

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Académico Profesional de Medicina Humana

**“ETIOLOGÍA Y PATRONES DE RESISTENCIA BACTERIANA DE LAS INFECCIONES
DEL TRACTO URINARIO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL
HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN
ENTRE ENERO DEL 2009 Y JUNIO DEL 2010”**

TESIS

Presentada por:

Bach. Hernán Mauricio Cañari Chumpitaz

Para optar el Título Profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

TACNA - PERÚ

2011

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN-TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Académico Profesional de Medicina Humana

**“ETIOLOGÍA Y PATRONES DE RESISTENCIA BACTERIANA DE LAS
INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL
GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN ENTRE
ENERO DEL 2009 Y JUNIO DEL 2010”**

TESIS

Presentada por:

BACH. HERNÁN MAURICIO CAÑARI CHUMPITAZ

Para optar el Título Profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Aprobada por Unanimidad , ante el siguiente Jurado:



Dr. Claudio Ramirez Atencio
Presidente



Dr. Jaime Miranda Benavente
Miembro



Mgr. Leonidas Chavera Rondón
Miembro



Mgr. Jorge López Claros
Asesor

DEDICATORIA

**Todo el esfuerzo y dedicación
para mis padres, quienes me
brindaron durante todos estos
años, todo el apoyo para el logro
de mis metas**

AGRADECIMIENTO

**A Dios ... porque a pesar de que
muchas veces puse mis intereses
por encima de ti, nunca me faltaste y
aunque no soy tu hijo más devoto,
en ti confío. Siempre me haz
ayudado a seguir adelante y por ti
aún no pierdo la esperanza.**

**A mis maestros, que con su experiencia
me enseñaron gran parte de lo que sé,
y que me dejaron siempre en claro que
nunca se deja de aprender.**

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	
DEL PROBLEMA	3
1.1. Planteamiento del problema	3
1.2. Formulación del problema	5
1.3. Descripción del problema	6
1.4. Justificación	6
1.5. Antecedentes	8
1.6. Objetivos del Estudio	23
CAPÍTULO II	
MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL	25
3.1. Conceptos generales y definiciones	25
3.2. Enfoques teórico-técnicos	30
CAPÍTULO III	
MATERIALES Y MÉTODOS	71

CAPÍTULO IV	
RESULTADOS	81
CAPÍTULO V	
DISCUSIÓN	175
CONCLUSIONES	183
RECOMENDACIONES	185
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	198
ANEXOS	199

RESUMEN

OBJETIVOS: Determinar la etiología de las infecciones del tracto urinario, describir los patrones de sensibilidad y hallar la presencia de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en bacterias aisladas de Urocultivos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron las cepas obtenidas de Urocultivos con más de 10^5 Unidades Formadoras de Colonias (UFC)/mL, desde Enero del 2009 a Junio del 2010. Se obtuvo el porcentaje de cepas sensibles para diferentes antibióticos, separándolas en 4 Servicios de Origen (Medicina Interna, Cirugía, Unidad de Cuidados Intensivos y Emergencia).

RESULTADOS: Se detectaron 2506 Urocultivos positivos ($>10^5$ UFC/mL) en los 4 Servicios analizados, se observó que los principales gérmenes causantes de Infección del Tracto Urinario fueron: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococos* y *Pseudomona aeruginosa*. Siendo *Escherichia coli* el patógeno más frecuente, se analizó su patrón de sensibilidad y se observó que más del 60% de sus cepas fueron sensibles a Imipenem, Amikacina, Piperacilina-Tazobactam y Nitrofurantoína, mientras que Ciprofloxacino, Levofloxacino, Cotrimoxazol, Norfloxacino y Ampicilina, no superaron el 30% de cepas sensibles. Se observó además que las cepas de

Escherichia coli aisladas de la Unidad de Cuidados Intensivos, presentaron el mayor porcentaje de aislamientos productores de BLEE (73%); mientras que las cepas aisladas del Servicio de Emergencia presentaron el menor porcentaje de aislamientos productores de BLEE (42%).

CONCLUSIONES: El germen que se aisló con mayor frecuencia en los Urocultivos fue *Escherichia coli*, Las cepas de *Escherichia coli* son bastante sensibles a Imipenem, Amikacina, Piperacilina-Tazobactam y Nitrofurantoína y resistentes a Ciprofloxacino, Levofloxacino, Cotrimoxazol, Norfloxacino y Ampicilina. Las principales bacterias productoras de BLEE fueron *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

Palabras clave: Infección del tracto urinario, Urocultivo, Resistencia Bacteriana, β -lactamasa de espectro extendido.

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo de investigación incluye datos generados en el laboratorio de Microbiología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, desde Enero del 2009 a Junio del 2010, es decir son los datos de año y medio.

Las infecciones del tracto urinario son una de las patologías más frecuentes y causa de incremento de la morbilidad tanto en el Hospital como en la comunidad. Conocer los principales gérmenes aislados, así como los patrones de sensibilidad, permite determinar la variación que existe entre las diferentes especies bacterianas y orientar el inicio empírico de antibióticos con mayores elementos de acierto. (1)

Los patógenos urinarios más comunes han desarrollado y expresado mecanismos de resistencia adquiridos o intrínsecos, por ejemplo, las enterobacterias con producción de β -lactamasas de espectro extendido

1. Turnidge J, Bell J, Biedenbach DJ, Jones RN. Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia-Western pacific region: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998-1999. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:10-17.

(BLEE), *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* multirresistentes, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus spp.* resistentes a vancomicina. (1,2)

La frecuencia de aislamiento de patógenos y la resistencia bacteriana varían en grado amplio según sean las diferentes regiones geográficas, incluso entre hospitales del mismo país y ciudad.(1) La Organización Mundial de la Salud ha considerado la emergencia y diseminación de la resistencia antimicrobiana como un problema prioritario y por ello desde septiembre de 2001 se instituyó una medida global para la contención de la resistencia antimicrobiana (*Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*), que incluye como medida fundamental la vigilancia de la sensibilidad antimicrobiana. (3) Por eso es importante publicar y dar a conocer los patrones y tendencias de sensibilidad en los diferentes hospitales del país y el mundo para aplicar o intensificar medidas estrictas de vigilancia y control del uso de los antibióticos. (4,5)

CAPÍTULO I

DEL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema

La infección del tracto urinario es una de las infecciones más comunes que afectan al ser humano a lo largo de su vida y son de las más frecuentes tanto en el ámbito comunitario como en el nosocomial después de los procesos respiratorios ⁽⁶⁾. El término de infección del tracto urinario (ITU) se aplica a una diversidad de trastornos clínicos que van desde bacteriuria asintomática hasta abscesos perinefríticos y urosepsis ⁽⁶⁾.

Aunque hay muchos microorganismos que pueden infectar las vías urinarias, los más comunes son los bacilos Gram negativos y entre ellos el de mayor prevalencia encontrado en los cultivos de orina es *Escherichia coli*, afectando en mayor proporción a mujeres en edad fértil ⁽⁶⁾.

El surgimiento de resistencia bacteriana a los antibióticos en las ITUs, tanto nosocomial como de la comunidad ^(6,7), constituye una circunstancia grave, que amenaza con interrumpir la era de los

6. Grabe M. (Chairman), Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Çek M., Lobel B., Naber K.G., Palou J., Tenke P., Wagenlehner F. Guidelines of urological Infections 2009. European Association of Urology 2009.

antibióticos más frecuentemente utilizados en este tipo de enfermedad como son: Ampicilina, Trimetoprim/Sulfametoxazol, Quinolonas y β -lactámicos (6,7). Se ha considerado que para prescribir un tratamiento empírico para ITU es necesario que las tasas de resistencia sean inferiores al 20%, resistencias mayores pueden llegar a causar una amplia morbilidad y un mayor costo por mayor estancia hospitalaria y complicaciones (6). La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que la prescripción no adecuada y abusiva de los antibióticos, la prolongación de los planes más allá de lo necesario, la irregularidad en la toma de las drogas y a la automedicación son unas de las principales causas del incremento de la resistencia bacteriana. En el caso de los uropatógenos más comunes, la resistencia se atribuye también, al uso de tratamientos empíricos indiscriminados que genera portadores de cepas con resistencia múltiple a medicamentos de uso convencional.

Por ser este un problema frecuente y de considerables consecuencias, es de mucha importancia conocer la etiología y el patrón de resistencia antimicrobiana en una población determinada, ya que esto contribuye a establecer tratamientos farmacológicos eficaces

basados en evidencias microbiológicas, logrando así un adecuado manejo individualizado de los pacientes y un uso racional de los medicamentos disponibles.

1.2. Formulación del problema

- ¿Cuál es la etiología más frecuente de las infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre Enero del 2009 y Junio del 2010?
- ¿Cuáles son los patrones de resistencia más frecuentes de los microorganismos causantes de Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre Enero del 2009 y Junio del 2010?
- ¿Cuáles son las bacterias que producen con mayor frecuencia Betalactamasas de Espectro Extendido en las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en

el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre Enero del 2009 y Junio del 2010?

1.3. Descripción del problema

- ÁREA GENERAL : Ciencias de la Salud
- ÁREA ESPECÍFICA : Medicina Humana
- ESPECIALIDAD : Medicina Interna - Infectología
- LÍNEA O TÓPICO : Resistencia bacteriana

1.4. Justificación

La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente caracterizado por una refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico generado principalmente por el uso indiscriminado e irracional de éstos y no sólo por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico. (8,9)

La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente con implicaciones sociales y económicas enormes dadas por el incremento de morbilidad y mortalidad, aumento de los costos de los tratamientos y de las largas estancias hospitalarias generadas. Varios son los factores que han contribuido a su aparición:

8. Oteos J. y Alos J. ¿Qué hay de nuevo en la resistencia bacteriana a los antimicrobianos? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(1):28-33. Doyma.

9. Conly Jhon. Antimicrobial resistance in Canada. *CMAJ* 2002; 167(8):885-91. *Lippincott Williams & Wilkins*.

- La **presión selectiva** ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico en humanos o animales.
- La utilización generalizada de antimicrobianos en los pacientes con **inmunocompromiso** y en la **unidad de cuidados intensivos**.
- El uso de **dosis** o **duración inadecuada** de la terapia antimicrobiana.
- El **desconocimiento de los perfiles de sensibilidad** de los diferentes gérmenes teniendo en cuenta la flora local de cada institución o comunidad.

La finalidad de este proyecto es conocer los agentes etiológicos principales de las infecciones urinarias y sus respectivos patrones de resistencias, para que de esta manera se ayude a formar un perfil de sensibilidad antimicrobiana y hacer un uso racional de antibióticos, dirigidos esta vez por el perfil de sensibilidad encontrados.

1.5. Antecedentes

Son varios los antecedentes publicados al respecto, entre ellos tenemos:

1.5.1. “Etiología y resistencia bacteriana de las infecciones urinarias en pacientes hospitalizados en el Centro Médico Naval entre enero y diciembre del 2003” ⁽¹⁰⁾

El objetivo de este estudio fue determinar la etiología y la frecuencia de la resistencia de los patógenos causantes de infección urinaria en pacientes hospitalizados en el Centro Médico Naval entre enero y diciembre del 2003.

El estudio fue de tipo observacional descriptivo y retrospectivo, realizado en los servicios de Medicina, Psiquiatría, Cirugía, Ginecología, Unidad de Cuidados Intensivos médicos y quirúrgicos. La información sobre los urocultivos y antibiogramas fue obtenida de la base de datos del Laboratorio de Microbiología del Centro Médico Naval y la de cada paciente fue obtenida de sus respectivas historias clínicas.

10. Carranza R. Marco, Rodríguez H Diana., Díaz F. Jesús. *Etiología y resistencia bacteriana de las infecciones urinarias en pacientes hospitalizados en el Centro Médico Naval entre enero y diciembre del 2003*. Rev. Soc. Per. Med. Inter. 16(3) 2003; 5-13.

Se revisaron 100 historias clínicas de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

La infección urinaria extrahospitalaria estuvo presente en 49 pacientes, el uropatógeno más frecuente fue *E. coli* (67,3%), seguido de *Pseudomonas spp.* (12,2%), *Klebsiella spp.* (6,1%), *Citrobacter spp.* (4,1%) y *M. morgani* (4,1%). En los pacientes con infección urinaria extrahospitalaria por *E. coli*, los antibióticos con menor número de cepas resistentes fueron imipenem (10,8%) y amikacina (14,2%).

La infección urinaria intrahospitalaria estuvo presente en 51 pacientes, se aisló *E. coli* en el 49% de los casos, seguido de *Pseudomonas spp.* (13,7%), *Klebsiella spp.* (11,7%), *Citrobacter spp.* (7,8%) y *M. morgani* (3,9%). En los pacientes con infección urinaria intrahospitalaria por *E. coli*, los antibióticos con menor número de cepas resistentes fueron imipenem (0%), amikacina (4,8%) y gentamicina (15%). De los pacientes con infección urinaria intrahospitalaria el 51% tuvieron el antecedente de haber usado catéter vesical y el

31,4% tuvieron el antecedente de haber sido admitidos en Unidad de Cuidados Intensivos.

Las conclusiones del trabajo de investigación fueron que el uropatógeno predominante en la población estudiada fue *E. coli* tanto en las infecciones urinarias extrahospitalarias como en las intrahospitalarias. En los pacientes con infección urinaria extrahospitalaria por *E. coli*, los antibióticos con menor número de cepas resistentes fueron imipenem y amikacina. En los pacientes con infección urinaria intrahospitalaria por *E. coli*, los antibióticos con menor número de cepas resistentes fueron imipenem, amikacina y gentamicina. En los pacientes con infección urinaria intrahospitalaria se observó mayor frecuencia de uso de catéteres vesicales y antecedente de haber sido admitidos a Unidad de Cuidados Intensivos.

1.5.2. “Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima, Perú, 2004-2006” ⁽¹¹⁾

En este estudio se describe y analiza el comportamiento de los microorganismos más frecuentes en el Servicio de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, y su sensibilidad/resistencia a los antibióticos.

Se realizó un estudio descriptivo microbiológico en el Servicio de Cuidados Intensivos del Servicio de Medicina 3 del Hospital Guillermo Almenara I., la cual cuenta con 7 camas operativas durante un periodo de tres años (2004-2006) basado en la revisión de los resultados de laboratorio obtenidos de pacientes hospitalizados en la UCI. Se analizó todo tipo de muestra enviada al laboratorio cuyo cultivo fue positivo. Se clasificó como tal, el informado con crecimiento de algún germen, salvo en cultivos de orina o punta de catéteres.

11. Paz Rojas Enrique, Ponce de León Pandolfi Darío, Ramírez Ponce Rafael. *Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima, Perú, 2004-2006. Acta Med Per 25(3) 200; 140-7.*

En el primer caso se consideró positivo el crecimiento de 10^5 o más gérmenes (unidades formadoras de colonias).

La identificación de especies y la técnica de susceptibilidad empleada se realizaron mediante el sistema automatizado Micro Scan Walk Away 96 y Paneles MIC Combo NUC 35, NC32, PC1A.

Los sitios de infección se definieron como el lugar de donde se aislaron los gérmenes patógenos tales como: vías respiratorias (aspirados endotraqueales, lavado bronquioalveolar, lavado bronquial y tubo endotraqueal), catéteres endovenosos, orina, sangre, fluidos (líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal, líquido biliar, líquido ascítico) y heridas, tejidos y abscesos.

Del 2004 al 2006 de los urocultivos predominó la *E. coli* (33,9%), *P. aeruginosa* (17,5%), *K. pneumoniae* (13,4%), *E. faecium* (7,3%), *E. faecalis* (6,1%) y otros (16,6%). En el caso de los hemocultivos el resultado observado fue *S. aureus* (29,4%), *S. epidermidis* (25,2%), *Acinetobacter* (9,5%) *K.*

pneumoniae (6,9%), *P. aeruginosa* (6,6%), *E. faecalis* (2,1%)
E. faecium (1,6%) y otros (18,7%).

1.5.3. Reporte de principales agentes patógenos aislados de urocultivos en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen-Lima en pacientes hospitalizados en el año 2008. ⁽¹²⁾

En el año 2010 el servicio de Microbiología publica la incidencia bacteriana en Urocultivos de pacientes hospitalizados en el 2008. Se utilizó la misma metodología que el estudio anterior presentado en el antecedente 1.5.2. Los resultados fueron: De un total de 1922 urocultivos, el germen más frecuente fue *E. coli* 50% (958); *K. pneumoniae* 11% (209); *E. faecium* 7% (143); *E. faecalis* 7% (128); *P. aeruginosa* 6% (109); *P. mirabilis* 3% (59); *E. cloacae* 2% (33); *C. freundii* 2% (29); *K. oxytoca* 1% (24); *S. aureus* 1% (22); *A. baumannii* 1% (11); Otros 10% (200). ⁽³⁾

12. *Guía de toma de muestras en microbiología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyén. Edición 2010.*

1.5.4. Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar?" ⁽¹³⁾

El objetivo de este trabajo fue determinar la resistencia del uropatógeno comunitario más frecuente, *Escherichia coli*, a diversos antimicrobianos y deducir opciones de manejo empírico. Del 14 de julio de 2005 al 13 julio de 2006 se estudiaron cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos de pacientes que asistieron a la consulta externa de la Clínica Nova y del Hospital San José, en Monterrey, Nuevo León, México. Se identificó la bacteria y se determinó susceptibilidad a antibióticos mediante método automatizado. Se compararon los resultados entre las dos instituciones y la frecuencia de resistencia a antimicrobianos entre mujeres de entre 15 a 50 años de edad y > 50.

Se analizaron 652 urocultivos: 303 (46.5%) de Clínica Nova y 349 (53.5%) del Hospital San José. Las cepas aisladas fueron resistentes a ampicilina, en 67.2%; a trimetoprim-

13. Guajardo Lara Claudia, Pedro González Martínez, Ayala Gaytán Juan. Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar? *Salud Pública de México* / vol. 51, no. 2, marzo-abril de 2009.

sulfametoxazol, en 59.2%; a cefazolina, en 35.6%, y a ciprofloxacino, en 24.7%.

Este trabajo concluye en que la resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol y ciprofloxacino, considerados de elección en el manejo empírico de las infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad, es alta; y que las opciones de manejo son pocas.

1.5.5. *Antimicrobial resistance among producers and non-producers of extended spectrum beta-lactamases in urinary isolates at a tertiary Hospital in Tanzania.* ⁽¹⁴⁾

Los datos publicados sobre la existencia y magnitud de producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en patógenos urinarios en la localidad de Tanzania son limitados. La finalidad de este estudio fue determinar la prevalencia de resistencia antimicrobiana y producción de BLEE en *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* que fueron aisladas de urocultivos. Este fue un estudio transversal, conducido por el Hospital Nacional de Muhimbili en Dar es Salaam, Tanzania.

14. Moyo et al. *Antimicrobial resistance among producers and non-producers of extended spectrum beta-lactamases in urinary isolates at a tertiary Hospital in Tanzania. BMC Research Notes* 2010, 3:348.

Resultados: Se incluyeron en este estudio un total de 270 aislamientos de *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* de urocultivos correspondientes a niños y adultos, desde Enero a Marzo del 2010.

Los aislamientos de *E. coli* y *Klebsiella spp.* fueron testeados mediante pruebas de susceptibilidad antimicrobiana por el método de difusión de disco del "Clinical and Laboratory Standard Institute" (CLSI). Estos aislamientos fueron además analizados mediante la búsqueda de fenotipos de BLEE, usando discos de cefotaxima y ceftazidima. Los aislamientos con sensibilidad reducida fueron confirmados con el uso de tiras BLEE E-test.

De 270 aislamientos, 138 (51.1%) fueron *E. coli* y 132 (48.9%) *Klebsiella spp.* Las BLEEs fueron detectadas en 122 (45.2%) de todos los aislamientos. Las cepas de *E. coli* productores de BLEE fueron significativamente más resistentes a cotrimoxazol (90.7%), ciprofloxacino (46.3%) y ácido nalidixico (61.6%), comparado con las cepas no productoras de BLEE ($p < 0.05$).

Similarmente, las cepas de *Klebsiella spp.* productoras de BLEE fueron más resistentes a cotrimoxazol (92.6%), ciprofloxacino (25.0%), ácido nalidixico (66.2%) y gentamicina (38.2%), comparado con las muestras no productoras de BLEE ($p < 0.05$). La resistencia a múltiples drogas fue encontrada significativamente ($p < 0.05$) más en aislamientos productores de BLEE (90.5%) que en los no productores de BLEE (68.9%). El hallazgo de cepas productoras de BLEE fue significativamente mayor en los aislamientos de pacientes hospitalizados que los ambulatorios [95 (50.5%) vs. 27(32.9%)] ($p = 0.008$). El hallazgo de cepas productoras BLEE fue significativamente mayor en los aislamientos de niños que en los de adultos [84 (54.9%) vs. 38(32.5%)] ($p < 0.001$).

Conclusiones: Una alta prevalencia de cepas de *E. coli* y *Klebsiella spp.* productoras de BLEE fue encontrada en pacientes hospitalizados y en niños. La mayoría de aislamientos productores de BLEE fueron multidrogo-

resistentes, siendo de esta manera, limitadas las opciones terapéuticas.

