado entre los años 2015 al 2016, demostró que *P. mirabilis* tiene resistencia a Imipenem hasta un 35 % y *P. aeruginosa* un 65 % mostrando similitud con nuestros resultados. En la tesis de Cubas et al <sup>11</sup>, existe mayor resistencia a *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* debido a que realizó el estudio en la Unidad de Cuidados Intensivos, lugar donde es el principal blanco de colonización de bacterias.

En la tabla 4 se evidencia la resistencia de bacterias hacia Meropenem en: *Acinetobacter Sp.* 70,97 %; *Acinetobacter baumannii* 65,38 %; *Pseudomonas aeruginosa* 64,18 %; *Proteus mirabilis* 16,67 % y *Klebsiella pneumoniae* 11,76 %; datos que al ser comparados con Gonzales et al <sup>7</sup>, en años 2015, muestra la resistencia de *P. aeruginosa* a Meropenem un 30 % y *K. pneumoniae* 8 %; mientras que Garza et al <sup>8</sup>, en su artículo realizados entre los años 2015 al 2016, muestra la resistencia de *P. mirabilis* en 9 % a Meropenem, *K. pneumoniae* 8 % y *P. aeruginosa* en 75 %; no obstante Tejada-Llacsá et al <sup>12</sup>, en Lima-Perú el año 2015 realizó un estudio donde *P. aeruginosa* fue resistente a Meropenem un 53,6 %. Los

antecedentes mencionados tienen similitud con nuestros resultados en *P. aeruginosa*. En cuanto a *Proteus mirabilis* existe aumento de resistencia en nuestro resultado, se debe a que trabajamos con más cultivos en el servicio de Medicina Interna, mientras que Garza trabajo con 190 urocultivos en el servicio de urología. Por último, el *Acinetobacter* muestran similar resistencia que el Imipenem (tabla 3).

Los resultados en la tabla 5 muestra la resistencia de bacterias hacia Vancomicina en *Enterococcus faecalis* 17,65 %; *Streptococo Alfa-Hemolítico* 8,70 %; *Staphylococcus epidermidis* 9,09 % y *Staphylococcus aureus* 2,86 %; datos que al ser comparados con Duarte et al <sup>10</sup>, en el año 2012 muestra la resistencia del grupo de grampositivas, los resultados fueron que *Staphylococcus epidermidis* y *aureus* mostraron resistencia a Vancomicina un 2,80 % y *Enterococcus faecalis* y *faecium* la resistencia se encontró por debajo de 6 %, mostrando en nuestros resultados un ligero aumento de la resistencia a gram positivos.

En la tabla 8 se evidencia la resistencia de bacterias hacia Ampicilina/Sulbactam en *Pseudomonas aeruginosa* 100,00 %; *Acinetobacter baumannii* 88,89 %; *Klebsiella pneumoniae Blee+* 73,33 %; *Acinetobacter Sp.* 64,71 %; *Escherichia coli Blee+* 60,53 % y *Proteus mirabilis* 50,00 %; en contraste con el estudio de Gonzales et al <sup>7</sup>, en el

año 2015, los resultados fueron *E. coli* resistente el 31 % para Ampicilina/Sulbactam y *K. pneumoniae* un 46 %; mientras que en el estudio Duarte et al <sup>10</sup>, en el año 2012 se encontró *Escherichia coli* resistente 66,7 % a Ampicilina/Sulbactam; *Klebsiella pneumoniae* 48,0 % y *Acinetobacter baumannii* 68,0 %; en cambio Tejada-Llacsá et al <sup>12</sup>, en Lima-Perú el año 2015 demostró que *E. coli* fue resistente el 44,6 % a Ampicilina/Sulbactam; *Klebsiella sp.* 62,9 % y *P. aeruginosa* 100 %. Nuestros resultados en contraste con los antecedentes muestran similitud.