Se recomendó continuar con la vigilancia antibiótica, así como realizar estudios multicéntricos dirigidos al problema emergente de infecciones asociadas a bacterias productoras de betalactamasas, con el fin de preservar la utilidad de la mayoría de antimicrobianos. Además, refieren que sería conveniente conducir estudios moleculares que ayudaran a evaluar varios tipos de bacterias productoras de BLEE.

1.5.6. ***“Infecciones de las vías urinarias en el Hospital Universidad del Norte”***. ⁽¹⁵⁾

Su objetivo fue determinar el comportamiento epidemiológico de las infecciones del tracto urinario y cambios en la sensibilidad y resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en el Hospital Universidad del Norte, Soledad (Atlántico, Colombia), desde enero de 2005 a diciembre de 2006.

Fue un estudio descriptivo de tipo retrospectivo, con muestra de 537 urocultivos de pacientes que consultan al Hospital

15. Alvarez Barranco Luis. Infecciones de vías urinarias en el Hospital del Norte. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2007; 23 (1): 9-18

Universidad del Norte. Se evaluaron a través del recuento de unidades formadoras de colonias (UFC) y se analizaron los reportes de antibiogramas anotando la resistencia, sensibilidad antibiótica y evaluando el comportamiento epidemiológico de los principales antibióticos utilizados en la práctica clínica en la institución.

La distribución porcentual de infección del tracto urinario (ITU) para el 2005 en mujeres: 72.9%, en hombres: 27.1%; para 2006, en mujeres 73.8% y en hombres 26.2%. Los microorganismos más frecuentemente aislados en el 2005 fueron: *Escherichia coli* (66.24%) y *Klebsiella* (10.63%), y para el 2006: *Escherichia coli* (85 %) y *Proteus* (5.29%).

Las mayores tasas de resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en el 2005 fue: ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol y ciprofloxacina. En el 2006, el comportamiento fue similar, y hubo además disminución en la resistencia a fluoroquinolonas. Las mayores tasas de sensibilidad en el 2005 incluyen nitrofurantoína, ampicilina/sulbactam y

aminoglucósidos en relación con el 2006, en el cual hubo disminución en la sensibilidad a los dos primeros.

1.5.7. *Ocurrence of ESBL & Amp-C β -lactamases & susceptibility to newer antimicrobial agents in complicated UTI.* ⁽¹⁶⁾

Se realizó un estudio prospectivo para conocer la incidencia cepas productoras de BLEE y AmpC β -lactamasas, así mismo para conocer su susceptibilidad a nuevos antimicrobianos y guiar la terapia empírica en las infecciones de vías urinarias complicadas.

Dicho estudio se llevó a cabo en un periodo de 5 meses (desde Enero a Mayo del 2003), los microorganismos aislados de urocultivos fueron identificados por diversos test bioquímicos y su susceptibilidad antibiótica fue determinada por el método de difusión de disco. Los bacilos gramnegativos que fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación, ciprofloxacino y gentamicina/amikacina fueron definidos como uropatógenos altamente drogo-resistentes (UADR). Los UADR

16. Taneja Neelam, Rao Pooja, Arora Jitender & Dogra Ashok. *Ocurrence of ESBL & Amp-C β -lactamases & susceptibility to newer antimicrobial agents in complicated UTI.* Indian J Med Res 127, January 2008, pp 85-88.

fueron testeados para encontrar fenotipos de BLEE y AmpC β -lactamasas.

Los uropatógenos fueron aislados en número significativo 1979 (21.8%) de un total de 9072 muestras, de las cuales 438(22.1%) fueron UADR. Doscientos cinco aislamientos de UADR fueron testeados en búsqueda de producción de BLEE y en 36.5% se encontró que fueron productores de BLEE. La mayor positividad fue encontrada en *Klebsiella spp.* (51.2%), seguida por *Escherichia coli* (40.2%), *Enterobacter aerogenes* (33.4%) y *Pseudomonas aeruginosa* (27.9%). Tanto productores como no productores de BLEE mostraron un alto grado de resistencia a piperacilina (93.1 y 90.9%), amoxicilina-ácido clavulánico (93.4 y 90.9%), aztreonam (79.4 y 78%), cefepime (76.7 y 78%) y ampicilina-sulbactam (76.7 y 70.4%). Los antibióticos más efectivos para cepas productoras de BLEE fueron: Imipenem (8.2% resistencia), Piperacilina-Tazobactam (9.5%) y ceftazidima-ácido clavulánico (23.2%). En las cepas no productoras de BLEE, piperacilina-tazobactam (31.06%), ceftazidima-ácido clavulánico (49.2%) e

imipenem (11%), fueron menos efectivas cuando se compararon con cepas productoras de BLEE. Cincuenta y tres aislamientos positivos a piperacilina y piperacilina-tazobactam, y 20 aislamientos negativos, fueron testeados para encontrar la producción de AmpC β -lactamasa y se encontró que los 53 aislamientos positivos, también fueron positivos a la producción de AmpC β -lactamasa.

De todos los aislamientos, 22.1% fueron UADR y las cepas productoras de BLEE fueron sólo 36.5% de los UADR en este estudio. Por lo tanto, se asumió que las AmpC β -lactamasas son más importantes en su medio. Basados en sus hallazgos, indican que usando un test que presenta discos conteniendo piperacilina y piperacilina-tazobactam (PtPc) a una distancia 20 mm, actuaría como un procedimiento de screening para el hallazgo de producción AmpC β -lactamasa, ya que las cepas productoras de dicha β -lactamasa son más susceptibles a tazobactam que a ácido clavulánico.

1.6. Objetivos del estudio

1.6.1. Objetivo general

- Determinar la etiología, los patrones de resistencia bacteriana y especies productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido en las infecciones del tracto urinario de pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre Enero del 2009 y Junio del 2010

1.6.2. Objetivos específicos

- Determinar los principales agentes causantes de las infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre Enero del 2009 y Junio del 2010.
- Establecer los patrones de resistencia de los principales agentes causantes de las infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre Enero del 2009 y Junio del 2010.
- Determinar las principales bacterias productoras de Betalactamasas de espectro extendido causante de las infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados

en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen entre
Enero del 2009 y Junio del 2010.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

a. Conceptos generales y definiciones

- **Infección del tracto urinario no complicada:**

En adultos incluye los episodios de cistitis aguda y pielonefritis aguda en individuos sanos. Estas ITU son en su mayoría observadas en mujeres que no presentan factores de riesgo conocidos que incrementan el riesgo de complicaciones o de falla al tratamiento. (6)

- **Cistitis:** Es la infección urinaria que afecta a la vejiga, producida generalmente por bacterias. La mucosa vesical (capa interna de la vejiga), se inflama, lo que origina un cuadro miccional de tipo irritativo (micción dolorosa, escozor miccional y genital, sensación de ir frecuentemente a miccionar, etc). (6)

Es la infección urinaria más frecuente, y representa el 70% de las consultas Urológicas femeninas. El 30% de las

6. Grabe M. (Chairman), Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Çek M., Lobel B., Naber K.G., Palou J., Tenke P., Wagenlehner F. Guidelines of urological Infections 2009. European Association of Urology 2009.

mujeres van a sufrir un episodio de cistitis entre los 20 y 40 años de edad. (6)

- **Pielonefritis Aguda:** Esta entidad es sospechada cuando se asocia dolor en el ángulo costofrénico, náuseas, vómitos y fiebre ($T^{\circ} > 38^{\circ}C$). Esto puede ocurrir en ausencia de síntomas de cistitis (disuria y polaquiuria). A pesar del examen físico, el análisis de orina debería de incluir recuento de leucocitos, hematíes y nitritos. El recuento de unidades formadoras de colonias que es considerado de relevancia clínica es de $> 10^4$ UFC/mL. (6)

- **Infección del tracto urinario complicada:**

Es la infección urinaria asociada a una condición como anomalías estructurales o funcionales del tracto genitourinario, o a la presencia de una enfermedad subyacente que incrementa el riesgo de adquirir una infección o que la terapia falle. Dos criterios son mandatorios para definir una infección de la vía urinaria complicada: un urocultivo positivo y uno o más de los factores de la siguiente lista. (6)

6. Grabe M. (Chairman), Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Çek M., Lobel B., Naber K.G., Palou J., Tenke P., Wagenlehner F. Guidelines of urological Infections 2009. European Association of Urology 2009.

- **Factores que sugieren una infección urinaria complicada:**⁽⁶⁾

- ✓ Sexo masculino
- ✓ Edad avanzada
- ✓ Infección nosocomial
- ✓ Embarazo
- ✓ Uso de catéteres vesicales
- ✓ Intervención quirúrgica sobre el tracto urinario reciente
- ✓ Anormalidad anatómica o funcional del tracto urinario
- ✓ Uso antimicrobiano reciente
- ✓ Síntomas de más de 7 días de duración al momento de la presentación
- ✓ Diabetes mellitus
- ✓ Inmunodepresión

- **Infección urinaria nosocomial:** Es la infección urinaria que se produce 48 horas después del ingreso hospitalario. ⁽⁶⁾

- **Bacteriuria asintomática:** Se denomina bacteriuria sintomática (B.A.), la presencia de bacterias en orina

6. Grabe M. (Chairman), Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Çek M., Lobel B., Naber K.G., Palou J., Tenke P., Wagenlehner F. Guidelines of urological Infections 2009. European Association of Urology 2009.

cultivada (más de 100.000 colonias por ml) sin que existan síntomas clínicos de infección del tracto urinario. (6)

- **Concentración inhibitoria mínima (CIM):** Se define como la mínima concentración de antimicrobiano (en µg/mL) que inhibe el crecimiento visible de un microorganismo después de 24 horas de incubación a 37°C. La CIM se ha establecido como “*gold Standard*” frente a otros métodos que evalúan susceptibilidad antimicrobiana; además de confirmar resistencias inusuales, da respuestas definitivas cuando el resultado obtenido por otros métodos es indeterminado. (9)
- **Concentración bactericida mínima:** Se define como la mínima concentración de antimicrobiano que elimina a más del 99,9% de los microorganismos viables después de un tiempo determinado de incubación (generalmente 24 horas). En ocasiones se hace necesario determinar la actividad bactericida de un agente antimicrobiano, como es el caso de endocarditis, osteomielitis, meningitis o infecciones en pacientes inmunosuprimidos, existe la necesidad de establecer métodos de laboratorio que definan la actividad

9. Conly Jhon. Antimicrobial resistance in Canada. *CMAJ* 2002; 167(8):885-91. Lippincott Williams & Wilkins

de estos agente ⁽⁷⁾. En general la CBM de un antibacteriano bactericida es entre 1 y 4 veces superior a la CIM. ⁽⁹⁾

- **Sensibilidad bacteriana:** Se considera que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando la concentración de éste en el lugar de la infección es al menos 4 veces superior al de la CIM. ^(9,17,18)
- **Resistencia bacteriana:** Una concentración por debajo de la CIM califica a una bacteria como resistente. El nivel de CIM es dado por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) o EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). ^(9,17,18)
- ***Pseudomonas aeruginosa* – Multirresistente (MDR):** resistencia a tres o más de los siguientes antibióticos: ceftazidima, imipenem, tobramicina, ciprofloxacino o piperazilina-tazobactam.^(17,18)
- ***Pseudomonas aeruginosa* – Panresistente (PDR):** resistencia a los cinco antibióticos siguientes: ceftazidima, imipenem, tobramicina, ciprofloxacino y piperazilina-tazobactam.^(17,18)

- ***Acinetobacter baumannii* – Multirresistente (MDR):**
resistencia a tres o más de los siguientes antibióticos: ceftazidima, imipenem, tobramicina, ciprofloxacino o ampicilina-sulbactam.^(17,18)
- ***Acinetobacter baumannii* – Panresistente (PDR):**
resistencia a los cinco antibióticos siguientes: ceftazidima, imipenem, tobramicina, ciprofloxacino y ampicilina-sulbactam.^(17,18)

b. Enfoques teóricos-técnicos

- **Resistencia bacteriana: denominaciones**

La resistencia bacteriana es una medida de la capacidad disminuida de un agente antimicrobiano para eliminar o inhibir el crecimiento del microorganismo.

Para pruebas con grandes números de aislamientos, los puntos de corte que definen el umbral de susceptibilidad para cada combinación microorganismo-fármaco, son establecidos por grupos como: US Clinical and Laboratory Standards Institutes (CLSI) y European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). ^(17,18)

18. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Strachounski L, Baquero F; ESCMID Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance. 30 European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. Clin Microbiol Infect. 2004 Apr;10(4):349-83. Erratum in: Clin Microbiol Infect 2004 May;10(5): following 497.

El fenómeno de resistencia tiene un sustrato genético intrínseco o adquirido que se expresa fenotípicamente por mecanismos bioquímicos. De esta manera puede observarse la resistencia desde el ambiente biológico y otro el bioquímico. (7,9)

Se conoce como **resistencia natural** a los mecanismos permanentes determinados genéticamente, no correlacionables con el incremento de dosis del antibiótico. Un ejemplo de esto es la resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa* a las bencilpenicilinas y al trimetoprim-sulfametoxazol; bacilos gram-negativos aeróbicos a clindamicina. (9)

La **resistencia adquirida** aparece por cambios puntuales en el DNA (mutación) o por la adquisición de éste (plásmidos, transposones, integrones). En el primero se dan casos tales como la transformación de una β -lactamasa en una β -lactamasa de espectro extendido (ESBLs) o como en el caso de mutaciones de los genes que codifican las

7. Lopez J. y Ponce L. Resistencia bacteriana. Rev Cubana Med Milit 2003;32(1):44-8

porinas con el consecuente bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo. (9)

Existen otras denominaciones de resistencia como son:

- **Resistencia relativa o intermedia:** ocurre un incremento gradual de la MIC (concentración inhibitoria mínima) a través del tiempo. Para obtener un efecto terapéutico es necesario alcanzar niveles séricos y tisulares adecuados. La susceptibilidad o resistencia del germen es en este caso dependiente de concentración.
- **Resistencia absoluta:** sucede un incremento súbito en la MIC de un cultivo durante o después de la terapia. Es inefectivo el incremento de la dosis clínica usual. Ejemplo de ello es la *Pseudomonas spp.* resistente a gentamicina y el *Streptococcus pneumoniae* altamente resistente a penicilina y uso de levofloxacina.
- **Seudoresistencia:** ocurre una resistencia *in vitro* pero una gran efectividad *in vivo*.
- Se denomina **tolerancia antibiótica** al fenómeno en el cual la diferencia entre la MBC (concentración

9. Conly Jhon. Antimicrobial resistance in Canada. *CMAJ* 2002; 167(8):885-91. Lippincott Williams & Wilkins.

bactericida mínima) y la MIC es muy grande lo cual ocurre con relaciones MBC/MIC mayores de 8, lo que permite la persistencia del microorganismo. (19)

- **Elementos móviles de resistencia adquirida**

El fenómeno biológico de la resistencia depende de la aparición y conservación de los genes de resistencia, como elementos génicos cromosómicos y extracromosómicos. En pocas palabras es la modificación en el genoma lo que determina la aparición de dichos genes; estos cambios se clasifican en ***microevolutivos*** y ***macroevolutivos***. Los primeros son el resultado de mutaciones únicas que comprometen nucleótidos apareados, mientras los macroevolutivos afectan segmentos de ADN. (7,9)

Los *plásmidos* y *transposones* son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse independiente de la maquinaria genética

que dispone la célula, lo que les da el apelativo de conjugativos y no conjugativos según esta capacidad. Por otro lado los transposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser trasladados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, gracias a un sistema de recombinación propio; esto sumado a la capacidad de los plásmidos de trasladarse de una célula a otra, durante la conjugación, permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas lo que facilita la expansión epidémica de la resistencia. (9)

Algunos plásmidos y transposones poseen elementos génicos denominados integrones que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una resistencia a varios antibióticos (resistencia múltiple). (9)

- **Resistencia bacteriana: Mecanismos de resistencia**

Desde el punto de vista molecular y bioquímico existen básicamente tres mecanismos por medio de los

9. Conly Jhon. Antimicrobial resistance in Canada. *CMAJ* 2002; 167(8):885-91. Lippincott Williams & Wilkins.

cuales una bacteria puede hacerse resistente al efecto del antibiótico:

- ***Inactivación del antibiótico.***
- ***Alteración del sitio blanco del antibiótico.***
- ***Barreras de permeabilidad.***

Cabe resaltar que los tres mecanismos pueden ocurrir simultáneamente.

1. Destrucción e inactivación del antibiótico

Se realiza mediante la producción de enzimas que hidrolizan el antibiótico. Son ejemplos de esta la producción de β -lactamasas, ESBLs, eritromicina esterasa y enzimas modificadoras de aminoglucósidos, cloramfenicol, lincosamidas y estreptograminas. (9)

Sabemos que los antibióticos, β -lactámicos como penicilina, oxacilina, cefalosporinas, actúan inhibiendo la enzima D-alanil D-alanin carboxipeptidasa (PBPs) encargada de la síntesis

9. Conly Jhon. Antimicrobial resistance in Canada. *CMAJ* 2002; 167(8):885-91. Lippincott Williams & Wilkins.

de la pared. La β -lactamasa hidroliza el enlace amida del anillo penicilánico o cefalosporínico resultando un derivado ácido inactivo. Se trata de un sistema enzimático amplio, común y eficiente de resistencia frecuentemente producidas por bacterias Gram negativas, para las cuales se han elaborado múltiples clasificaciones, siendo la más aceptada la de Bush. Pueden clasificarse de acuerdo con su forma de producción en cuatro grupos:

Por localización genética (cromosomas o plásmidos).

- Por exposición genética (constitutiva o inducida).
- Por producción primaria (dependiente de microorganismo).
- Por sustrato mayor (depende de la clase de antibiótico).

2. Barreras de permeabilidad

Incluye tres componentes básicos:

- La estructura de la membrana externa de la bacteria. (9)
- Las porinas. Canales inespecíficos que excluyen el antibiótico por tamaño molecular. (9)
- Características fisicoquímicas del antimicrobiano. En el caso de los medicamentos hidrofílicos (imipenem) requieren presencia de porinas para su transporte al interior de la célula. (7)

Existen fundamentalmente dos mecanismos de resistencia:

1. Entrada disminuida:

1.1. *Permeabilidad de la membrana externa:* claramente definida en los microorganismos Gram negativos que poseen

una membrana lipídica externa que constituye una barrera intrínseca para la penetración de antibiótico.

1.2. *Permeabilidad de la membrana interna*: otra forma de resistencia de la bacteria consiste en una modificación energética que compromete el transportador aniónico que lleva el antibiótico hacia el interior de la célula. La presencia de capa lipídica en la membrana actúa como un mecanismo de resistencia para medicamentos hidrofóbicos.

1.3. *Porinas*: son canales de difusión presentes en la membrana externa de la bacteria. De la modificación por mutación de estas proteínas se genera una disminución del paso del antibiótico. Éste es el mecanismo empleado por *Salmonella typhimurium* (OmpC) contra cefalosporinas de primera generación,

Serratia marcescens, *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* contra aminoglucósidos y carbapenem.

2. Eflujo activo:

Es debido a la presencia de proteínas de membrana especializadas. Se altera la producción de energía y se disminuye no solamente la entrada del antibiótico sino que a su vez las bacterias reducen la concentración del antibiótico y se promueve la extracción activa del mismo. Confiere resistencia a tetraciclinas, fluoroquinolonas, cloramfenicol y β -lactámicos, antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario.

3. Alteración del sitio blanco

En este mecanismo de resistencia bacteriana se modifican algunos sitios específicos de la anatomía celular, como pared celular, subunidad 50s, 30s ribosomales, etc.

De esta manera la modificación de enzimas catalizadoras en la producción de proteoglicanos celulares, conferirán resistencia a los β -lactámicos, dado que estas enzimas son su sitio de acción. (7,9)

La resistencia a las quinolonas de gérmenes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* obedece a la modificación por mutación de los genes GyrA y GyrB que codifican para las topoisomerasas II y IV. (7)

Característicamente las mutaciones mencionadas se presentan como cromosómicas y no como plásmidos. Un mecanismo similar se presenta para sulfonamidas y trimetoprim donde se presentan modificaciones de la sintetasa de hidopteorato y dihidrofolato reductasa. (9)

La rifampicina actúa sobre la subunidad 13 de la RNA polimerasa, inhibiendo la extensión del RNA durante su síntesis. La resistencia a rifampicina se presenta cuando cambios en un aminoácido de esta subunidad alteran la unión del antibiótico a la RNA polimerasa. Esta resistencia es común en enterobacterias y puede desarrollarse en *Staphylococcus*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*. (7)

- **Resistencia antimicrobiana en bacterias gramnegativas**

Las infecciones causadas por bacterias gramnegativas (BGN) multidrogo resistentes (MDR), conllevan a una gran morbilidad y mortalidad en pacientes críticos, por lo tanto es crucial el entendimiento exacto de los conceptos relacionados a la resistencia de BGN. (20)

20. Henry S. Fraimow, Constantine Tsigrelis. *Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: Mechanisms, Epidemiology, and Management of Specific Resistant Pathogens*. Crit Care Clin 27 (2011) 163–205

Estructura de las Bacterias Gramnegativas y mecanismo de acción de los antibióticos

El mayor factor que contribuye a las diferencias entre los mecanismos de resistencia entre las bacterias gramnegativas (BGN) y bacterias grampositivas (BGP), es la diferencia de su estructura celular. (20-24) Las BGN poseen una membrana externa que no está presente en las BGP. La membrana externa funciona como una barrera selectiva y sus propiedades de permeabilidad determinan si los antimicrobianos pueden penetrar la pared de las BGN. En general, los antimicrobianos hidrofílicos y pequeños, como los β -lactámicos, fluoroquinolonas y tetraciclinas, cruzan la membrana externa a través de proteínas denominadas porinas; mientras que los antimicrobianos hidrofóbicos, como los aminoglucósidos y polimixinas, difunden directamente a través de la membrana lipídica. Ciertos organismos como *Pseudomona aeruginosa*, presentan un nivel bajo de permeabilidad a través de su membrana externa debido a la disminución o alteración de la estructura de las porinas. (22)

Otra diferencia estructural entre BGN y BGP es el peptidoglucano, el cual es de mayor espesor en las BGP, aproximadamente 50 veces más grueso que en las BGN. (25) Además, las BGN presentan “espacio periplásmico”, que es un ambiente acuoso que contiene un gran número de proteínas, que incluyen a las β -lactamasas. (23) Ambos, BGN y BGP, poseen bombas de eflujo, una membrana citoplasmática y contenidos citoplasmáticos similares.