El primer objetivo específico fue Identificar los antibióticos de reserva que presentaron mayor resistencia bacteriana entre los años 2017 y 2018. El resultado fue que el ciprofloxacino y ceftazidima mostraron mayor resistencia. En la tabla 6 se muestra la resistencia de bacterias hacia Ciprofloxacino como: *Staphylococcus haemolyticus* 100,00 %; *Enterococcus faecalis* 94,12 %; *Acinetobacter baumannii* 91,67 %; *Escherichia coli* Blee+ 81,97 % *Acinetobacter Sp.* 74,19 %; *Klebsiella pneumoniae* 66,04 %; *Pseudomonas aeruginosa* 61,65 %; *Staphylococcus epidermidis* 60,00 %; *Proteus mirabilis* 57,14 % y *Staphylococcus aureus* 44,12 %. Datos que, al ser comparados con Garza et al <sup>8</sup>, en su artículo entre los años 2015 al 2016, demuestra que *Escherichia coli*. es resistente a Ciprofloxacino un 80 %, *K. pneumoniae*

un 65 %, *P. mirabilis* 22 % y *P. aeruginosa* 75 %; mientras que en el estudio de Hernández et al <sup>9</sup>, realizado en Cuba el año 2016, presenta resistencia a *E. coli* 57,59 % y *Proteus spp.* 18,75 %; en cambio Duarte et al <sup>10</sup>, en el año 2012, muestra la resistencia de *Staphylococcus epidermidis* y *aureus* un 40 a 60 %; *Escherichia coli* 53,0 % y *Acinetobacter baumannii* 46,3 %; en la tesis de Cubas et al <sup>11</sup>, en Cajamarca entre los años 2016 y 2018, muestra la resistencia de *Pseudomona aeruginosa* a Ciprofloxacino un 94,9 %; *Acinetobacter baumannii* el 100 %; *Escherichia coli* fue 67,9 % y *Klebsiella pneumoniae* 81,8 % y *Staphylococcus aureus* un 80,6 %; Tejada-Llacsa et al <sup>12</sup>, en Lima-Perú el año 2015 realizó un estudio, donde *E. coli*, *Klebsiella sp.* y *P. aeruginosa* fueron resistentes respectivamente a Ciprofloxacino (62,9 %; 45,8 % y 73,1 %). Nuestros resultados en contraste con los antecedentes muestran similitud.

En los resultados de la tabla 7 muestra la resistencia de bacterias hacia Ceftazidima como: *Escherichia coli* Blee+ 100,00 %; *Klebsiella pneumoniae* Blee+ 94,74 %; *Acinetobacter baumannii* 84,62 %; *Klebsiella pneumoniae* 75,61 %; *Acinetobacter Sp* 65,38 %; *Pseudomonas aeruginosa* 46,00 % y *Proteus mirabilis* 35,29 %. Datos que, al ser comparados con Gonzales et al <sup>7</sup>, en Colombia el año 2015, muestra la

resistencia de *E. coli* en 43 % a Ceftazidima; *K. pneumoniae* 31 % y *P. aeruginosa* 50 %; mientras que Garza et al<sup>8</sup>, entre los años 2015 al 2016, muestra la resistencia de *Escherichia coli* a Ceftazidima 35 %; *K. pneumoniae* 80 %; *P. mirabilis* 50 % y *P. aeruginosa* 47 %; por otro lado Duarte et al<sup>10</sup>, en el año 2012, demuestra que *Pseudomonas* es resistente a Ceftazidima un 56,0 %. En la tesis de Cubas et al<sup>11</sup>, en Cajamarca entre los años 2016 al 2018, muestra la resistencia de *Pseudomona aeruginosa* a Ceftazidima un 94,9 %; *Acinetobacter baumannii* 98,6 %; *Escherichia coli* 75 % y *Klebsiella pneumoniae* 81,8 %; asimismo Tejada-Llacsa et al<sup>12</sup>, en Lima-Perú el año 2015, muestra la resistencia respectivamente de *E. coli*; *Klebsiella sp.* y *P. aeruginosa* a Ceftazidima (31 %; 53,8 % y 73,7 %). Los resultados obtenidos en contraste con los antecedentes muestran similitud.

El segundo objetivo fue Comparar la sensibilidad bacteriana a los antibióticos de reserva entre los años 2017 y 2018. El resultado obtenido en la tabla 9 muestra que, del total de antibiogramas para Imipenem el 28,39 % es resistente el año 2017 y un 30,43 % en el año 2018, mostrando menos sensibilidad en el año 2018. El resultado obtenido en la tabla 10 muestra que, del total de antibiogramas para Meropenem el 29,29 % es resistente en el año 2017 y 29,08 % en el año 2018, por lo

tanto, se muestra similar sensibilidad entre los dos años. El resultado obtenido en la tabla 11 muestra que, del total de antibiogramas para Vancomicina el 12,00 % es resistente el año 2017 y un 7,32 % en el año 2018, mostrando mayor sensibilidad el año 2018. El resultado obtenido en la tabla 12 muestra que del total de antibiogramas para Ciprofloxacino el 71,33 % es resistente en el año 2017 y 72,08 % en el año 2018, por lo tanto, se muestra similar sensibilidad entre los dos años. El resultado obtenido en la tabla 13 muestra que del total de antibiogramas para Ceftazidima el 69,70 % es resistente en el año 2017 y 74,80 % en el año 2018, por lo tanto, se muestra disminución de la sensibilidad en el año 2018. El resultado obtenido en la tabla 14 muestra que del total de antibiogramas para Ampicilina/sulbactam el 81,82 % es resistente en el año 2017 y 86,00 % en el año 2018, por lo tanto, se muestra disminución de la sensibilidad en el año 2018.

El tercer objetivo fue Identificar las principales bacterias patógenas presentes en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue durante los años 2017 y 2018. En los resultados de la tabla 2 se muestra que la bacteria que predomina corresponde a *Pseudomonas aeruginosa* un 22,15 % del promedio total, siendo el año 2017 un 22,55 % y un 21,75 % en el año 2018, habiendo ligero descenso. Así mismo del promedio

total de bacterias halladas el 20,68 % corresponde a *Escherichia coli* Blee+, siendo el año 2017 un 21,24 % y el año 2018 un 20,13 %, habiendo también un ligero descenso, el cual mediante la prueba de chi cuadrado es estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ). Estudio que difiere de Cubas et al <sup>11</sup>, realizado en Cajamarca durante los años 2016 al 2018, demostró que *P.aeruginosa*, un 41,3 % y *S. aureus* 77,4 % fueron las bacterias más frecuentes entre las Gram negativas y Gram positivas respectivamente. Mientras que Garza et al <sup>8</sup>, en su artículo “Resistencia bacteriana y comorbilidades presentes en pacientes urológicos hospitalizados con urocultivos positivos”, la bacteria más frecuente fue *Escherichia coli*. Entre tanto que Hernández et al <sup>9</sup>, realizó un estudio en Cuba el año 2016, donde los microorganismos más prevalentes fueron: *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* (23,8 % y 26,05 %, respectivamente). Asimismo, Tejada-Llacsca et al <sup>12</sup>, en Lima-Perú el año 2015 realizó un estudio, donde el resultado indica que *E. coli* (72,4 %) y *Klebsiella sp.* (20 %) fueron las prevalentes, seguido por *P. aeruginosa*. Torres Mendoza <sup>13</sup>, en Lima el año 2015 realizó una tesis, donde se demostró que el agente etiológico aislado con más frecuencia fue *E. coli* (72 %), seguido de *Klebsiella pneumoniae* (11 %). Solis Berrios <sup>14</sup>, realizó su tesis se observó que el microorganismo que se halló con más frecuencia fue *Escherichia coli* con un total de 55 casos que representa el

56,1 %, sigue en frecuencia *Klebsiella pneumoniae* con 27,5 % de casos y *Pseudomonas Aeruginosa* con 20,04%. Este contraste de resultados hallados muestra que *Escherichia coli Blee+* y *Pseudomonas aeruginosa* son los microorganismos más frecuentes.