Los agentes más comunes para tratar infecciones por BGN incluyen: β -lactámicos, Fluoroquinolonas, aminoglucósidos y para algunas BGN drogo-resistentes, polimixinas y tigeciclina. (20)

Mecanismos de Resistencia Antimicrobiana en Bacterias Gramnegativas: Resistencia a β -lactámicos en bacterias gramnegativas

Los β -lactámicos comprenden un gran grupo de antibióticos, en el que se incluyen: penicilinas, monobactámicos, carbapenémicos y cefalosporinas. El mecanismo de acción de los β -lactámicos es la *inhibición de la*

20. Henry S. Fraimow, Constantine Tsigrelis. *Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: Mechanisms, Epidemiology, and Management of Specific Resistant Pathogens*. Crit Care Clin 27 (2011) 163–205

transpeptidasa (PBPs), responsable del entrecruzamiento del peptidoglucano en la pared celular, resultando en la destrucción de la pared celular. (25)

La resistencia a β -lactámicos en BGN se presenta a través de una variedad de mecanismos, siendo el más importante el mediado por β -lactamasas, las que hidrolizan e inactivan a los β -lactámicos mediante la ruptura del anillo β -lactámico. (26)

En las décadas de los 60s y 70s, la resistencia de BGN a los primeros β -lactámicos se desarrolló a través de las “ ***β -lactamasas de amplio espectro***”, las cuales hidrolizan penicilinas, aminopenicilinas, carboxipenicilinas, ureidopenicilinas y cefalosporinas de espectro estrecho.(27-29) Estas β -lactamasas de amplio espectro incluyen TEM-1, TEM-2 y SHV-1. La respuesta a las β -lactamasas de amplio espectro fue el desarrollo de las cefalosporinas de tercera generación de espectro extendido, como ceftriaxona, cefotaxima y ceftazidima,

25. Chambers HF. *Penicillins and β -lactam inhibitors*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 309–22.

monobactámicos como aztreonam y carbapenémicos como imipenem, los cuales son estables a la presencia de β -lactamasas de amplio espectro. A inicio de 1980 las BGN, respondieron a estos nuevos antimicrobianos con mutaciones de las β -lactamasas TEM y SHV, resultando en la evolución de **“ β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)”**.⁽³⁰⁾ Además de la hidrolización de antibióticos que realizan las β -lactamasas de amplio espectro, las BLEEs hidrolizan a cefalosporinas de tercera generación y aztreonam. Desde 1980, el número de BLEEs identificadas han estado en marcado incremento y nuevas familias han sido descritas. Actualmente hay más de 300 diferentes tipos de BLEEs, siendo las más comunes las familias TEM, SHV, CTX-M y OXA.⁽²⁰⁾

Aunque antibióticos como los carbapenémicos están disponibles para el tratamiento de BGN productoras de BLEE, éstas respondieron nuevamente a inicios de 1990 con la producción de **“Carbapenemasas”**. Estas betalactamasas hidrolizan los mismos antimicrobianos que las BLEEs y además

30. Paterson DL, Bonomo RA. *Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update*. Clin Microbiol Rev 2005;18:657–86

a carbapenémicos.^(27,28,31) Las bacterias productoras de Carbapenemasas son frecuentemente resistentes a la mayoría de antimicrobianos de otras clases, por lo que las opciones terapéuticas son limitadas. ⁽²⁰⁾

La última mayor clase de β -lactamasas es la familia “**AmpC β -lactamasa**”. Estas β -lactamasas son capaces de hidrolizar el mismo espectro que las BLEEs y están presentes en varias BGN clínicamente importantes como *Enterobacter spp*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* y *Morganella morganii*, y son también encontradas en *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y varias otras especies. ^(27,28,32) En algunos de estos organismos, particularmente *Enterobacter spp*, podrían ser seleccionados mutantes que hiperproducen AmpC β -lactamasa o se podría inducir AmpC, siempre y cuando los pacientes han estado expuestos a β -lactámicos, resultando en una emergencia de resistencia antibiótica. ⁽²⁰⁾

Además de las β -lactamasas existen otros mecanismos de resistencia a β -lactámicos. La alteración de la permeabilidad

27. Bush K, Jacoby GA. *Updated functional classification of beta-lactamases*. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:969–76.

de la membrana externa podría contribuir a la resistencia a β -lactámicos, mediante dos vías, la primera sería **mutación de las porinas** que lleva a un cambio de su forma o función y la segunda es mediante la **pérdida o reducción del número de porinas**.⁽²²⁾ Por ejemplo, las mutaciones en la porina OprD, que es importante en la difusión de carbapenémicos a través de la membrana externa de *Pseudomonas aeruginosa*, es una causa importante de resistencia de carbapenémicos. Las porinas, como OmpC, OmpF y OmpK, son también frecuentemente implicadas en la resistencia a β -lactámicos, por parte de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter spp*, así como, en *Escherichia coli*, *Proteus spp*, *Serratia marcescens* y *Acinetobacter baumannii*.^(22,26)

Las bombas de eflujo podrían también contribuir a la resistencia. En *Pseudomonas aeruginosa*, la bomba de eflujo MexAB-OprM y otras, podrían llevar hacia la resistencia a múltiples β -lactámicos, incluyendo cefepime y carbapenémicos.^(24,26) En contraste a la resistencia a β -

26. Poole K. *Resistance to beta-lactam antibiotics*. Cell Mol Life Sci 2004;61:2200-2.

lactámicos en BGP, en las BGN es muy raramente causada por la modificación de proteínas fijadoras de penicilina (PBP). (20)

Resistencia a fluoroquinolonas en bacterias gramnegativas

Las Fluoroquinolonas fueron introducidas a la práctica clínica en 1980 y la resistencia fue descrita sólo poco después. El mecanismo de acción de Fluoroquinolonas involucra la unión a la DNA-girasa y topoisomerasa IV, las cuales son enzimas bacterianas que participan en la replicación, transcripción y reparación del DNA. Las BGN desarrollan resistencia a Fluoroquinolonas mediante una o más mutaciones a nivel de la DNA girasa o topoisomerasa IV, llevando a una reducción de la afinidad a Fluoroquinolonas.(33-35) Además, de los mecanismos descritos, las BGN podrían desarrollar resistencia a Fluoroquinolonas a través de la reducción de la permeabilidad de la membrana externa mediante mutaciones o expresión reducida de porinas y/o aumento de la expresión de bombas de eflujo como MexAB-OprM en *Pseudomona aeruginosa* o AcrAB-TolC en *Escherichia coli*.(20)

-
33. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. *The worldwide emergence of plasmidmediated quinolone resistance*. Lancet Infect Dis 2006;6:629–40.
 34. Jacoby GA. *Mechanisms of resistance to quinolones*. Clin Infect Dis 2005;41:S120–6.
 35. Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC, et al. *Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat*. Clin Microbiol Rev 2009;22:664–89.

Las *Enterobacterias* podrían desarrollar además resistencia de bajo nivel a Fluoroquinolonas a través de 2 mecanismos adicionales mediados por plásmidos⁽³³⁻³⁵⁾ llamados genes *qnr*, los cuales codifican proteínas Qnr que se unen y protegen a la DNA girasa y topoisomerasa IV de la inhibición por Fluoroquinolonas. Un mecanismo adicional de resistencia es una variante de la enzima acetiltransferasa de aminoglucósido, *AAC(60)-Ib-cr*, la cual se une y disminuye la actividad de Ciprofloxacino y Norfloxacino, pero no de otras Fluoroquinolonas. ⁽²⁰⁾

Resistencia a aminoglucósidos en bacterias gramnegativas

Los aminoglucósidos fueron introducidos en la década de 1940 y la resistencia a estos agentes fue inicialmente descrita en la década de 1960. El mecanismo de acción de los aminoglucósidos comprende la inhibición de la subunidad 30 S del ribosoma, lo que lleva a alteraciones en la síntesis proteica. El mecanismo de resistencia a aminoglucósidos más común en

BGN es la presencia de enzimas modificadoras, las cuales hacen que los aminoglucósidos presenten una pobre unión a la subunidad ribosomal 30S. ^(36,37) Tres grandes familias de *Enzimas Modificadoras de aminoglucósidos (EMA)* han sido descritas y estos son sus mecanismos: acetilación (*acetiltransferasa de aminoglucósido*), fosforilación (*fosfatidiltransferasa de aminoglucósido*) y adenilación (*nucleotidiltransferasa de aminoglucósido*). Los genes EMA son encontrados con frecuencia en plásmidos transferibles, pero son también codificados cromosómicamente en ciertas especies de BGN. Un gran número de EMAs son descritas con distinta actividad frente a diferentes aminoglucósidos. Las BGN podrían producir múltiples EMAs, llevando a un alto grado de resistencia a aminoglucósidos. La resistencia a aminoglucósidos también ocurre debido a una disminución de la permeabilidad de la membrana externa de BGN y/o por la presencia de bombas de eflujo. ^(36,37) También han sido descritas las mutaciones del lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa y mutaciones que influyen en el potencial

36. Vakulenko SB, Mobashery S. *Versatility of aminoglycosides and prospects for their future*. Clin Microbiol Rev 2003;16:430–50.

37. Poole K. *Aminoglycoside resistance in Pseudomonas aeruginosa*. 50 Antimicrob Agents Chemother 2005;49:479–87.

transmembrana de la membrana citoplasmática, resultando en un ingreso disminuido de los aminoglucoSIDOS a la célula en cuestión. (36,37) La modificación de la subunidad 30S ribosomal no juega un rol importante en la Resistencia de BGN a aminoglucoSIDOS. (21)

Resistencia a otros antimicrobianos usados para Bacterias Gramnegativas: Polimixinas y Tigeciclina

Las polimixinas son antibióticos polipéptidos catiónicos que fueron introducidos a la práctica clínica en 1950s. La Colistin (polimixina E) y la polimixina B fueron las 2 polimixinas disponibles para uso clínico, pero su uso fue abandonado en 1970s por su toxicidad. (38,39)

Las Polomixinas fueron redescubiertas en 1990s como terapia para BGN multidrogoresistente. El mecanismo de acción de las polimixinas comprende la unión al LPS de la membrana externa y unión a la membrana citoplasmática, conllevando a daño de la envoltura celular, alteración de la permeabilidad de

38. Michalopoulos A, Falagas ME. *Colistin and polymyxin B in critical care*. Crit Care Clin 2008;24:377–91.

39. Nation RL, Li J. *Colistin in the 21st century*. Curr Opin Infect Dis 2009;22:535–43. 51

la membrana y muerte celular. La resistencia a polimixinas es rara, pero podría ocurrir por la modificación del lípido A (componente del LPS), el cual es el objetivo de su mecanismo de acción. (39)

La Tigeciclina es una glicilciclina (análogo de la tetraciclina), introducida para uso clínico en el 2005. La Tigeciclina se une a la subunidad 30S ribosomal bacteriana, produciendo la inhibición de la síntesis proteica. Es activa frente a la mayoría de la familia *Enterobacteriaceae* y *Acinetobacter spp.* Tigeciclina tiene pobre actividad contra *Pseudomona aeruginosa*, *Proteus spp*, *Morganella spp* y *Providencia spp*, debido a la expresión de bombas de eflujo. (40,41)

Actualmente la resistencia adquirida a Tigeciclina ha sido reportada en otras BGN, mediante la expresión de bombas de eflujo, incluyendo a la bomba de eflujo *AcrAB* en *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter cloacae*; y la bomba de eflujo multidrogas *AdeABC* en *Acinetobacter spp.* (41)

40. Livermore DM. *Tigecycline: what is it, and where should it be used?* J Antimicrob Chemother 2005;56:611–4.

41. Giamarellou H, Poulakou G. *Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options?* Drugs 2009;69:1879–901. 52

Enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido: Introducción a Enterobacterias productoras de BLEE

Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son encontradas con mayor frecuencia en cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, pero son descritas además en muchas otras Enterobacterias y BGN no fermentadoras como *Pseudomona aeruginosa*.^(26,28) Hay varias familias de BLEE, las más comunes son las familias TEM y SHV, encontradas en *Klebsiella* spp y *E coli*; y la familia CTX-M predominantemente en *Escherichia coli*. Hay muchos miembros en cada familia, con más de 300 BLEE descritas hasta la fecha.^(28,30) Han sido descritas variedades de BLEE menos comunes como la familia tipo OXA.⁽²⁶⁾ La mayoría de BLEE hidrolizan un espectro similar de β -lactámicos, pero hay algunas diferencias entre varias BLEEs.⁽³⁰⁾ Por ejemplo, las BLEEs podrían tener actividad variable contra cefepime. Las BLEEs son inactivadas por inhibidores de β -lactamasas como tazobactam y ácido clavulánico, pero la resistencia podría desarrollarse por otros

30. Paterson DL, Bonomo RA. *Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update*. Clin Microbiol Rev 2005;18:657–86.

mecanismos. La resistencia a antibióticos no β -lactámicos como aminoglucósidos y fluoroquinolonas es común en cepas productoras de BLEE. Los Carbapenémicos retienen buena actividad contra Enterobacterias productoras de BLEE, así como tigeciclina y polimixinas. (20)

Detección de Enterobacterias productoras de BLEE

El "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI) y otros grupos que establecen estándares de pruebas de susceptibilidad han recomendado durante la década pasada el screening para *Enterobacterias* productoras de BLEE. (20)

Un screen de BLEE es positivo cuando los valores de MIC a cualquier cefalosporina de tercera generación o aztreonam son mayores de 1 mg/mL, aún si permanece dentro del rango de susceptibilidad de 8 mg/mL o menos. (30,41) En este contexto, un test de BLEE fenotípico confirmatorio es realizado. Este procedimiento ha incluido pruebas de sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación con o sin inhibidor de β -

41. Giamarellou H, Poulakou G. *Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options?* *Drugs* 2009;69:1879–901

lactamasa clavulanato. La presencia de BLEE es detectado por la susceptibilidad incrementada a la combinacion de cefalosporinas de tercera generacion y ácido clavulánico. De acuerdo a la guía previa del CLSI, si un test confirmatorio para BLEE es positive, todas las penicilinas, aztreonam y todas las cefalosporinas incluyendo cefepime son automaticamente reportadas como resistentes, aún si sus valores de MIC están dentro del rango de susceptibilidad. Las interpretaciones para β -lactámicos + inhibidor de β -lactamasas, como piperacilina-tazobactam, no han cambiado. Un test genotípico, usando la Reacción en Cadena de Polimerasa (RCP) para genes BLEEs no es rutinariamente realizado en laboratorios clínicos. (20)

En el 2010, el CLSI no recomendó el screening de BLEE y test confirmatorios en *Enterobacterias*, lo que tiene implicancias clinicas significativas para el tratamiento de estos patogenos. A su vez, el CLSI ha disminuído el punto de corte de MIC en cefalosporinas para *Enterobacterias*, lo que obvia la necesidad del test BLEE. La punto de corte de MIC susceptible

para cefotaxima y ceftriaxona fueron disminuidos de 8 mg/mL o menos a 1 mg/mL o menos, por lo tanto, las bacterias que fueron previamente consideradas como susceptible a cefotaxima o ceftriaxona con un MIC entre 2 y 8 mg/mL, ahora serán reportadas como de susceptibilidad intermedia o resistente, sin hacer algún screening ni reportar algún resultado de BLEE. Si el MIC de cualquier cefalosporina de tercera o cuarta generación está dentro del rango de susceptibilidad, no será reportado como resistente aún si otras drogas si lo fueran.⁽²⁰⁾

Con esto se tendrá la opción de tratar a los pacientes con alguna cefalosporina alternative. Adoptando este método, habrá un profundo impacto sobre la selección de antibióticos para estos patógenos. Este cambio dramático tomará varios años para ser implementado completamente en los laboratorios clínicos que siguen la guía del CLSI, especialmente aquellos con sistemas de pruebas de sensibilidad automatizados.⁽²⁰⁾

Epidemiología de las Enterobacterias productoras de BLEE

La frecuencia de infecciones ocasionadas por Enterobacterias productoras de BLEE en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), varía dependiendo de la localidad. En un estudio de 42 UCIs de Estados Unidos desde el 2000 al 2002, 13.7% de *Klebsiella pneumoniae* y 3.6% de *Escherichia coli* fueron productoras de BLEE. Las BLEEs más comunes fueron las enzimas SHV, pero las TEM y CTX-M estuvieron también presentes. (42)

La "Centers for Disease Control" (CDC) ha recolectado datos sobre infecciones intrahospitalarias entre 2006 - 2007 en las UCIs más representativas de los Estados Unidos. Las test confirmatorios para BLEE no fueron realizados, pero la proporción de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* resistentes a ceftriaxona o ceftazidima (con probable producción de BLEEs) estuvo entre 21- 27% y 6-11%, respectivamente. (20)

42. Moland ES, Hanson ND, Black JA, et al. *Prevalence of newer beta-lactamases in gram-negative clinical isolates collected in the United States from 2001 to 2002.* J Clin Microbiol 2006;44:3318–24

las UCIs de América Latina, Asia, África y Europa. Se pudo determinar que 70-76% de cepas de *Klebsiella pneumoniae* y 42-68% de cepas de *Escherichia coli*, fueron probables productoras de BLEEs, mucho mayor que las encontradas en los Estados Unidos. (43)

En otro estudio de las UCIs de Canadá, durante el período 2005-2006, sólo el 3.7% de las cepas de *Escherichia coli* y 1.8% de *Klebsiella pneumoniae* fueron productoras de BLEEs, significativamente mucho menores en comparación de otros estudios recientes. (44) Este estudio Canadiense fue uno de los pocos reportes en donde se describe una mayor cantidad de cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEEs, en comparación con *Klebsiella pneumoniae*. Todas las cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEEs fueron del tipo CTX-M y 72% fueron CTX-M-15, la cual es la CTX-M más ampliamente distribuida a nivel mundial. Estos aislamientos de *Escherichia coli* productoras de BLEE fueron frecuentemente resistentes a

43. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, et al, INICC Members. *International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003–2008, issued June 2009*. Am J Infect Control 2010;38:95–104, e2.

otros antimicrobianos, incluyendo ciprofloxacino (78%), cefepime (88% con MIC >1 mg/mL), y gentamicina (28%). Ningún aislamiento de *Escherichia coli* productor de BLEE fue resistente a Carbapenémicos o Tigeciclina y sólo 11% fueron resistentes a Piperacilina-Tazobactam.

Manejo de las infecciones causadas por Enterobacterias productoras de BLEEs

No hay datos de pruebas clínicas controladas y randomizadas, en las que se pueda comparar tratamientos antimicrobianos para Enterobacterias productoras de BLEEs.⁽²⁰⁾

Los Carbapenémicos han sido considerados como el tratamiento de elección, ya que no son hidrolizados por BLEEs, son altamente activos in vitro y su éxito terapéutico se ha reportado con gran frecuencia en la literatura médica. ⁽⁴⁵⁻⁴⁹⁾

Aunque Piperacilina-Tazobactam es recomendada por algunos investigadores, existen pocos datos publicados que apoyan su USO. ⁽⁴⁶⁾

46. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, et al, INICC Members. *International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003–2008, issued June 2009*. Am J Infect Control 2010;38:95–104, e2.