El cuarto objetivo específico fue precisar la frecuencia de muestras tomadas para cultivos estudiadas en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 y 2018. Por ello en la tabla 1 se evidencia la distribución de muestras para cultivo encontradas por año, corresponde a orina con un promedio total de 38,60 % de muestras estudiadas, siendo el año 2017 un 34,97 % del total de muestras y un 42,21 % de muestras estudiadas en el año 2018, habiendo ligero incremento el cual mediante la prueba de chi cuadrado es estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ). Estudio que difiere del presentado por Gonzales et al <sup>7</sup>, donde el resultado fue mayor positividad para hemocultivos 40,32 % y urocultivos 30,65 %; mientras que en el estudio de Torres Mendoza <sup>13</sup>, en Lima el año 2015, se identificaron 78 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, donde el 57,7 % del total de cepas aisladas fueron productoras de betalactamasas de espectro extendido (Blee+), en particular de infección del tracto urinario previa; pero en el estudio de Ponce <sup>15</sup>, en su Tesis realizado en EsSalud Tacna,

2011 al 2017, trabajó la sensibilidad antimicrobiana del uropatógeno de mayor frecuencia, que incluía 20361 aislamientos a partir de urocultivos positivos. Habiendo contrastado los resultados con los antecedentes, podemos decir que la muestra de orina es la más frecuente en el servicio de medicina interna con un 38 % del total de muestras registradas, seguido de esputo con 15,31 % y secreción de herida con 11,4 %.

## CONCLUSIONES

**PRIMERA.** Habiendo descrito las características de resistencia bacteriana, podemos decir que el *Acinetobacter Sp.*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* mostraron resistencia en más del 50% al Imipenem y Meropenem. Para los mismos microorganismos mencionados la resistencia fue mayor del 70% para Ampicilina+sulbactam. La Vancomicina mostro una sensibilidad mayor al 80 %. En consecuencia, los antibióticos de reserva están siendo ineficaces para los Bacilos Gram Negativos no Fermentadores.

**SEGUNDA.** El Ciprofloxacino y la Ceftazidima presentaron mayor resistencia bacteriana respectivamente a *Acinetobacter baumannii* (91,67 % - 84,62 %), *Escherichia coli* Blee+ (81,97 % - 100,00 %), *Klebsiella pneumoniae* Blee+ (54,55 % - 94,74 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (61,65 % - 46.00 %).

**TERCERA.** Existe diferencia en la sensibilidad bacteriana, donde Imipenem, Ciprofloxacino, Ceftazidima y Ampicilina+ Sulbactam mostraron ligero incremento de resistencia bacteriana en el año 2018, el cual mediante la prueba estadística de chi cuadro existe diferencia significativa en ambos años ( $p < 0,05$ ).

**CUARTA.** Los microorganismos estudiados con mayor frecuencia corresponden a *Pseudomonas aeruginosa* con 22,15 %, seguido de *E. coli BLEE+* con un 20,68 %, el cual mediante la prueba de chi cuadrado es estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

**QUINTA.** Las muestras para cultivo registrados con mayor frecuencia en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue demuestra que el 38,60 % corresponde a Muestras de Orina, seguido de esputo 15,31 %, el cual mediante la prueba de chi cuadrado es estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

## RECOMENDACIONES

- PRIMERA.** Realizar un estudio específico de *Acinetobacter Sp.*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*. Así también llevar un seguimiento estricto del comportamiento de estos agentes patógenos multirresistentes en el hospital Hipólito Unanue de Tacna.
- SEGUNDA.** Hacer uso racional de los medicamentos de reserva de manera especial de la Ceftazidima, Ciprofloxacino y los Carbapenems, ya que está en aumento la resistencia bacteriana.
- TERCERA.** Implementar o exigir más el uso del formato de antibióticos para mejorar su uso racional en bien del paciente.
- CUARTA.** Realizar seguimiento farmacoterapéutico a pacientes que reciben estos antibióticos de reserva.
- QUINTA.** Se recomienda crear un mapa microbiológico en el servicio de Medicina Interna y los demás servicios del hospital, en este debe estar la lista de microorganismos más frecuentes asociados a infecciones y su perfil de resistencia antimicrobiana, el cual debe ser actualizado cada año.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez-González JF, Sánchez-Duque JA. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en una unidad de cuidados intensivos de Pereira, Colombia 2015. MED.UIS. 2018; 31(2): p. 9-15.
2. OMS. El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo. [Online].; 30 de Abril de 2014-Ginebra.. Disponible en: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>.
3. Ministerio de Salud. Informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias de origen hospitalario. Lima-Perú: Instituto Nacional de Salud.
4. Organización Mundial de la Salud. OMS. [Online], España; 2017. Acceso 27 de febrerode 2017. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>.
5. Solis Berrios I. Factores asociados a resistencia antimicrobiana en infecciones urinarias en el servicio de medicina del Hospital Daniel Alcides Carrión de EsSalud Tacna en el año 2014. Tesis. Universidad

Nacional Jorge Basadre Grohmann, Tacna.

6. Giovanetti MY, Morales Parra G, Armenta Quintero C. Perfil de resistencia bacteriana en hospitales y clínicas. medicina & laboratorio. 2017; 23(7-8): p. 387-398.
7. Gómez-González JF, Sánchez-Duque JA. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en una unidad de cuidados intensivos de Pereira, Colombia, 2015. MED.UIS.. 2018; 31(2): p. 9-15.
8. Garza-Montúfar ME, Treviño-Valdez PD, De la Garza-Salinas LH. Resistencia bacteriana y comorbilidades presentes en pacientes urológicos hospitalizados con urocultivos positivos. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro. 2018; 56(4).
9. Hernández Martínez EM, Marín Conde , Carrazana García , Vales Almodóva , Ramos Villanueva. Consumo y resistencia a los antibacterianos en un hospital de segundo nivel. Medident Electrón. 2016; 20(4): p. 268-277.
10. Duarte-Raya F, Granados-Ramírez MP. Resistencia antimicrobiana de bacterias en un hospital de tercer nivel. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2012; 50(3): p. 289-300.
11. Cubas Alberca NL, Huaripata Vásquez YE. Susceptibilidad Bacteriana en cultivos de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos en el

hospital Regional Docente de Cajamarca, 2016-2018[Tesis de grado].  
Universidad Nacional de Jaén, Cajamarca.

12. Tejada-Llacsca PJ, M Huarcaya J, C Melgarejo , F Gonzales L, Cahuana J, Chacaltana. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. An Fac med. 2015; 76((2)).
13. Torres Mendoza LK. Perfil Microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones del tracto urinario en pacientes Hospitalizados del servicio de medicina del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2015. Lima-Perú: [Tesis de grado]Universidad Nacional del Centro del Perú.
14. Solis Berrios PI. Resistencia Antimicrobiana en infecciones urinarias en el servicio de Medicina del hospital Daniel Alcides Carrión de ESSALUD[Tesis de grado]. Tacna: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann.
15. Ponce Huanca. Mapa Microbiológico en urocultivo realizado en el Hospital III Daniel Alcides Carrion-ESSALUD Tacna, 2011 - 2017.[Tesis de grado]. Universidad Privada de Tacna, Tacna.
16. Cruz Ramos Quenta I. Etiología y resistencia bacteriana de infecciones urinarias en pacientes mayores de 60 años. Tacna.