En un estudio sobre una serie de infecciones causadas por *Escherichia coli* y *Klebsiella spp*, productoras de BLEEs, fueron reportados resultados satisfactorios en 6 de 6 pacientes tratados por infecciones del tracto urinario y 10 de 11 pacientes tratados por otras infecciones distintas de la urinaria. Más datos son necesarios antes de recomendar el uso de Piperacilina-Tazobactam como tratamiento de elección para *Enterobacterias* productoras de BLEEs. (45)

El uso de cualquier cefalosporina de tercera y cuarta generación, para el tratamiento de infecciones serias ocasionadas por *Enterobacterias* productoras de BLEEs, no han sido recomendadas por el alto grado de falla terapéutica en infecciones causadas por cepas que presentan valores de MIC entre 2 a 8 mg/mL, las cuales fueron elevadas pero aún dentro del rango susceptible previo. En las *Enterobacterias* productoras de BLEEs tratadas con cefalosporinas de tercera y cuarta generación, donde las MICs son 1 o menos, la frecuencia de falla terapéutica es mucho menor. (48,49)

48. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. *Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy.* *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4574–81. 60

Para los laboratorios que están implementados con la nueva guía 2010 del CLSI, la pregunta que se hace es si cefepime y otros agentes pueden ser usados en bacterias productoras de BLEEs si son susceptibles con una MIC menor a 1 $\mu\text{g/mL}$. (20) Ciertas BLEEs hidrolizan pobremente cefepime y los valores de MIC para estas cepas podrían estar dentro del rango de susceptibilidad. En un estudio reciente, 11 de 12 pacientes con infecciones producidas por *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de BLEEs, con valores de MIC de 2 $\mu\text{g/mL}$ o menos y tratados con cefepime, tuvieron cura y mejoría clínica. En otro estudio reciente de 22 pacientes con bacteriemia por *Escherichia coli* productora de BLEE tipo CTX-M, resistente a cefotaxima pero sensible a ceftazidima, los índices de mejoría clínica fueron similares entre ceftazidima (86%) e imipenem (88%). Por lo tanto, cefepime y ceftazidima, podrían ser opciones terapéuticas potenciales para algunas infecciones, sin embargo más datos son necesarios. Cuando la CIM de cefepime está entre 2 y 8 $\mu\text{g/mL}$, mayores dosis de cefepime (hasta 2 g cada 8 horas) podrían ser

necesarios, con el fin de alcanzar niveles séricos adecuados. Otro concepto teórico para el uso de cefepime en el tratamiento de infecciones ocasionadas por bacterias productoras de BLEEs, es el "efecto del inóculo". In vitro, la mayor concentración de bacterias productoras de BLEEs que aquellas usadas en las pruebas de susceptibilidad de rutina, producen más β -lactamasas e hidrolizan cefepime más efectivamente, lo que resulta en valores de CIM mayores. Es incierto si estas infecciones con alto grado de inóculo tienen importancia clínica. El efecto del inóculo es menos importante con piperazilina-tazobactam y carbapenémicos. (20)

Hay información limitada sobre el uso de fluoroquinolonas o aminoglucósidos en infecciones serias producidas por *Enterobacterias* productoras de BLEEs. La frecuencia de resistencia a fluoroquinolonas en bacterias productoras de BLEEs es alta, y la resistencia a aminoglucósidos es común. Aún, en bacterias sensibles, varios estudios han demostrado que los resultados de infecciones

tratadas con fluoroquinolonas son peores comparados al uso de carbapenémicos. Algunos estudios también han reportado la pobre eficacia de los aminoglucósidos en infecciones serias como bacteriemias. Para las infecciones que son de baja severidad y de poco inóculo, las fluoroquinolonas y aminoglucósidos pueden ser considerados.⁽²⁰⁾

La resistencia a Trimetoprim-sulfametoxazol es alta, pero este agente puede ser considerado en infecciones de baja severidad como infecciones del tracto urinario no complicados ocasionados por cepas sensibles. Aunque las cefamicinas como la cefoxitina no son inactivadas por las BLEEs, ellas no están recomendadas como opciones de tratamiento por el desarrollo de resistencia debido a la pérdida de las porinas.⁽⁴⁵⁾

45. Pitout JD. *Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices.* *Drugs* 2010;70:313–33.

Bacterias Gramnegativas No-Fermentadoras Multidrogo-Resistentes: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, and *Stenotrophomonas maltophilia*

Las BGN no fermentadores están ampliamente distribuidas en el ámbito hospitalario, incluyendo en terapia respiratoria/equipo ventilador, superficies del medio y como colonizadores de pacientes y trabajadores de salud. (50-53) Las BGNs No-Fermentadoras más importantes en la práctica clínica, incluyen *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y *Stenotrophomonas maltophilia*. *Pseudomona aeruginosa* es de lejos el más común de estos, mientras que *Acinetobacter spp* es el menos común, pero es reportado con frecuencia en las UCIs. *Stenotrophomonas maltophilia* es también poco común, sin embargo aumenta su incidencia en zonas de exposición a antimicrobianos de amplio espectro, usualmente en el tracto respiratorio. (53,54)

53. Denton M, Kerr KG. *Microbiological and clinical aspects of infection associated with Stenotrophomonas maltophilia*. Clin Microbiol Rev 1998;11:57–80.

54. Streit JM, Jones RN, Sader HS, et al. *Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001)*. Int J Antimicrob Agents 2004;24:111–8.

Mecanismos de resistencia antimicrobiana en *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp y *Stenotrophomonas maltophilia*

Pseudomonas aeruginosa y *Acinetobacter* spp son intrínsecamente resistentes a muchos antimicrobianos y además presentan un arsenal de mecanismos que facilitarían la emergencia de resistencia adquirida a casi todos los antimicrobianos. (51, 52, 55, 56) *Stenotrophomonas maltophilia* es intrínsecamente resistente a la mayoría de agentes, incluyendo carbapenémicos y otros β -lactámicos, sin embargo son susceptibles a trimetoprim-sulfametoxazol y ticarcilina-clavulanato. La resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol en *Stenotrophomonas maltophilia* es rara, pero podría ocurrir por medio de sus genes y otros mecanismo poco claros. (57)

57. Toleman MA, Bennett PM, Bennett DM, et al. *Global emergence of trimethoprim/ sulfamethoxazole resistance in Stenotrophomonas maltophilia mediated by acquisition of sul genes*. Emerg Infect Dis 2007;13:559–65.

Epidemiología de las infecciones causadas por *Pseudomona aeruginosa*-MDR, *Acinetobacter spp*, y *Stenotrophomonas maltophilia*

La resistencia antimicrobiana es muy común en BGN No-Fermentadores, especialmente en las UCIs, pero la frecuencia varía dependiendo de la localidad. (20)

En los Estados Unidos, recientemente, se ha reportado la frecuencia de resistencia de aislamientos de infecciones producidas en las UCIs y otras infecciones nosocomiales. El 31% de los aislamientos de *Pseudomona aeruginosa* fueron resistentes a fluoroquinolonas, 25% a carbapenémicos, 18% a piperacilina o piperacilina-tazobactam, 13-19% a ceftazidima, 11% a cefepime, y 6% a amikacina. Entre los aislamientos de *Acinetobacter baumannii*, la resistencia a carbapenémicos va desde 26-37%. La frecuencia de Multidrogos Resistencia (MDR) en los hospitales de los Estados Unidos y las infecciones asociadas a UCIs, son altas. (58) El 10% de cepas de

58. Kallen AJ, Hidron AI, Patel J, et al. *Multidrug resistance among gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006–2008*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:528–31. 66

Pseudomona aeruginosa fueron resistentes a 3 clases de antimicrobianos y 2% a 4 clases; el 60% de cepas de *Acinetobacter baumannii* fueron resistentes a 3 clases y 34% a 4 clases. (20)

En un estudio internacional de las UCIs de Latinoamerica, Asia, África y Europa desde 2003 al 2008, la frecuencia de resistencia fueron aún mayores que las de Estados Unidos. El 50% de las cepas de *Pseudomona aeruginosa* fueron resistentes a fluoroquinolonas, 44% a carbapenémicos, 78% a piperacilina o piperacilina-tazobactam, 73% a cefepime y 13% a amikacina. El 45% de las cepas de *Acinetobacter baumannii* fueron resistentes a carbapenémicos.(20)

Manejo de infecciones producidas por Pseudomona aeruginosa MDR, Acinetobacter spp y Stenotrophomonas maltophilia

Las opciones de tratamiento son frecuentemente muy limitadas para las infecciones causadas por BGN No-

Fermentadoras, especialmente *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* La mayoría de cepas de *Pseudomona aeruginosa MDR* y *Acinetobacter spp* son sensibles a polimixinas, y la colistina y polimixina B, son usadas con frecuencia. Los aminoglucósidos pueden usarse para *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter spp*, cuando son sensibles. Los antibióticos inhalados, usualmente tobramicina y colistina, pueden ser considerados como tratamiento adyuvante para Neumonía por *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter spp*, en combinación con antimicrobianos sistémicos. Las cepas de *Pseudomona aeruginosa* con bajo nivel de resistencia a imipenem o meropenem, deberían ser testeados para susceptibilidad a doripenem, que podría ser más activo contra algunas cepas de *Pseudomona aeruginosa* resistente a carbapenémicos. *Pseudomona aeruginosa* es intrínsecamente resistente a Tigeciclina. (20, 55, 57)

La Tigeciclina es un opción terapéutica para las infecciones por *Acinetobacter spp.*, pero no está recomendada

para infecciones del torrente sanguíneo e infecciones del tracto urinario. La Ampicilina-Sulbactam es la opción preferida en infecciones por *Acinetobacter spp.-MDR*, siempre y cuando sean susceptibles. Sulbactam solo, posee una actividad intrínseca alta contra *Acinetobacter spp.* (56)

El rol de la terapia combinada en infecciones causadas por *Pseudomona aeruginosa-MDR* y Pan-drogo-resistente (PDR), así como para *Acinetobacter spp.*, permanece poco claro. Como con las infecciones producidas por organismos productores de carbapenemasas-MDR, la rifampicina ha sido usada en combinación con antimicrobianos activos contra la pared celular. La combinación de rifampicina más polimixina, ha demostrado sinergismo in vitro, aunque faltan estudios clínicos que demuestren su beneficio. (20,59)

La combinación de carbapenémicos y polimixinas, ha demostrado tanto sinergismo como antagonismo in vitro, por lo tanto su uso rutinario no está recomendado, sin embargo podría

ser considerado en casos de infecciones severas con resistencia antimicrobiana extendida. (20, 58,59)

La mayoría de cepas de *Stenotrophomonas maltophilia* son susceptibles a trimetoprim-sulfametoxazol, que es el tratamiento de elección actualmente. Ticarcilina-clavulanato es una alternativa cuando trimetoprim-sulfametoxazol no puede ser usada. Las Fluoroquinolonas son también una alternativa en aislamientos susceptibles. La Tigeciclina tiene una excelente actividad in vitro contra *Stenotrophomonas maltophilia*, pero los datos clínicos indican su falta de uso en estas situaciones. (57,59)

59. Mandell L. Doripenem: *a new carbapenem in the treatment of nosocomial infection*. Clin Infect Dis 2009;49:S1-3.

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Tipo de diseño de investigación

El presente proyecto de investigación es de tipo transversal, descriptivo y retrospectivo.

3.2. Población de estudio

La población de estudio fueron los urocultivos positivos de pacientes mayores de 15 años de edad que figuran en la base de datos generada en el Servicio de Microbiología-Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyén.

Desde Enero del 2009 a Junio del 2010, existen **2506 urocultivos** con sus respectivos antibiogramas, correspondientes a los Servicios de Medicina Interna, Cirugía, Unidad de Cuidados Intensivos y Emergencia.

3.3. Metodología a emplear

El método que se empleó en nuestro estudio fue la revisión de resultados de Urocultivos obtenidos de pacientes hospitalizados en el HNGAI. Se analizó todo tipo de muestra de orina enviada al laboratorio cuyo cultivo fue positivo. Se consideró como Urocultivo positivo al que presenta crecimiento de 100 000 o más gérmenes (unidades formadoras de colonias).

La identificación de especies y la técnica de susceptibilidad, se realizó mediante el sistema automatizado Micro Scan Walk Away 96 y Paneles MIC Combo NUC 35, NC32, PC1A, según las Normas del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS), que indican en pruebas con grandes números de aislamientos, los puntos de corte que definen el umbral de susceptibilidad para cada combinación microorganismo-fármaco y son establecidos por grupos como: US Clinical and Laboratory Standards Institutes (CLSI) y European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Se calculó la frecuencia de los gérmenes de las infecciones urinarias en los diferentes servicios del HNGAI, se analizó la

sensibilidad/resistencia de los gérmenes aislados e identificación de BLEE.

3.4. Planteamiento operativo

3.4.1. Ubicación espacial

Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyén de la Red Asistencial Almenara, ubicado en la ciudad de Lima-Perú, distrito La Victoria.

3.4.2. Ubicación temporal

Desde 01 de Enero del 2009 al 30 de Junio del 2010.

3.4.3. Criterios de inclusión

- Paciente mayor o igual a 15 años de edad.
- Paciente hospitalizado en Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyén entre enero del 2009 a junio del 2010.
- Urocultivo con recuento de unidades formadoras colonias (UFC) $\geq 10^5$
- Urocultivo que cuente con antibiograma respectivo

3.4.4. Criterios de exclusión

- Paciente menor de 15 años de edad

- Paciente atendido y con urocultivo solicitado por consulta externa en Hospital Nacional Guillermo Almenara
- Urocultivo con recuento de unidades formadoras de colonias menor de 10^5 UFC

3.4.5. Variables

a. Identificación de variables:

Las variables a estudiar según el problema y objetivos son: Infección urinaria (variable independiente) y patrones de resistencia bacteriana (variable dependiente).

b. Definición de las variables:

- **Infección urinaria:** Las infecciones del tracto urinario (ITU) comprenden una gran variedad de cuadros clínicos, cuyo denominador común es la proliferación de microorganismos en el aparato urinario, al que involucran total o parcialmente.

El parámetro más importante para confirmar el diagnóstico de infección urinaria es la presencia de un urocultivo positivo, el cual se define como aquel que

presenta un recuento de Unidades Formadoras de Colonias mayor de *100.000 colonias/ml* de orina

- **Patrones de resistencia bacteriana a antibióticos:** Se define como el perfil de cepas sensibles frente a los antibióticos, usando pruebas de sensibilidad en el antibiograma.

c. Indicadores

- **Variable independiente: Infección Urinaria**

Indicadores \ Variable	Infección Urinaria
1. Urocultivo Positivo	Un Urocultivo es positivo cuando el recuento de Unidades Formadoras de Colonias supera 100.000 colonias/ml de de orina
2. Urocultivo Negativo	Un Urocultivo es negativo cuando el recuento de Unidades Formadoras de Colonias no supera 100.000 colonias/ml de de orina

- **Variable dependiente: Patrones de resistencia bacteriana**

Indicadores \ Variable	Patrones de resistencia bacteriana
1. Sensible	Se considera que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando no supera la CIM propuesta por el CLSI y EUCAST.
2. Resistente	Se considera que una bacteria es resistente a un antibacteriano cuando no supera la CIM propuesta por el CLSI y EUCAST (se especifica si existe betalactamasa de espectro extendido y otros).

d. Operacionalización de variables:

VARIABLES DE ESTUDIO	INDICADORES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA
Infección urinaria	Etiología	Cualitativo	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Enterococos</i> • <i>Pseudomona aeruginosa</i> • <i>Acinetobacter baumannii</i> • <i>Otros</i>
	Urocultivo	Cualitativo	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo (> 10⁵UFC/mL) • Negativo (< 10⁵UFC/mL)
Patrones de resistencia bacteriana	Antibiograma	Cualitativo	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Sensible • Resistente

3.4.6. Recolección de datos

Se hizo una revisión sistemática de urocultivos, que se ubicaron entre enero del 2009 y Junio del 2010, en la base de datos del Servicio de Microbiología del Hospital Nacional Guillermo Almenara.

El instrumento de investigación fue una ficha de recolección de datos (ver anexos), que luego fue tipada a formato Excel.

3.4.7. Análisis de datos

El reporte de los datos incluye básicamente el Porcentaje de Sensibles (% de sensibles); no se incluye el porcentaje de sensibilidad intermedia o resistente a menos que se indique lo contrario.

El Porcentaje de sensibles para cada combinación organismo/antimicrobiano fue generado por la inclusión del primer aislado de ese organismo encontrado en un paciente dado.

Los antimicrobianos evaluados en este reporte fueron elegidos bajo los siguientes criterios: por ser necesarios en la orientación terapéutica, por constituir alternativas a microorganismo multirresistentes y para ayudar a la interpretación del antibiograma. Esto conlleva a que no necesariamente son utilizados en la práctica clínica ni tampoco obedece a una política antibiótica institucional.

Los resultados de susceptibilidad con muestras pequeñas (menores de 30 aislamientos) pueden ser engañosos y hay que interpretarlas con cuidado. En este estudio se ha incluido resultados de susceptibilidades en aislamientos cercanos a 30 cepas debido a la importancia de los gérmenes analizados y con ello extraer alguna noción del perfil fenotípico de su sensibilidad.

Para la realización del reporte de datos de susceptibilidad nos guiamos en dos documentos:

1. CLSI. Analisis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline – Third Edition. CLSI document M39-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
2. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Stratchounski L, Baquero F; ESCMID Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance.

European recommendations for antimicrobial resistance surveillance. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Apr;10(4):349-83.
Erratum in: *Clin Microbiol Infect* 2004 May;10(5): following 497.

CAPÍTULO IV
RESULTADOS

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del
tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°1

Características de la población

Característica		Nº	TOTAL
Sexo	Masculino	488	2506
	Femenino	2018	
Edades	15 – 30	326	2506
	30 – 45	623	
	45 - 60	833	
	> 60	724	

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la tabla N° 1 se observa que las infecciones urinarias con Urocultivo positivo fueron más frecuente en el sexo femenino, con un total de 2018.
- En la tabla N°1 se logra identificar que el intervalo de edad más frecuente en el que se producen las infecciones del tracto urinario es entre los 45 y 60 años de edad.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°2

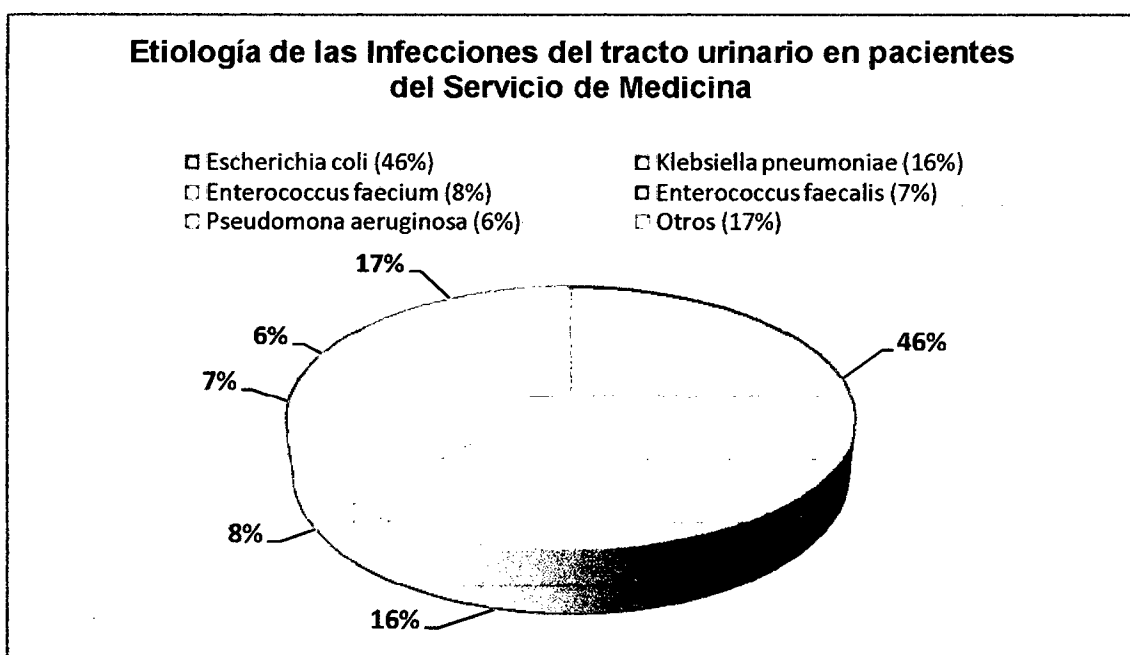
Etiología de las Infecciones del tracto urinario en pacientes del Servicio de Medicina

Microorganismos	Nº	%
<i>Escherichia coli</i>	544	45,83
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	188	15,84
<i>Enterococcus faecium</i>	104	8,76
<i>Enterococcus faecalis</i>	82	6,91
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	70	5,9
Estafilococo Coagulasa Negativo	42	3,54
<i>Enterobacter spp.</i>	35	2,95
<i>Proteus mirabilis</i>	24	2,02
<i>Citrobacter freundii</i>	22	1,85
<i>Klebsiella oxytoca</i>	19	1,60
<i>Acinetobacter baumannii</i>	12	1,01
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	1,01
<i>Providencia stuartii</i>	6	0,51
<i>Kluyvera ascorbata</i>	4	0,34
<i>Morganella morganii</i>	4	0,34
Otros	19	1,6
Total	1187	100

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima Enero del 2009 y Junio del 2010