17. Casellas J. Comité de Resistencia a Antibacterianos. Resultados de la 7a encuesta del Comité de Resistencia a Antimicrobianos de la Asociación Panamericana de Infectología. Rev Panam Infectol. 2006; 8(3): p. 48–5.
18. Rodríguez CA, Vesga. Staphylococcus aureus resistente a vancomicina. Biomédica. 2005; 25: p. 575-87.
19. Asociación Argentina de Microbiología.. Informe SIR 2005. Bol Asoc Arg Microbiol.
20. Lozano , Torres C. Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017; 35(1): p. 2-8.
21. Paterson G, Harrison E. The emergence of mecC methicillinresistant Staphylococcus aureus. Trends Microbiol. 2014; 22: p. 42-7.
22. Rossi F , Diaz L , Wollam A , Panesso D. Transferable vancomycin resistance in a community-associated MRSA lineage. N Engl J Med. 2014; 370: p. 1524-31.
23. Gardete S , Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in Staphylococcus aureus. J Clin Invest. 2014; 124: p. 2836-40.
24. Jacoby G. Mechanisms of resistance to quinolones. 2005; 41(2): p. 120–6.
25. Liñares J , Ardanuy C , Pallares R , Fenoll A. Changes in antimicrobial

- resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16: p. 402-10.
26. Morosini MI , Cercenado E , Ardanuy C , Torres C. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos grampositivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30: p. 325-32.
27. Cornick JE , Bentley SD. *Streptococcus pneumoniae*: the evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, fluoroquinolones and macrolides. *Microbes Infect.* 2012; 14: p. 573-83.
28. Hortal M, Ruvinsky R, Rossi A. Impact of *Streptococcus pneumoniae* on pneumonia in Latin American children. *Rev Panam Salud Publica.* 2000; 8(3): p. 185–95.
29. Martone W. Propagación de enterococos resistentes a la vancomicina. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001; 19(8): p. 539–45.
30. Cercenado E. Enterococcus: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29: p. 59-65.
31. Livermore D. Betalactamasas en laboratorio. *Clin Microbiol Rev.* 1995; 8(4): p. 557–84.
32. María Casellas J. ACTUALIZACION: Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. *Rev Soc Bol*


Ped. 2012; 51(2): p. 109 - 24.

33. Tafur JD, Torres JA, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. Médicas, CIDEIM. 2008; 12 (3).
34. Acuña M, Benadof D, Rodriguez P. Antibióticos y expresión de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en agentes bacterémicos. Rev Chil Pediatr. 2011; 82(3): p. 198-203.
35. Morales R. Terapia de bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido. Rev Chil Infect. 2003; 20(1): p. 24 - 27.
36. Del Valle Martínez Rojas D. Betalactamasas tipo AmpC: generalidades y métodos para detección fenotípica. Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología. 2009; 29: p. 78-83.
37. María Casellas. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología. Rev Panam Salud Publica.. 2011; 30(6): p. 519–28.
38. Hernández Torres A, García Vázquez , Gómez Gómez J. Acinetobacter baumannii multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas. Rev Esp Quimioter. 2010; 23(1): p. 12-19.
39. Gómez Álvarez CA, Leal Castro AL, Pérez de Gonzalez MdJ, Navarrete Jiménez ML. Mecanismos de Resistencia en Pseudomonas

- Aeruginosa: Entendiendo al peligroso enemigo. Rev Fac Med Univ Nac Colomb. 2005; 53(1): p. 27-34.
40. Paz Zarza VM, Mangwani Mordani S, Martínez Maldonado , Álvarez Hernández D, Solano-Gálvez SG, Vázquez-López. Pseudomonas aeruginosa: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. Rev Chilena Infectol. 2019; 36(2): p. 180-189.
41. Barletta Farías RC, Pérez Ponce LJ, Castro Vega G, Pujol Pérez M. Distribución y caracterización molecular de betalactamasas en bacterias Gram negativas en Colombia, 2001-2016. Biomédica. 2018; 39(1): p. 199-220.
42. Cires Pujol M. La resistencia a los antimicrobianos, un problema mundial. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2002.



**Anexo 2.** Credencial para recolectar datos del laboratorio de microbiología en el libro de anatomía patológica.

 **REGIÓN TACNA**  
Año de la Lucha contra la Corrupción y la Impunidad

**HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE**

## CREDENCIAL

El Director Ejecutivo del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, designado por Resolución Gerencial General Regional N°023-2019-GGR/GOB.REG.TACNA con su modificatoria Resolución Gerencial General Regional N° 105-2019-GGR/GOB.REG.TACNA; a través de la Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación.

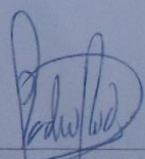
**ACREDITA A:**

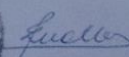
### JOSÉ LUIS CUTIMBO TURPO

Bachiller de la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica – Facultad de Ciencias de la Salud - Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann de Tacna, quién recabará datos en el Departamento de Patología Clínica y Anatomía Patológica, para la realización de su Proyecto de Tesis: **"DETERMINACIÓN DE RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS DE RESERVA DE USO FRECUENTE ENTRE LOS AÑOS 2017 Y 2018 EN EL SERVICIO DE UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE, TACNA – PERÚ 2019"**

Se otorga el presente documento para los fines solicitados; al término del estudio entregará un ejemplar empastado de Tesis a la Biblioteca del Hospital, de acuerdo al convenio vigente.

Tacna, 11 de octubre de 2019

  
**PEDRO CASIANO RODAS ALEJOS**  
Director Ejecutivo  
Hospital Hipólito Unanue Tacna  
Región Tacna-Región de Salud Tacna

  
**LIC. RAQUEL ZEVALLOS DELGADO**  
Unidad de Apoyo a la Docencia e Investigación  
Hospital Hipólito Unanue Tacna  
Región Tacna-Región de Salud Tacna

PCRA/BRZD-047-UADI

Anexo 3. Libros de anatomía patológica del laboratorio de microbiología.



MINISTERIO DE SALUD

Nombres Apellidos: *Mamani Mamani, Clara* No. Carné: *8269* Fecha: *28/09/17*

Servicio: *Neumología* Tipo de muestra: *Esputo* Examen solicitado: *FN*

Diagnóstico: *CEB* Médico: *Rivero* FN: *28/09/17*

Estudios (macro, micro, coloraciones): *Amiblogramia*

Alisamiento (características Col. Vir. Sosp. Crec) Gram: *174*

Diferenciación (Blaq. convencional): *174*

Resultado (germen aislado, Rcto. col. observación): *Cultivo Negativo (48h)*

Antibiótico	S	I	R
penicilina			
oxacilina			
ampicilina			
ampicilina-sulbactam			
amoxiclavulánico			
cefepímero / sulbactam			
ceftriaxona (1)			
ceftriaxona (2)			
ceftriaxona (3)			
ceftriaxona (4)			
cefepímero (1)			
cefepímero (2)			
cefepímero (3)			
cefepímero (4)			
aztreonam			
imipenem / meropenem			
gentamicina			
amikacina			
netilmicina			
vancomicina			
teicoplanina			
levofloxacina			
cloranfenicol			
nitrofurantoina			
streptomicina 300			
gentamicina 120			

#### Anexo 4. Matriz de consistencia.

##### “ESTUDIO DE RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS DE RESERVA DE USO FRECUENTE ENTRE LOS AÑOS 2017 Y 2018 EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE DE TACNA”