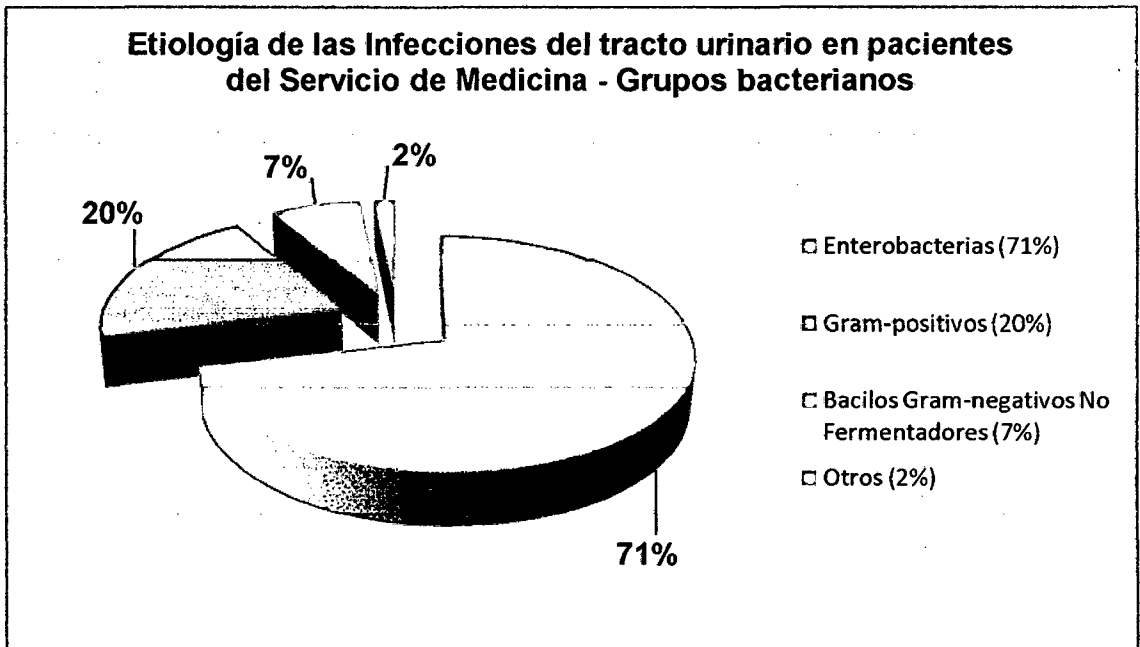
Gráfico N°1



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima Enero del 2009 y Junio del 2010

Gráfico N°2



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°2 y Gráficos N°1 y 2, se observa que en los Servicios de Medicina casi las $\frac{3}{4}$ partes de los aislamientos (71.28%) son *Enterobacterias*, siendo *Escherichia coli* la especie predominante (45.83%); los Grampositivos representan un 20.22% de los aislamientos, siendo los *Enterococos* la especie predominante (15.67%), y los Bacilos gramnegativos No Fermentadores representan el 6.91% de los aislamientos, siendo la de mayor frecuencia *Pseudomona aeruginosa* (5.9%).
- En la Tabla N°2 y Gráfico N°1, se observa que *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* representan el 61.67% de aislamientos. Si se añaden los *Enterococos* y *Pseudomona aeruginosa* representarían el 83.24% de los aislamientos.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°3

Perfil de sensibilidad de cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos del Servicio de Medicina

Organismo	Nro. de cepas	BLEE +	% de sensibles																	
			ampicilina	cefazolina	cefotaxima	ceftazidima	ceftriaxona	cefepima	imipenem	meropenem	piperacilina-tazobactam	clavulanico	ticarcilina-acido	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacina	levofloxacina	trimetoprim-sulfametoxazol	nitrofurantoina
<i>Escherichia coli</i>	544	54%	8	37	43	44	42	45	100	-	89	57	93	49	47	20	20	20	85 [§]	15 ^ψ

[§] se testaron 451 aislamientos

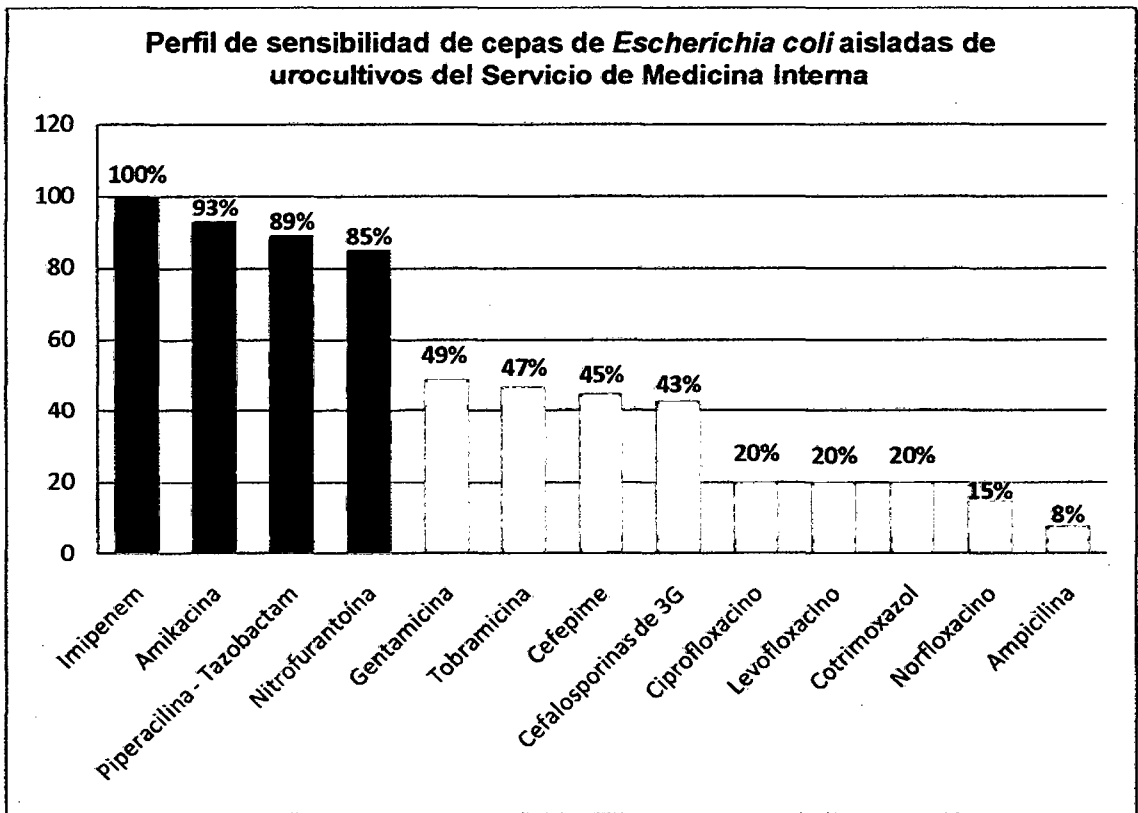
^ψ se testaron 88 aislamientos

(-) droga no testada o no indicada.

Fuente: Ficha de recolección de datos-Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N°3



Fuente: Ficha de recolección de datos-Base de datos de Microbiología

- En la tabla N°3 y Gráfico N°3, se observa que Imipenem (100%), Amikacina (93%), Piperacilina-Tazobactam (89%) y Nitrofurantoína (85%) son los cuatro fármacos que presentan más del 60% de cepas sensibles. Además se observa que los porcentajes de cepas sensibles a Cefalosporinas de tercera generación, Cefepime, Gentamicina y Tobramicina son similares (en promedio 46%). Concomitantemente se observa que las Quinolonas (~18%), Cotrimoxazol (20%) y Ampicilina (8%) presentan menos del 30% de cepas sensibles.
- En la Tabla N°3 se observa que existe un mayor porcentaje de cepas sensibles a Piperacilina-Tazobactam (89%), en comparación a Ticarcilina-clavulanato (57%).
- En la Tabla N°3 y Gráfico N° 3, se puede destacar que del grupo de los aminoglucósidos, amikacina es la que posee mayor porcentaje de cepas sensibles (93%), en comparación a gentamicina (49%) y tobramicina (47%).
- El porcentaje de cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE en los servicios de Medicina es de 54%.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°4

**Perfil de sensibilidad de cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de urocultivos del Servicio de
Medicina Interna**

Organismo	Nro. de cepas	BLEE +	% de sensibles																	
			ampicilina	cefazolina	cefotaxima	ceftazidima	ceftriaxona	cefepima	imipenem	meropenem	tazobactam	piperacilina-	clavulánico	ticarcilina-acido	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacina	levofloxacina	sulfametoxazol
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	188	82%	-	11	13	14	13	19	100	-	46	22	73	32	27	13	29	30	21 [§]	13 ^ψ

[§] para nitrofurantorina se testaron 157 aislamientos

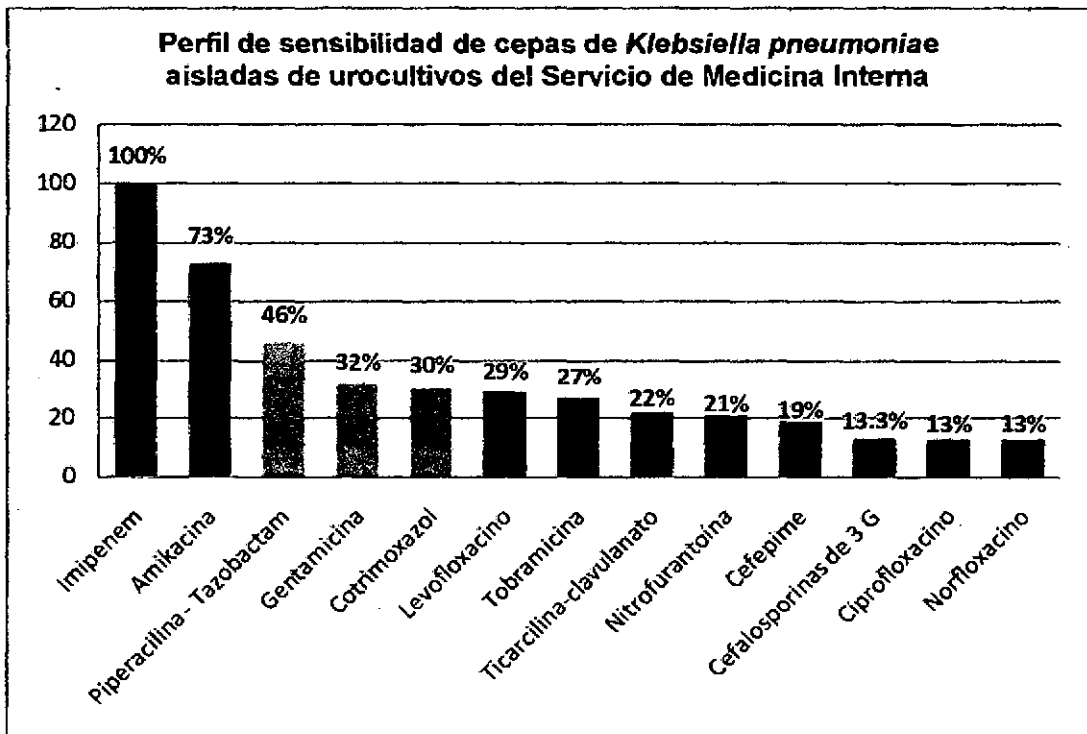
^ψ para norfloxacina se testaron 46 aislamientos

(-) droga no testada o no indicada.

Fuente: Ficha de recolección de datos-Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N°4



Fuente: Ficha de recolección de datos-Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°4 y Gráfico N°4, se observa que el porcentaje de cepas de *Klebsiella pneumoniae* sensibles a Imipenem (100%) y Amikacina (73%) supera el 60%; Piperacilina-Tazobactam posee el 46% de cepas sensibles; Gentamicina (32%), Cotrimoxazol (30%), Levofloxacino (29%) y Tobramicina (27%) poseen un porcentaje similar de cepas sensibles, teniendo como promedio (29.5%). Ticarcilina-clavulanato (22%), Nitrofurantoína (21%) y Cefepime (19%) poseen un porcentaje similar de cepas sensibles, teniendo como promedio (20.6%). Además se observa que las Cefalosporinas de tercera generación (13.3%), Ciprofloxacino (13%) y Norfloxacino (13%), presentan el mismo porcentaje de cepas sensibles.
- En la tabla N°4 y Gráfico N°4 se observa que los fármacos que no superan el 30% de cepas sensibles son: Levofloxacino, Tobramicina, Ticarcilina-clavulanato, Nitrofurantoína, Cefepime, Cefalosporinas de tercera generación, Ciprofloxacino y Norfloxacino.
- En la Tabla N°4 y Gráfico N° 4, se puede destacar que del grupo de los Aminoglucósidos, Amikacina es la que posee

mayor porcentaje de cepas sensibles (73%), en comparación a Gentamicina (32%) y Tobramicina (27%).

- En la Tabla N°4 y Gráfico N° 4, se observa que existe un mayor porcentaje de cepas sensibles a Piperacilina-Tazobactam (46%), en comparación a Ticarcilina-clavulanato (22%).
- El porcentaje de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en los servicios de Medicina es de 82%.
- Es importante mencionar que *Klebsiella pneumoniae* presenta resistencia intrínseca a Ampicilina (no se testeó) y Piperacilina.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°5

Perfil de sensibilidad de cepas de *Enterococcus* aislados de urocultivos del Servicio de Medicina Interna

Organismo	Nro. de cepas	% de sensibles									
		Penicilina	Ampicilina	Vancomicina	Sinergia gentamicina ^γ	Sinergia estreptomomicina ^γ	Tetraciclina	Rifampicina	Nitrofurantoina	Norfloxacina	Ciprofloxacina
<i>Enterococcus faecium</i> [†]	104	6	6	62	17	28	39	13	96	2	3
<i>Enterococcus faecalis</i> ^π	82	88	96	98	23	27	10	49	96	20	24

[†] 63% de alto nivel de resistencia simultánea a gentamicina y estreptomomicina

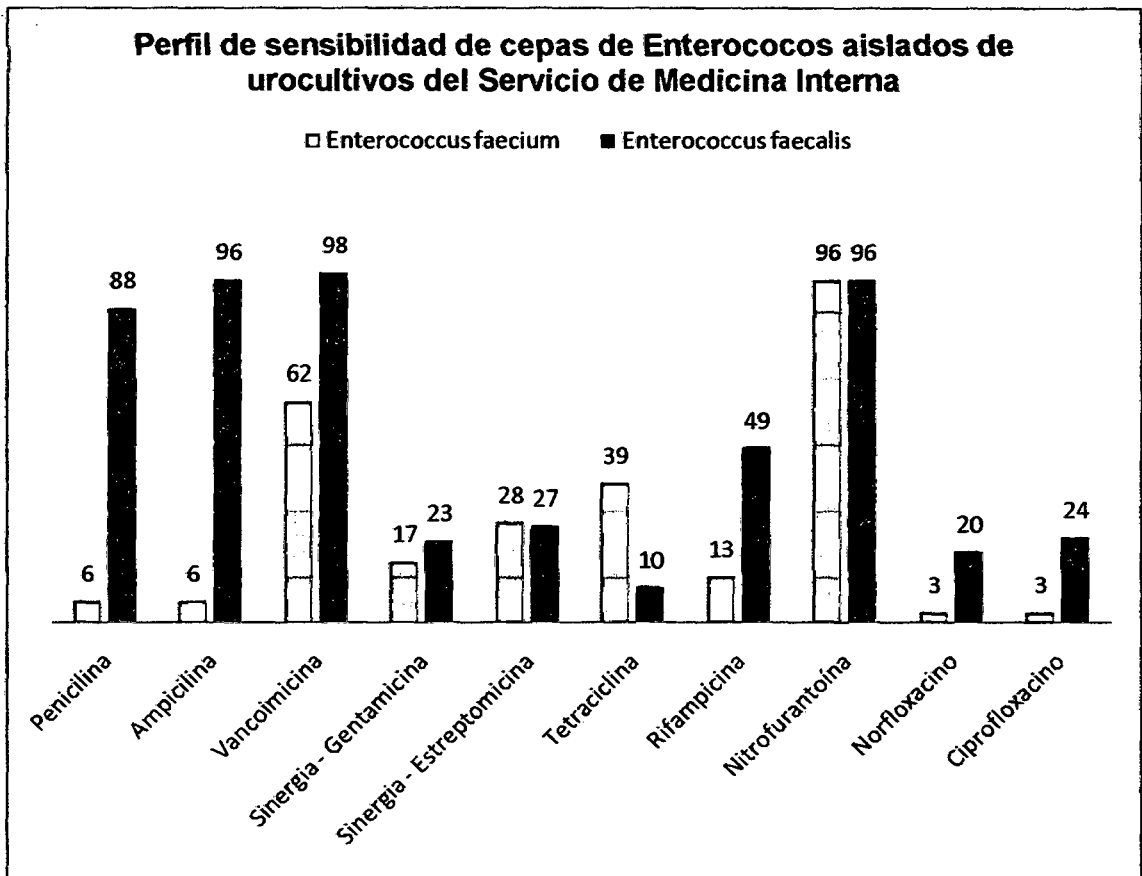
^π 67% de alto nivel de resistencia simultánea a gentamicina y estreptomomicina

^γ Sinergia con aminoglucósido = Penicilina, Ampicilina o Vancomicina + Aminoglucósido

Fuente: Ficha de recolección de datos-Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N°5



Fuente: Ficha de recolección de datos-Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°5 y Gráfico N°5, se observa que *Enterococcus faecium* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Nitrofurantoína (92%) y Vancomicina (62%); mientras que *Enterococcus faecalis* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Vancomicina (98%), Ampicilina (96%), Nitrofurantoína (96%), Penicilina (88%).
- En la Tabla N°5 y Gráfico N°5 se observa que los fármacos que poseen menos del 30% de cepas sensibles con respecto a *Enterococcus faecium*, son: Sinergia con Estreptomicina (27%), Sinergia con Gentamicina (23%), Rifampicina (13%), Ampicilina (6%), Penicilina (6%), Ciprofloxacino (3%) y Norfloxacino (2%); mientras que *Enterococcus faecalis* presenta menos del 30% de sus cepas sensibles a: Sinergia con Estreptomicina (27%), Ciprofloxacino (24%) Sinergia con Gentamicina (23%), Norfloxacino (2%) y Tetraciclina (10%).
- La Tabla N°5 y Gráfico N°5 muestran que el porcentaje de cepas sensibles a Ampicilina y Penicilina es mayor en *Enterococcus faecalis* (96% y 88%) que en *Enterococcus faecium* (6% y 6%). Vancomicina presenta buen porcentaje de

cepas sensibles de *Enterococcus faecalis* (98%) y *Enterococcus faecium* (62%), siendo mayor en el primero. Con respecto a nitrofurantoína, se observa que presenta el mismo porcentaje de cepas sensibles tanto en *Enterococcus faecium* y *faecalis* (96%). La Quinolonas presentan bajo porcentaje de cepas sensibles en ambas especies de enterococos, siendo mucho menor en *Enterococcus faecium* (2% vs 24%).

- En la Tabla N°5 y Gráfico N°5, se observa que existe un bajo porcentaje de cepas sensibles a las Sinergias con Estreptomina y Gentamicina, siendo para *Enterococcus faecium*: 28% y 17%, respectivamente, y para *Enterococcus faecalis*: 27% y 23%.
- En la Tabla N°5 se describe que los altos niveles de resistencia simultánea a Aminoglucósidos para *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, son 63% y 67%, respectivamente.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en
pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°6

**Perfil de sensibilidad de cepas de *Pseudomona aeruginosa* aisladas de urocultivos del
Servicio de Medicina Interna**

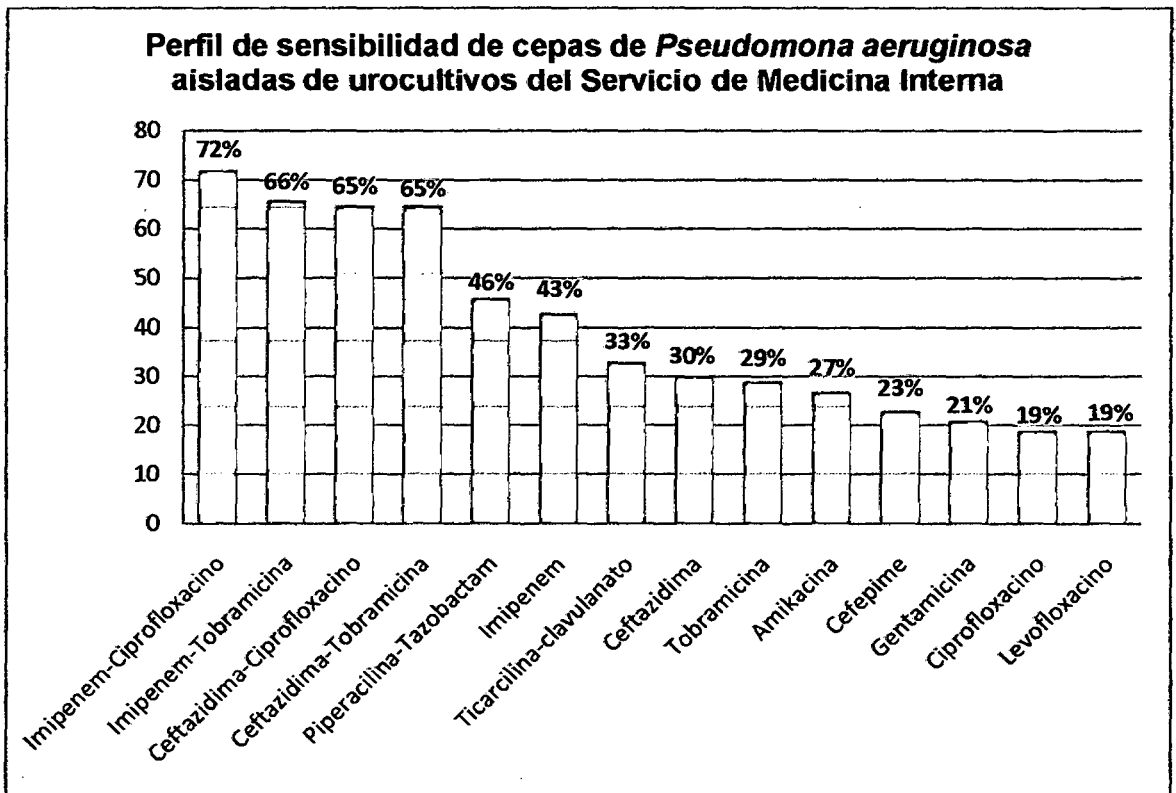
Organismo	Nro. de cepas	% de sensibles													
		ceftazidima	cefepima	imipenem	piperacilina-tazobactam	ticarcilina-acido clavulánico	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacina	Levofloxacina	ceftazidima y/o ciprofloxacina	imipenem y/o ciprofloxacina	imipenem y/o tobramicina	ceftazidima y/o tobramicina
<i>Pseudomona aeruginosa</i> †	70	30	23	43	46	33	27	21	29	19	19	65	72	66	65

† MDR 61%, PDR 46%

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N°6



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°6 y Gráfico N°6, se observa que el porcentaje de cepas de *Pseudomona aeruginosa* sensibles a Imipenem-Ciprofloxacino (72%), Imipenem-Tobramicina (66%), Ceftazidima-Ciprofloxacino (65%) y Ceftazidima-Tobramicina (65%), superan el 60%.
- En la Tabla N°6 y Gráfico N°6, se observa un grupo de 3 fármacos que poseen porcentajes de cepas sensibles similares: Piperacilina-Tazobactam (46%), Imipenem (43%) y Ticarcilina-clavulanato (33%).
- La tabla N°6 y Gráfico N°6, muestra que los fármacos que no superan el 30% de cepas sensibles son: Ceftazidima (30%), Tobramicina (29%), Amikacina (27%), Cefepime (23%), Gentamicina (21%), Ciprofloxacino (19%) y Levofloxacino (19%).
- La Tabla N°6 y Gráfico N°6, detallan que *Pseudomona aeruginosa* presenta un mayor porcentaje de cepas sensibles a las Sinergias de Imipenem-Ciprofloxacino, Imipenem-Tobramicina, Ceftazidima-Ciprofloxacino y Ceftazidima-

Tobramicina, en comparación con cada droga separada. Siendo más sensible a la sinergia imipenem-ciprofloxacino (72%).

- En la Tabla N°6 y Gráfico N°6, se observa que dentro del grupo de los aminoglucósidos, el fármaco que presenta mayor porcentaje de cepas sensibles es Tobramicina (29%), seguido de Amikacina (27%) y Gentamicina (21%).
- La tabla N°6 demuestra que se encontró *Pseudomonas aeruginosa* MDR en 61% de las cepas y PDR en 46%.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en
pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°7

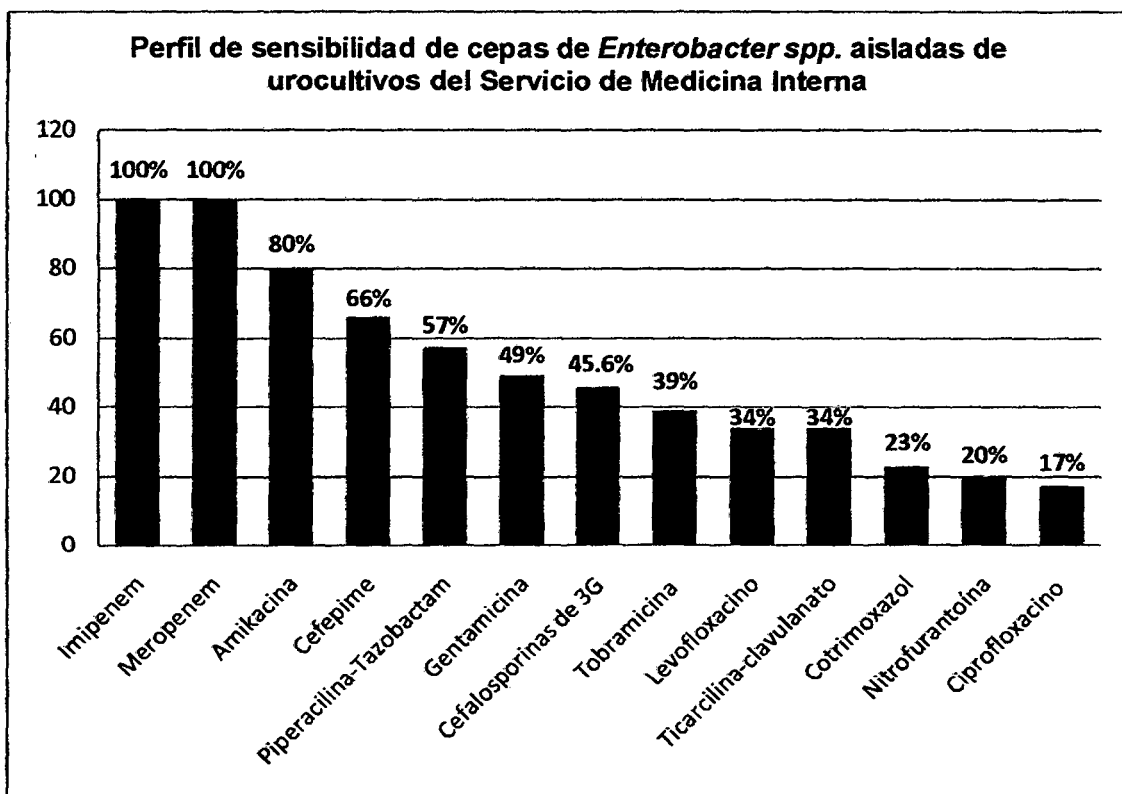
**Perfil de sensibilidad de cepas de *Enterobacter spp.* aisladas de urocultivos del Servicio de
Medicina Interna**

Organismo	Nro. de cepas	% de sensibles																			
		ampicilina	cefazolina	cefotaxima	ceftazidima	ceftriaxona	cefepima	imipenem	meropenem	tazobactam	piperacilina-	clavulánico	ticarcilina-acido	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacina	levofloxacina	sulfametoxazol	trimetoprim-	nitrofurantoina
<i>Enterobacter spp.</i>	35	-	-	34	57	46	66	100	100	57	34	80	49	39	17	34	23	20			

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima Enero del 2009 y Junio del 2010

Gráfico N°7



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°7 y Gráfico N°7, se observa que Imipenem (100%), Meropenem (100%), Amikacina (80%) y Cefepime (66%), son los cuatro fármacos que presentan más del 60% de cepas sensibles.
- La Tabla N°7 y Gráfico N°7, muestran 3 fármacos que no superan el 30% de cepas sensibles: Cotrimoxazol (23%), Nitrofurantoína (20%) y Ciprofloxacino (17%).
- En la Tabla N°7 y Gráfico N°7, se observa que existe un mayor porcentaje de cepas sensibles a Piperacilina-Tazobactam (57%), en comparación a Ticarcilina-clavulanato (34%).
- En la Tabla N°7 y Gráfico N°7, se puede destacar que del grupo de los Aminoglucósidos, Amikacina es la que posee mayor porcentaje de cepas sensibles (80%), en comparación a Gentamicina (49%) y Tobramicina (39%).
- Cabe mencionar que *Enterobacter spp.* es intrínsecamente resistente a ampicilina y cefalosporinas de primera y segunda generación (no se testearon).

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del
tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N° 8

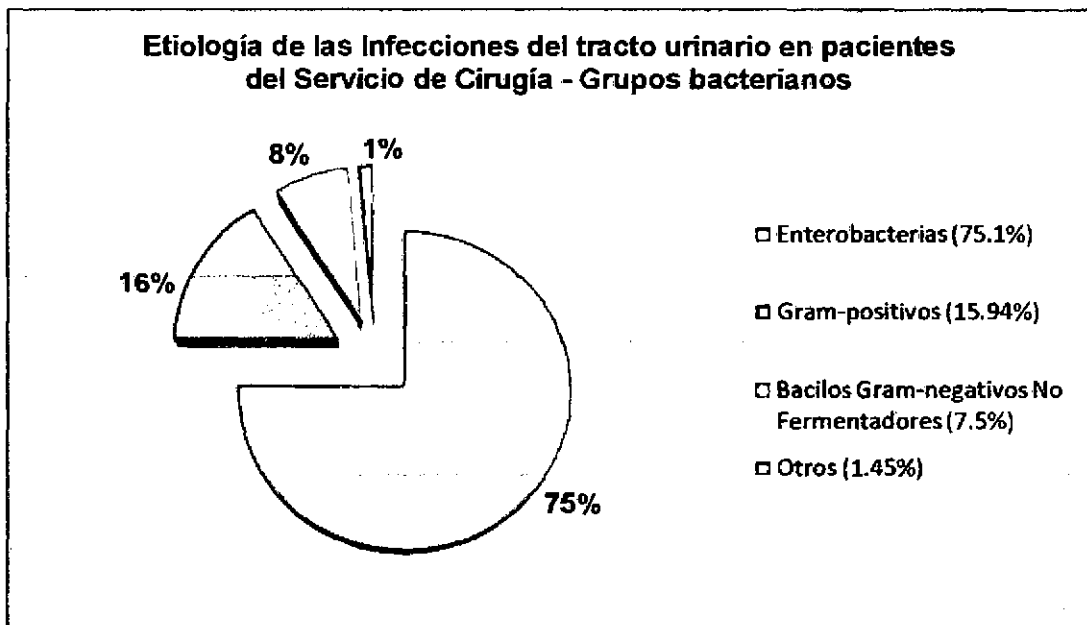
**Etiología de las Infecciones del tracto urinario en pacientes del Servicio
de Cirugía**

Microorganismos	N°	%
<i>Escherichia coli</i>	215	51,93
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	45	10,87
<i>Enterococcus faecium</i>	30	7,25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	5,56
<i>Enterococcus faecalis</i>	22	5,31
<i>Citrobacter freundii</i>	16	3,86
Estafilococo Coagulasa Negativo	10	2,42
<i>Enterobacter</i> spp.	9	2,17
<i>Morganella morganii</i>	9	2,17
<i>Proteus mirabilis</i>	9	2,17
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	1,93
<i>Klebsiella oxytoca</i>	7	1,69
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	0,48
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	0,48
<i>Kluyvera ascorbata</i>	1	0,24
Otros	6	1,45
Total	414	100

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

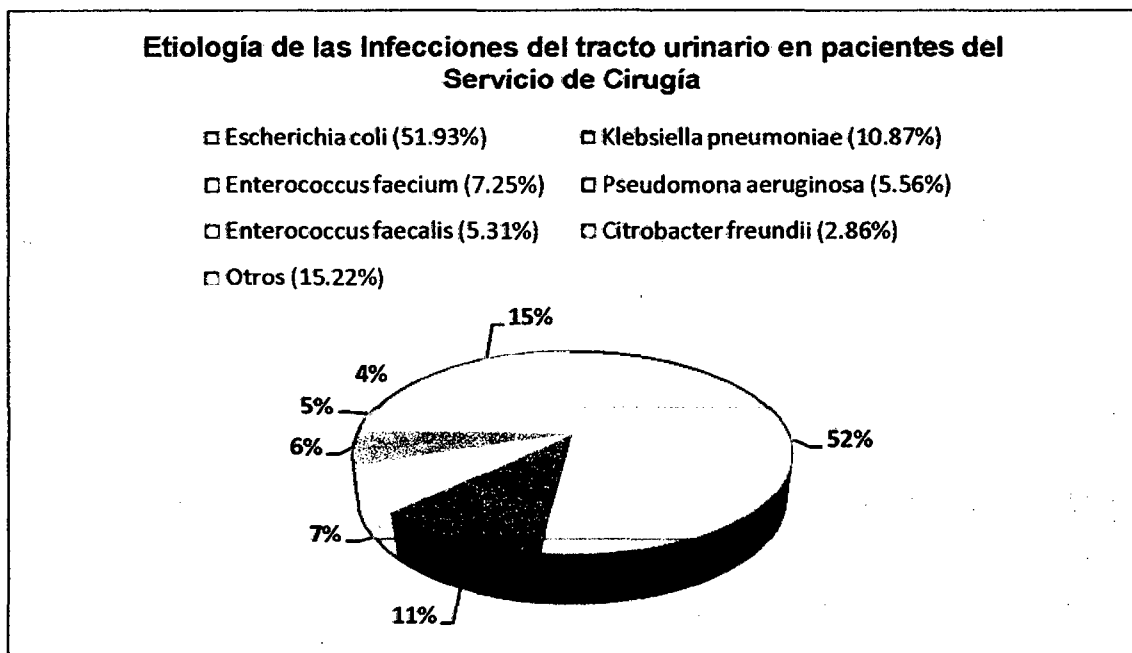
Gráfico N°8



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima Enero del 2009 y Junio del 2010

Gráfico N°9



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la tabla N° 8 y Gráficos 8 y 9, se puede observar que en los Servicios de Cirugía las $\frac{3}{4}$ partes de los aislamientos (75.1%) son *Enterobacterias*; los *Grampositivos* representan un 15.9% de los aislamientos, siendo los *Enterococos* la especie predominante (12.5%) y los *Bacilos Gramnegativos No Fermentadores* representan el 7.5% de los aislamientos, siendo la de mayor frecuencia *Pseudomona aeruginosa*.
- *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, representan el 63% de aislamientos. Si se añaden los *Enterococos* y *Pseudomona aeruginosa* representarían el 81% de los aislamientos.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en
pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°9

**Perfil de sensibilidad de cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos del Servicio de
Cirugía**

Organismo	Nro. de cepas	% de sensibles																		
		BLEE +	ampicilina	cefazolina	cefotaxima	ceftazidima	ceftriaxona	cefepima	imipenem	meropenem	tazobactam-piperacilina	clavulanico-piperacilina	ticarcilina-acido	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacina	levofloxacina	sulfametoxazol-trimetoprim	nitrofurantoina
<i>Escherichia coli</i>	215	49%	11	41	48	50	47	51	100	-	89	63	92	50	47	23	24	28	85 [§]	24 ^ψ

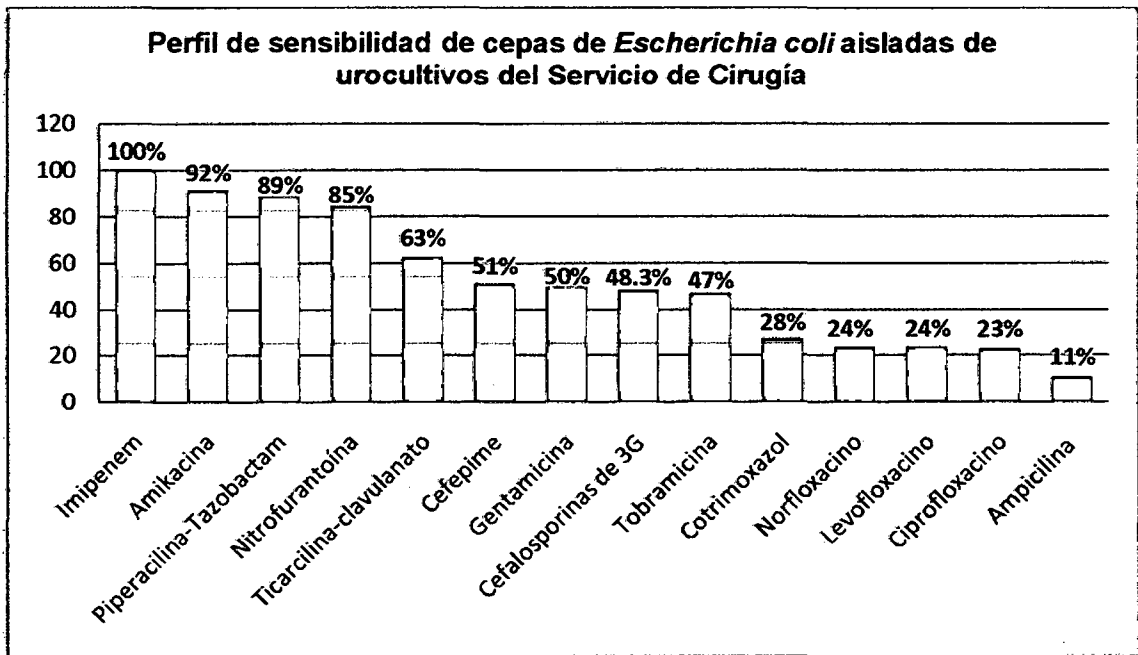
[§] se testaron 176 cepas

^ψ se testaron 34 cepas

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima Enero del 2009 y Junio del 2010

Gráfico N° 10



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°9 y Gráfico N°10, se observa que Imipenem (100%), Amikacina (92%), Piperacilina-Tazobactam (89%), Nitrofurantoína (85%) y Ticarcilina-clavulanato (63%), son los cinco fármacos que presentan más del 60% de cepas sensibles. Además se observa que los porcentajes de cepas sensibles a Cefepime, Gentamicina, Cefalosporinas de tercera generación y Tobramicina son similares (en promedio 49%). Concomitantemente se observa que Cotrimoxazol (28%), las Quinolonas (~23.6%) y Ampicilina (11%) presentan menos del 30% de cepas sensibles.
- En la Tabla N°9 y Gráfico N°10, se observa que existe un mayor porcentaje de cepas sensibles a Piperacilina-Tazobactam (89%), en comparación a Ticarcilina-clavulanato (63%).
- En la Tabla N°9 y Gráfico N° 10, se puede destacar que del grupo de los aminoglucósidos, Amikacina es la que posee mayor porcentaje de cepas sensibles (92%), en comparación a gentamicina (50%) y tobramicina (47%).

- El porcentaje de cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE en los servicios de Cirugía es de 49%.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en
pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°10

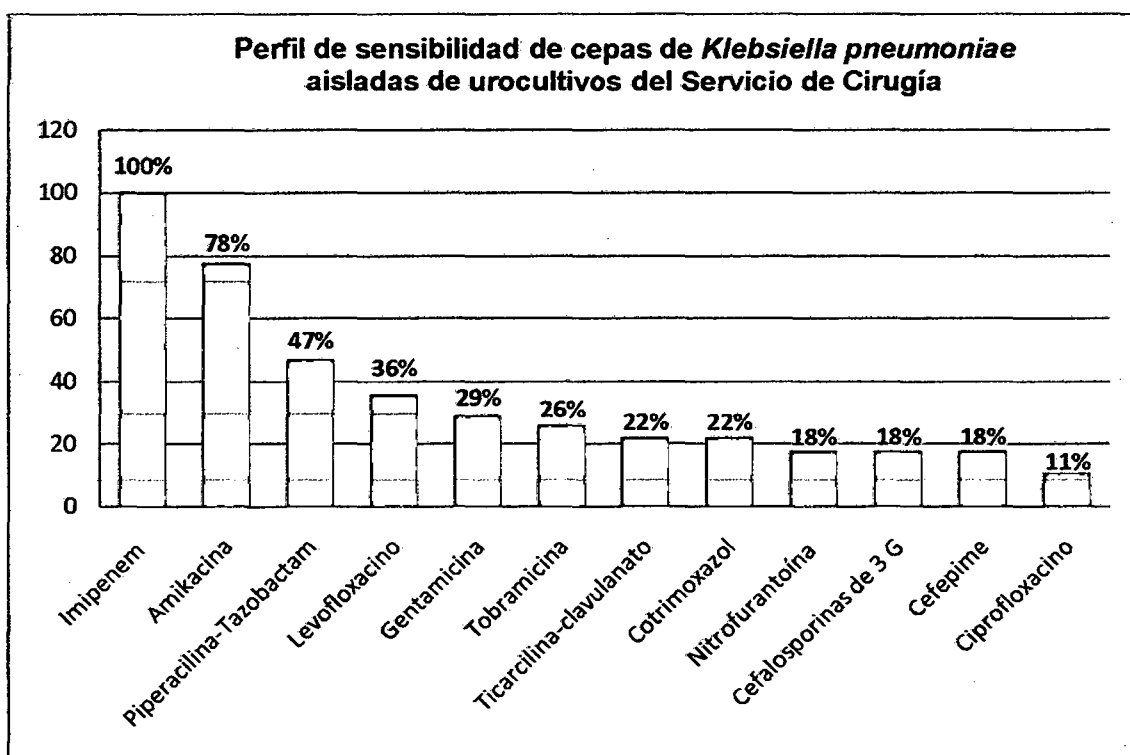
**Perfil de sensibilidad de cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de urocultivos del Servicio
de Cirugía**

Organismo	Nro. de cepas	BLEE +	% de sensibles																		
			ampicilina	cefazolina	cefotaxima	ceftazidima	ceftriaxona	cefepima	imipenem	meropenem	tazobactam	piperacilina-tazobactam	clavulánico	ticarcilina-acido	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacina	levofloxacina	sulfametoxazol	trimetoprim-sulfametoxazol
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	45	80%	-	18	18	18	18	18	18	100	-	47	22	78	29	26	11	36	22	22	18

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima Enero del 2009 y Junio del 2010

Gráfico N°11



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°10 y Gráfico N°11, se observa que el porcentaje de cepas de *Klebsiella pneumoniae* sensibles a Imipenem (100%) y Amikacina (73%) superan el 60%.
- En la Tabla N°10 y Gráfico N°11, se muestra que los fármacos que presentan entre 30 a 60% de cepas sensibles de *Klebsiella pneumoniae* son: Piperacilina-Tazobactam (47%) y Levofloxacino (36%).
- En la Tabla N°10 y Gráfico N°11, se observa que los fármacos que no superan el 30% de cepas sensibles son: Gentamicina (29%), Tobramicina (26%), Ticarcilina-clavulanato (22%), Cotrimoxazol (22%), Nitrofurantoína (18%), Cefalosporinas de tercera generación (18%), Cefepime (18%) y Ciprofloxacino (11%).
- En la Tabla N°10 y Gráfico N° 11, se puede destacar que del grupo de los Aminoglucósidos: Amikacina es la que posee mayor porcentaje de cepas sensibles (78%), en comparación a Gentamicina (29%) y Tobramicina (26%).
- En la Tabla N° 10 y Gráfico N° 11, se observa que existe un mayor porcentaje de cepas sensibles a Piperacilina-

Tazobactam (47%), en comparación a Ticarcilina-clavulanato (22%).

- El porcentaje de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en los servicios de Cirugía es de 80%.
- Es importante mencionar que *Klebsiella pneumoniae* presenta resistencia intrínseca a Ampicilina (no se testeó) y Piperacilina.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en
pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°11

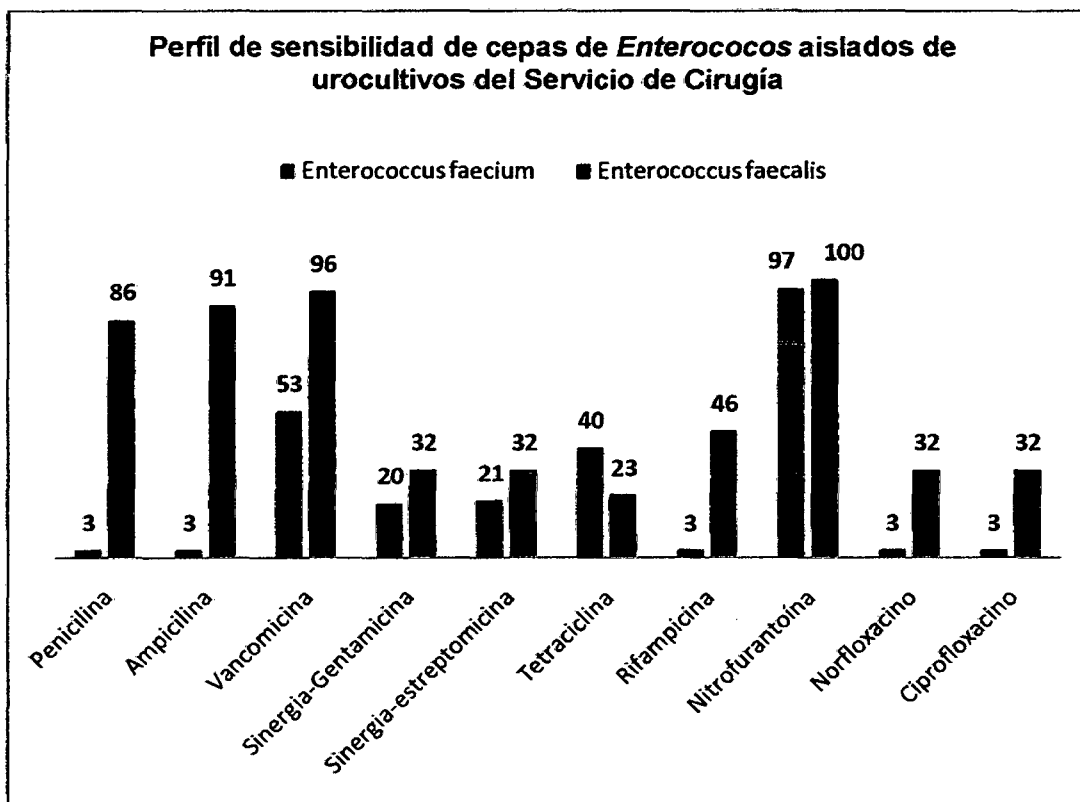
**Perfil de sensibilidad de cepas de *Enterococcus* aislados de urocultivos del Servicio de
Cirugía**

Organismo	Nro. de cepas	% de sensibles									
		penicilina	ampicilina	vancomicina	sinergia gentamicina	sinergia estreptomycina	tetraciclina	rifampicina	nitrofurantoina	norfloxacin	ciprofloxacina
<i>Enterococcus faecium</i>	30	3	3	53	20	21	40	3	97	3	3
<i>Enterococcus faecalis</i>	22	86	91	96	32	32	23	46	100	32	32

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N°12



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°11 y Gráfico N°12, se observa que *Enterococcus faecium* presenta más del 60% de sus cepas sensibles sólo a Nitrofurantoína (97%); mientras que *Enterococcus faecalis* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Nitrofurantoína (100%), Vancomicina (96%), Ampicilina (91%) y Penicilina (86%).
- En la Tabla N°11 y Gráfico N°12, se muestra que los fármacos que poseen menos del 30% de cepas sensibles con respecto a *Enterococcus faecium*, son: Sinergia con Estreptomicina (21%), Sinergia con Gentamicina (20%), Rifampicina (3%), Ampicilina (3%), Penicilina (3%), Ciprofloxacino (3%) y Norfloxacino (3%); mientras que *Enterococcus faecalis* posee menos del 30% de sus cepas sensibles a: Tetraciclina (23%), sin embargo posee fármacos que se encuentran muy cerca del 30% de cepas sensibles como: Sinergia con estreptomicina (32%), Sinergia con gentamicina (32%), Norfloxacino (32%) y Ciprofloxacino (32%).
- La Tabla N°11 y Gráfico N°12 muestran que el porcentaje de cepas sensibles a Ampicilina, Penicilina y Vancomicina es

mayor en *Enterococcus faecalis* (91%, 86% y 96%) que en *Enterococcus faecium* (3%, 3% y 53%). Con respecto a Nitrofurantoína, se observa que ambas especies de *Enterococos* presentan un porcentaje similar cepas sensibles (97-100%). La Quinolonas presentan bajo porcentaje de cepas sensibles en ambas especies de *Enterococos*, siendo mucho menor en *Enterococcus faecium* (3% vs 32%).

- En la Tabla N°11 y Gráfico N°12, se observa que existe un bajo porcentaje de cepas sensibles a las Sinergias con Estreptomina y Gentamicina, siendo para *Enterococcus faecium*: 21% y 20%, respectivamente, y para *Enterococcus faecalis*: 32% y 32%.

Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima Enero del 2009 y Junio del 2010

Tabla N°12

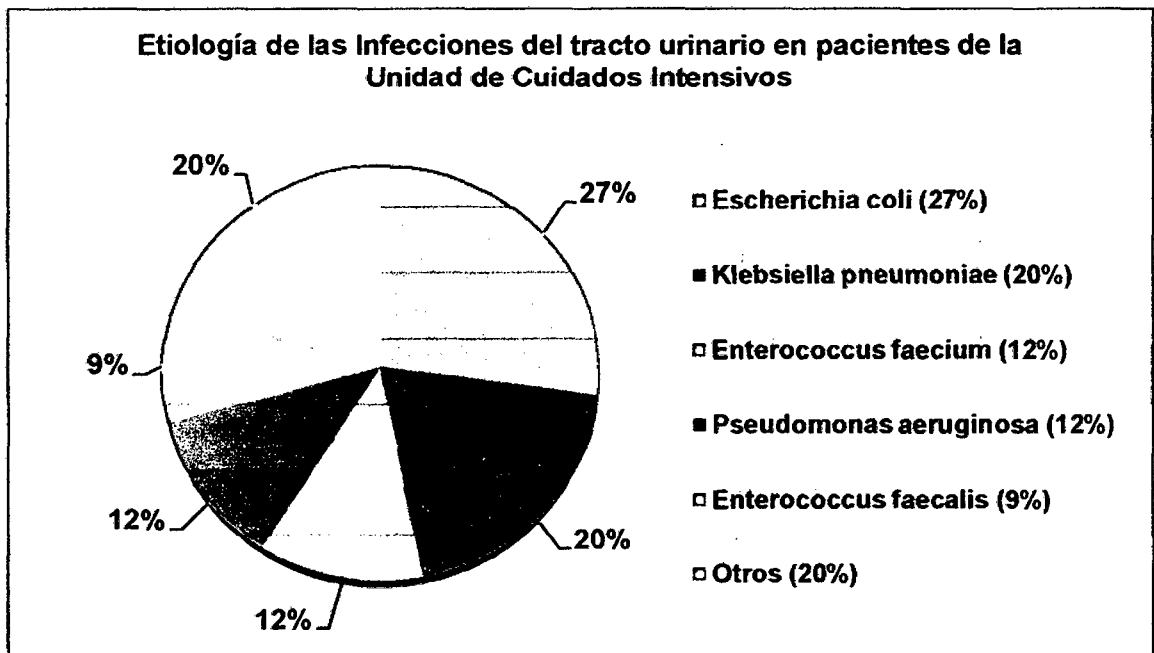
Etiología de las Infecciones del tracto urinario en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos

Microorganismos	N°	%
<i>Escherichia coli</i>	37	27,21
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27	19,85
<i>Enterococcus faecium</i>	16	11,76
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	11,76
<i>Enterococcus faecalis</i>	12	8,82
<i>Proteus mirabilis</i>	5	3,68
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4	2,94
<i>Enterobacter spp.</i>	3	2,21
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	2,21
Estafilococo Coagulasa Negativo	3	2,21
<i>Citrobacter freundii</i>	1	0,74
<i>Citrobacter koseri</i>	1	0,74
<i>Enterococcus gallinarum</i>	1	0,74
Otros	7	5,15
Total	136	100

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

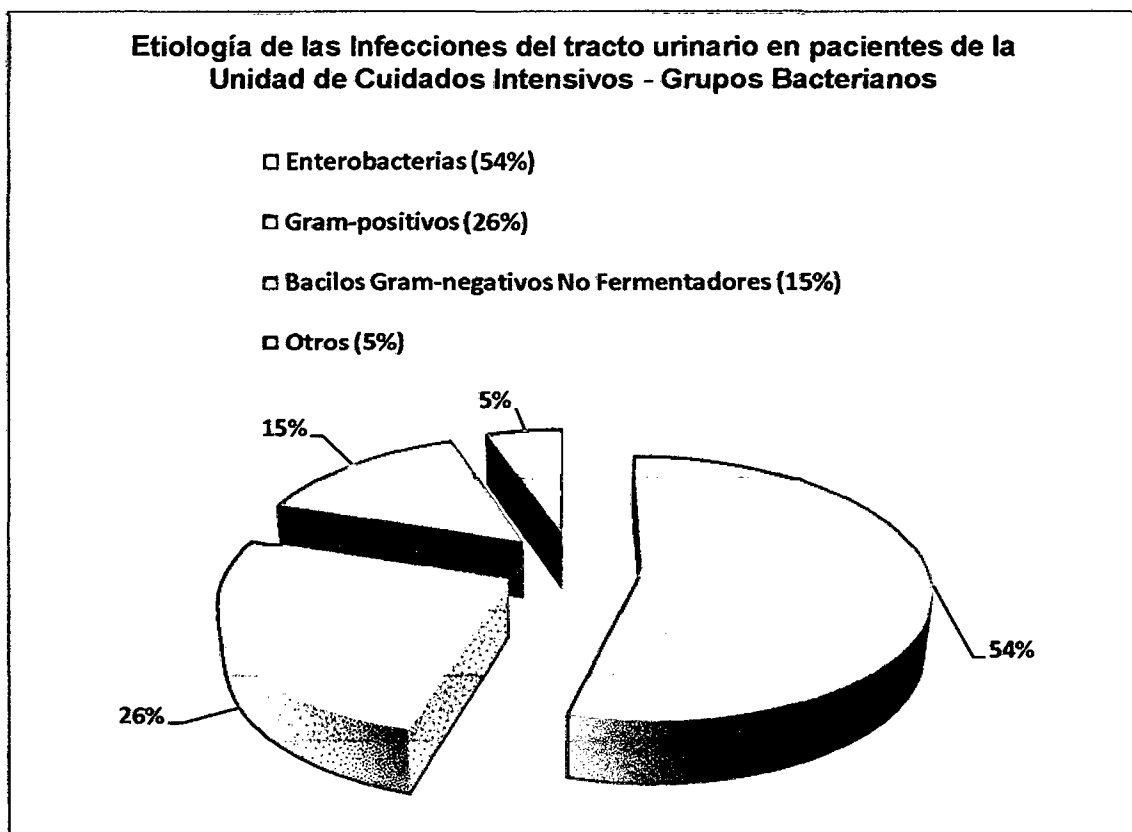
Gráfico N° 13



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N° 14



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la tabla N°12 y gráficos N°13 y 14, se observa que en la Unidad de Cuidados Intensivos, más de la mitad de los aislamientos (54.43%) son *Enterobacterias*, siendo la especie predominante *Escherichia coli* (27.21%); los *Grampositivos* representan un 25.74% de los aislamientos, siendo los *Enterococos* la especie predominante (21.32%) y los *Bacilos gramnegativos no fermentadores* representan el 14.7% de los aislamientos, siendo predominante *Pseudomona aeruginosa* (11.76%)
- En la tabla N°12 y gráfico N°13, se muestra que *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* representan el 47.06% de aislamientos. Si se añaden los *Enterococos* y *Pseudomona aeruginosa* representarían el 80.14% de los aislamientos.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en
pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°13

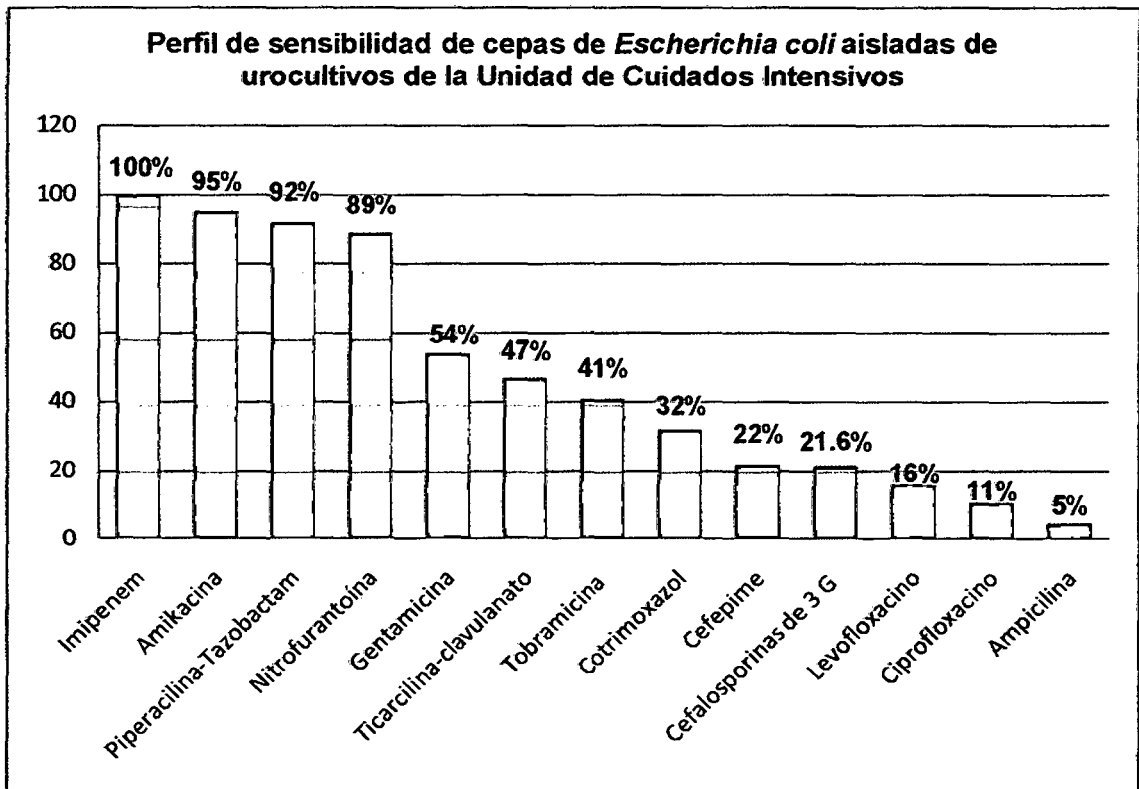
**Perfil de sensibilidad de cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos de la Unidad de
Cuidados Intensivos**

Organismo	Nro. de cepas	% de sensibles																	
		BLEE +	ampicilina	cefazolina	cefotaxima	ceftazidima	ceftiaxona	cefepima	imipenem	meropenem	piperacilina-tazobactam	ticarcilina-acido clavulánico	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacina	levofloxacina	trimetoprim-sulfametoxazol	nitrofurantoina
<i>Escherichia coli</i>	37	73%	5	19	22	24	19	22	100	-	92	47	95	54	41	11	16	32	89 [§]

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima Enero del 2009 y Junio del 2010

Gráfico N°15



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°13 y Gráfico N°15, se observa que Imipenem (100%), Amikacina (95%), Piperacilina-Tazobactam (92%) y Nitrofurantoína (89%) son los cuatro fármacos que presentan más del 60% de cepas sensibles.
- En la Tabla N°13 y Gráfico N°15, se muestra que los fármacos que presentan entre 30 a 60% de cepas sensibles de *Escherichia coli* son: Gentamicina (54%), Ticarcilina-clavulanato (47%), Tobramicina (41%) y Cotrimoxazol (32%).
- En la Tabla N°13 y Gráfico N°15, se muestra que los fármacos que presentan menos del 30% de cepas sensibles de *Escherichia coli* son: Cefepime (22%), Cefalosporinas de tercera generación (21.6%), Quinolonas (~13%) y Ampicilina (5%).
- En la Tabla N°13 se observa que existe un mayor porcentaje de cepas sensibles a Piperacilina-Tazobactam (92%), en comparación a Ticarcilina-clavulanato (47%).
- En la Tabla N°13 y Gráfico N° 15, se puede destacar que del grupo de los Aminoglucósidos, Amikacina es la que posee

mayor porcentaje de cepas sensibles (95%), en comparación a Gentamicina (54%) y Tobramicina (41%).

- El porcentaje de cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE en la Unidad de Cuidados Intensivos es de 73%.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en
pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°14

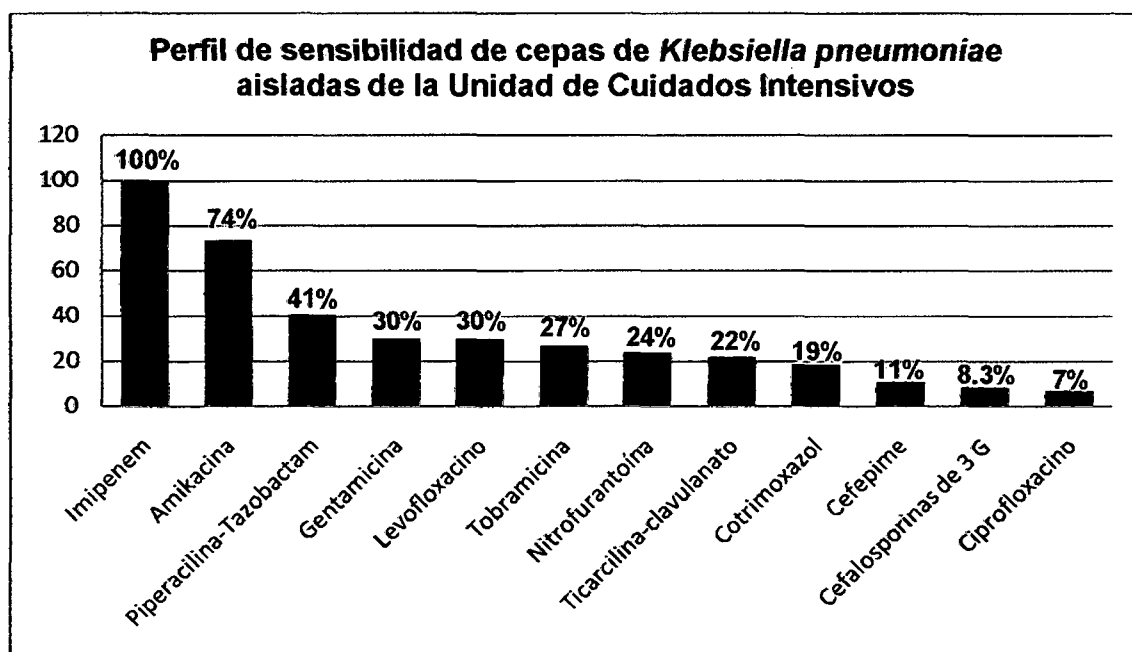
Perfil de sensibilidad de cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de la Unidad de Cuidados Intensivos

Organismo	Nro. de cepas	% de sensibles																		
		BLEE +	ampicilina	cefazolina	cefotaxima	ceftazidima	ceftriaxona	cefepima	Imipenem	meropenem	tazobactam	piperacilina-clavulanico	ficarcilina-acido	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacina	levofloxacina	sulfametoxazol	trimetoprim-sulfametoxazol
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27	85%	-	7	11	7	7	11	100	-	41	22	74	30	27	7	30	19	24	24

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima Enero del 2009 y Junio del 2010

Gráfico N°16



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°14 y Gráfico N°16, se observa que el porcentaje de cepas de *Klebsiella pneumoniae* sensibles a Imipenem (100%) y Amikacina (74%) supera el 60%; Piperacilina-Tazobactam posee el 41% de cepas sensibles; mientras que Gentamicina (30%), Levofloxacino (30%), Tobramicina (27%), Nitrofurantoína (24%), Ticarcilina-clavulanato (22%), Cotrimoxazol (19%), Cefepime (11%), Cefalosporinas de tercera generación (8.3%) y Ciprofloxacino (7%), no superan el 30% de cepas sensibles.
- En la Tabla N°14 y Gráfico N°16, se puede destacar que del grupo de los Aminoglucósidos, Amikacina es la que posee mayor porcentaje de cepas sensibles (74%), en comparación a Gentamicina (30%) y Tobramicina (27%).
- En la Tabla N°14 y Gráfico N° 16, se observa que existe un mayor porcentaje de cepas sensibles a Piperacilina-Tazobactam (41%), en comparación a Ticarcilina-clavulanato (22%).
- El porcentaje de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en la Unidad de Cuidados Intensivos es de 85%.

- Es importante mencionar que *Klebsiella pneumoniae* presenta resistencia intrínseca a Ampicilina (no se testeó) y Piperacilina.

Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima Enero del 2009 y Junio del 2010

Tabla N°15

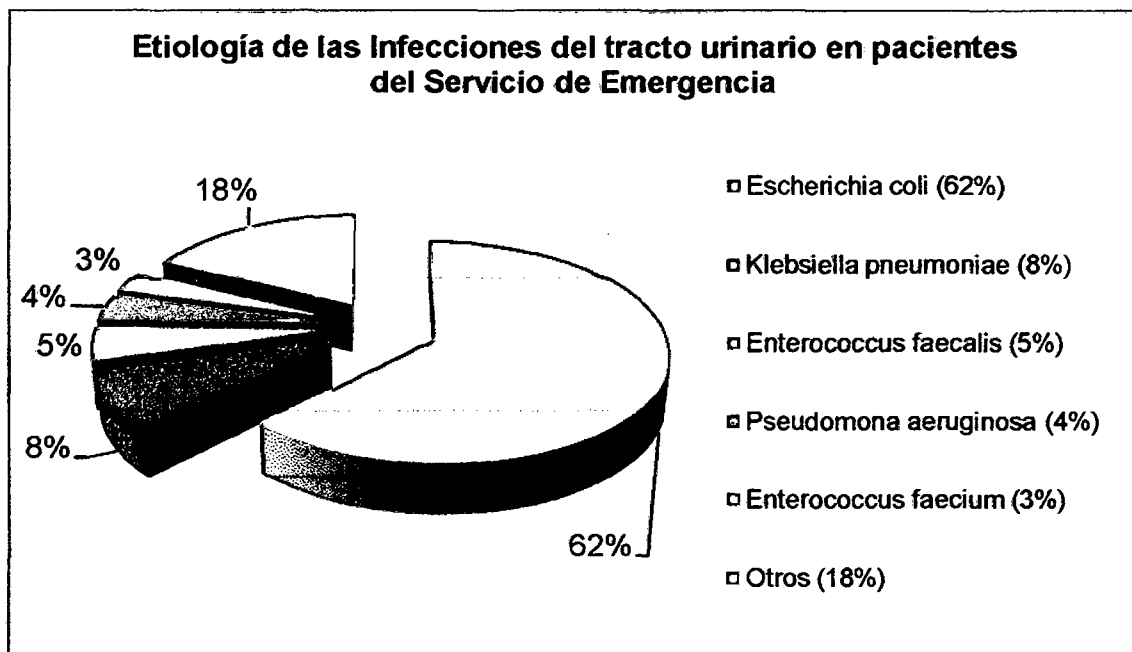
Etiología de las Infecciones del tracto urinario en pacientes del Servicio de Emergencia

Microorganismos	N°	%
<i>Escherichia coli</i>	481	62,55
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	62	8,06
<i>Enterococcus faecalis</i>	38	4,94
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29	3,77
<i>Enterococcus faecium</i>	24	3,12
<i>Estafilococo Coagulasa Negativo</i>	24	3,12
<i>Enterobacter spp.</i>	22	2,86
<i>Proteus mirabilis</i>	22	2,86
<i>Citrobacter freundii</i>	14	1,82
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	9	1,17
<i>Klebsiella oxytoca</i>	7	0,91
<i>Streptococcus agalactiae</i>	7	0,91
<i>Acinetobacter baumannii</i>	6	0,78
<i>Morganella morganii</i>	6	0,78
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	0,52
Otros	14	1,82
Total	769	100

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

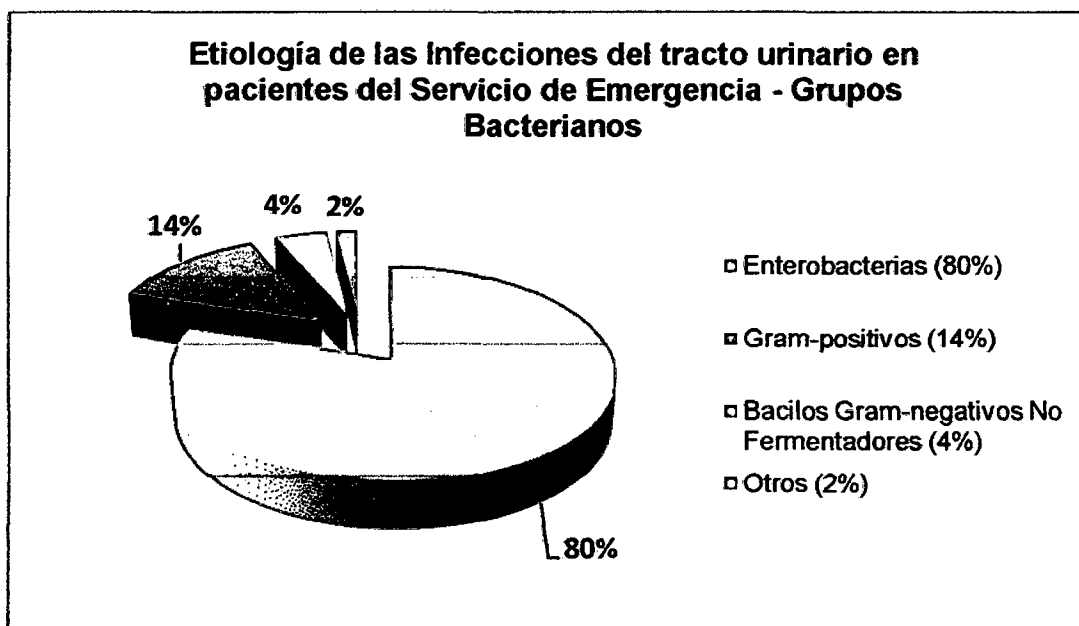
Gráfico N°17



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N°18



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la tabla N°15 y gráficos N°17 y 18, se observa que en el Servicio de Emergencia, más de las $\frac{3}{4}$ partes de los aislamientos (80%) son *Enterobacterias*, siendo *Escherichia coli* la especie predominante (62%); los Grampositivos representan un 14% de los aislamientos, siendo los *Enterococos* la especie predominante (8%), y los Bacilos gramnegativos No Fermentadores representan el 5% de los aislamientos, siendo la de mayor frecuencia *Pseudomona aeruginosa* (4%).
- En la Tabla N°15 y Gráfico N°17, se observa que *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* representan el 70% de aislamientos. Si se añaden los *Enterococos* y *Pseudomona aeruginosa* representarían el 82% de los aislamientos.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en
pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°16

**Perfil de sensibilidad de cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos del Servicio de
Emergencia**

Organismo	Nro. de cepas	% de sensibles																	
		BLEE +	ampicilina	cefazolina	cefotaxima	ceftazidima	ceftriaxona	cefepima	imipenem	tazobactam	piperacilina-clavulanico	amikacina	gentamicina	tobramicina	nitrofurantoina	norfloxacina	ciprofloxacina	levofloxacina	trimetoprim-sulfametoxazol
<i>Escherichia coli</i>	481	42%	13	47	56	56	53	59	100	91	68	92	56	56	85	24 ^ψ	26	30	24

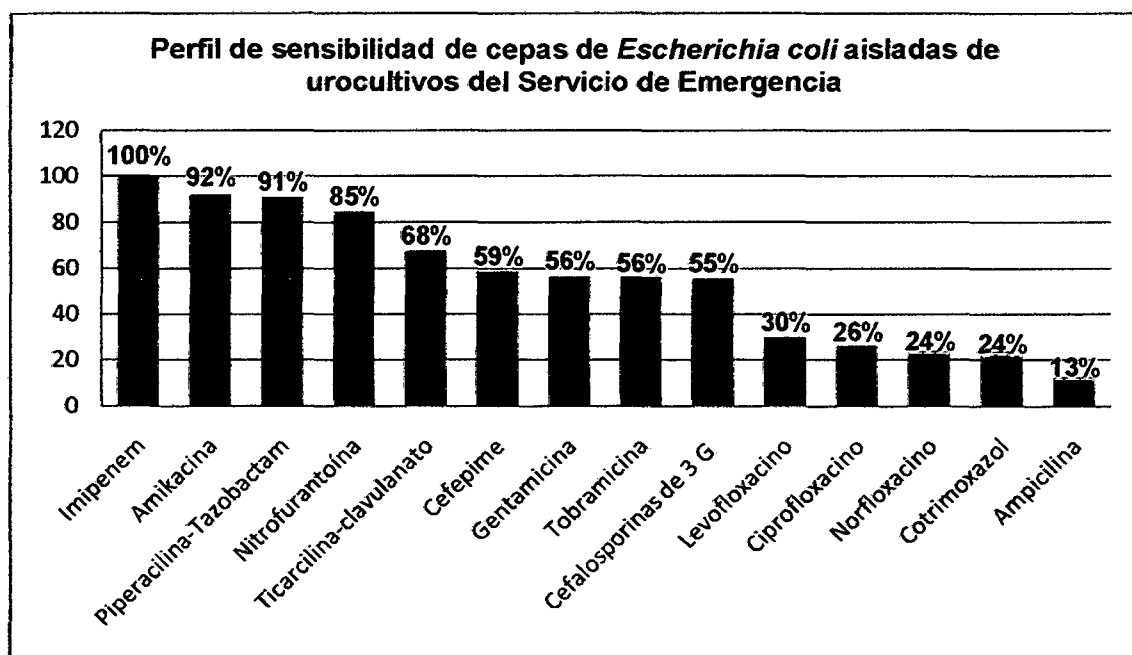
^ψ para norfloxacina se testaron 88 aislamientos

(-) droga no testada o no indicada.

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N°19



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la tabla N°16 y Gráfico N°19, se observa que Imipenem (100%), Amikacina (92%), Piperacilina-Tazobactam (91%), Nitrofurantoína (85%) y Ticarcilina-clavulanato (68%) son los cinco fármacos que presentan más del 60% de cepas de *Escherichia coli* sensibles. Además se observa que los porcentajes de cepas sensibles a Cefalosporinas de Tercera generación (55%), Cefepime (59%), Gentamicina (56%) y Tobramicina (56%) son similares (en promedio 56.5%). Concomitantemente se observa que las Quinolonas (~26.6%), Cotrimoxazol (24%) y Ampicilina (16%) presentan menos del 30% de cepas sensibles.
- En la Tabla N°16 y Gráfico N° 19, se observa que existe un mayor porcentaje de cepas sensibles a Piperacilina-Tazobactam (91%), en comparación a Ticarcilina-clavulanato (68%).
- En la Tabla N°16 y Gráfico N° 19, se puede destacar que del grupo de los aminoglucósidos, Amikacina es la que posee mayor porcentaje de cepas sensibles (92%), en comparación a gentamicina (56%) y tobramicina (56%).

- El porcentaje de cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE en el Servicio de Emergencia es de 42%.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en
pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°17

Perfil de sensibilidad de cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de urocultivos del Servicio de Emergencia

Organismo	Nro. de cepas	% de sensibles																	
		BLEE +	ampicilina	cefazolina	cefotaxima	ceftazidima	ceftriaxona	cefepime	imipenem	tazobactam-piperacilina	clavulánico	ticarcilina-acido	amikacina	gentamicina	tobramicina	nitrofurantoina	norfloxacina	ciprofloxacina	levofloxacina
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	62	69%	-	24	29	29	29	29	100	53	34	87	44	28	28	-	16	26	36

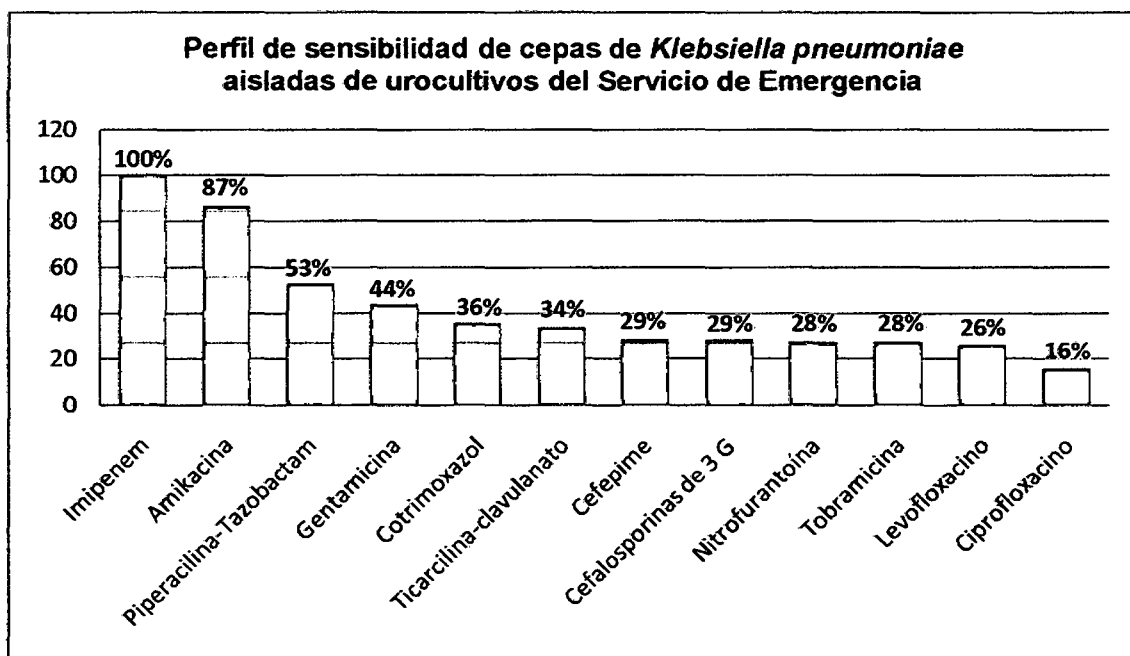
Ψ para norfloxacina se testaron 88 aislamientos

(-) droga no testada o no indicada.

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima Enero del 2009 y Junio del 2010

Gráfico N°20



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°17 y Gráfico N°20, se observa que el porcentaje de cepas de *Klebsiella pneumoniae* sensibles a Imipenem (100%) y Amikacina (83%) supera el 60%; Piperacilina-Tazobactam posee el 53% de cepas sensibles; Gentamicina (44%), Cotrimoxazol (36%) y Ticarcilina-clavulanato (34%), poseen un porcentaje similar de cepas de sensibles; mientras que Cefepime (29%), Cefalosporinas de tercera generación (29%), Nitrofurantoina (28%), Tobramicina (28%), Levofloxacino (26%) y Ciprofloxacino (26%), poseen menos del 30% de cepas sensibles.
- En la Tabla N°17 y Gráfico N°20, se puede destacar que del grupo de los Aminoglucósidos, Amikacina es la que posee mayor porcentaje de cepas sensibles (87%), en comparación a Gentamicina (44%) y Tobramicina (28%).
- En la Tabla N°17 y Gráfico N°20, se observa que existe un mayor porcentaje de cepas sensibles a Piperacilina-Tazobactam (53%), en comparación a Ticarcilina-clavulanato (34%).

- El porcentaje de cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en el Servicio de Emergencia es de 69%.
- Es importante mencionar que *Klebsiella pneumoniae* presenta resistencia intrínseca a Ampicilina (no se testeó) y Piperacilina.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en
pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°18

**Perfil de sensibilidad de cepas de *Enterococos* aisladas de urocultivos del Servicio de
Emergencia**

Organismo	Nro. de cepas	% de sensibles									
		penicilina	ampicilina	vancomicina	sinergia gentamicina	sinergia estreptomycinina	tetraciclina	rifampicina	nitrofurantoína	norfloxacina	ciprofloxacina
<i>Enterococcus faecium</i> †	24	4	4	83	17	33	42	4	92	0	0
<i>Enterococcus faecalis</i> ‡	38	90	95	95	40	37	16	63	100	32	34

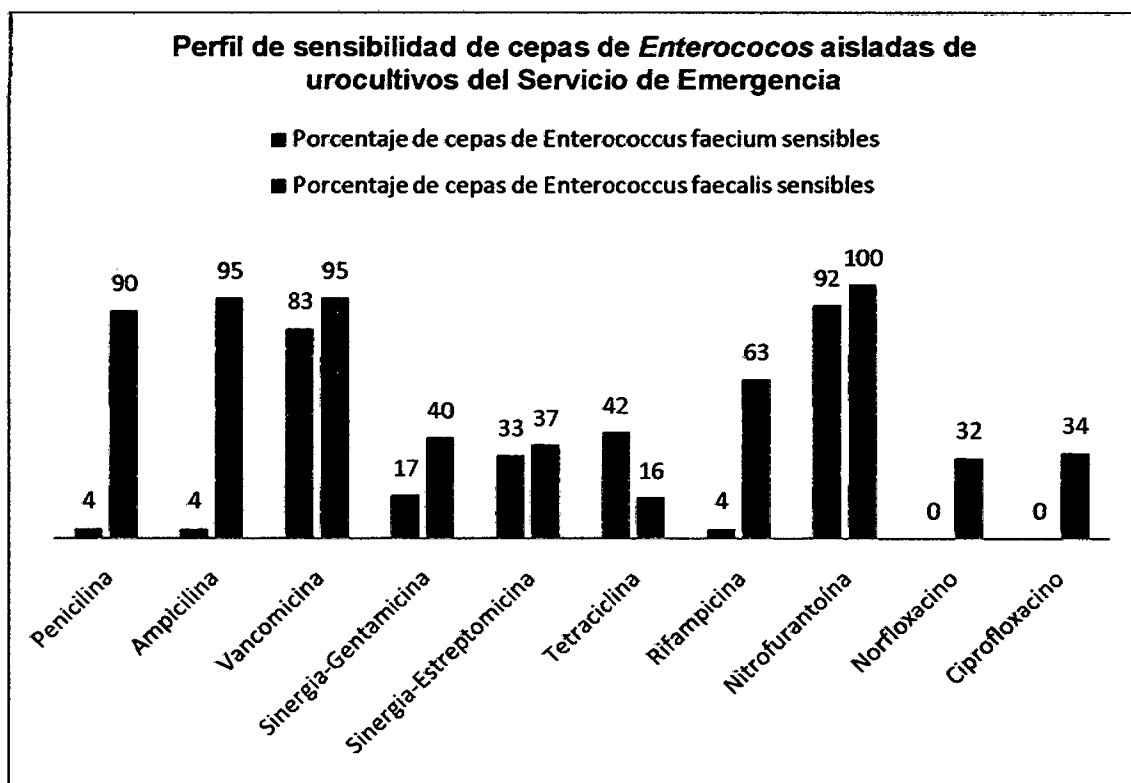
† 58% de alto nivel de resistencia simultánea a gentamicina y estreptomycinina

‡ 54% de alto nivel de resistencia simultánea a gentamicina y estreptomycinina

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N°21



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°18 y Gráfico N°21, se observa que *Enterococcus faecium* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Nitrofurantoína (92%) y Vancomicina (83%); mientras que *Enterococcus faecalis* presenta más del 60% de sus cepas sensibles a Nitrofurantoína (100%), Vancomicina (95%), Ampicilina (95%), Penicilina (90%) y Rifampicina (63%).
- En la Tabla N°18 y Gráfico N°21 se observa que los fármacos que poseen menos del 30% de cepas sensibles con respecto a *