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	METODOLOGÍA	TÉCNICAS / INSTRUMENTOS
<p><b>ENUNCIADO GENERAL</b></p> <p>¿Cuáles son las características de resistencia bacteriana a los antibióticos de reserva de uso frecuente entre los años 2017 al 2018 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Hipólito Unanue de Tacna?</p>	<p><b>OBJETIVO GENERAL</b></p> <p>Describir las características de resistencia bacteriana a los antibióticos de reserva de uso frecuente entre los años 2017 y 2018 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Hipólito Unanue de Tacna.</p>	<p><b>HIPÓTESIS GENERAL</b></p> <p>Los antibióticos de reserva que presentan mayor resistencia bacteriana corresponden a Ciprofloxacino y Ceftazidima en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 y 2018.</p>	<p><b>VARIABLE 1:</b></p> <p>Resistencia bacteriana a los antibióticos de reserva.</p> <p><u>Dimensiones</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ceftazidima</li> <li>- Ciprofloxacino</li> <li>- Meropenem</li> <li>- Vancomicina</li> <li>- Imipenem</li> <li>- Ampicilina+Sulb abactam</li> </ul> <p><b>VARIABLE 2:</b></p> <p>Cultivos positivos.</p> <p><u>Dimensiones</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Urocultivo</li> <li>- Coprocultivo</li> <li>- Hemocultivo</li> <li>- Cultivo de secreción y líquidos</li> </ul>	<p><b>METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Según su intervención del investigador: Observacional</li> <li>- Según su planificación de la toma de datos: Retrospectivo</li> <li>- Según el número de ocasiones en que mide las variables de estudio: Transversal</li> <li>- Según el número de variables: Descriptivo</li> </ul> <p><b>DISEÑO DE INVESTIGACION</b></p> <p>El diseño de la investigación es Epidemiológico, descriptivo, transversal ya que se estudiarán eventos adversos a la salud.</p> <p><b>POBLACIÓN:</b></p> <p>Total 614 Cultivos registrados en el libro de anatomía patológica del servicio medicina interna del hospital Hipólito Unanue durante los años 2017 y 2018.</p> <p><b>MUESTRA:</b></p> <p>614 cultivos positivos registrados en el libro de anatomía patológica del servicio medicina interna del hospital Hipólito Unanue durante los años 2017 y 2018.</p>	<p><b>Técnicas de recogida de datos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Observación y análisis. La resistencia o sensibilidad bacteriana se recolectarán mediante la revisión directa del libro de anatomía patológica, para luego llenar las fichas de recolección de datos, ingresar los datos al sistema y procesar en un programa estadístico.</li> </ul> <p><b>Técnicas estadísticas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chi cuadrado de pearson.</li> <li>- chi cuadrado bondad de ajuste</li> <li>- Prueba de Kolmogorov-Smirnov</li> </ul> <p><b>Instrumentos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fichas de recolección de datos</li> <li>- Sistema Excel</li> <li>- Programa estadístico IBM SPSS v.21</li> </ul>
<p><b>ENUNCIADOS SECUNDARIO</b></p> <p>¿Cuáles son los antibióticos de reserva de uso frecuente que presentaron mayor resistencia bacteriana en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue de Tacna, entre los años 2017 y 2018?</p>	<p><b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b></p> <p>Identificar los antibióticos de reserva que presentaron mayor resistencia bacteriana en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 y 2018.</p>				
<p>¿Existe diferencia de sensibilidad bacteriana a los antibióticos de reserva de uso frecuente en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue Tacna, entre los años 2017 y 2018?</p>	<p>Comparar la sensibilidad bacteriana a los antibióticos de reserva en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 y 2018.</p>				
<p>¿Qué bacterias patógenas son de mayor frecuencia en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue de Tacna, entre los años 2017 y 2018?</p>	<p>Identificar las principales bacterias patógenas presentes en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 y 2018.</p>				
<p>¿Qué tipo de muestras tomadas para cultivos son de mayor frecuencia en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue de Tacna, entre los años 2017 y 2018?</p>	<p>Precisar la frecuencia de muestras tomadas para cultivos en el servicio de Medicina Interna del hospital Hipólito Unanue entre los años 2017 y 2018.</p>				

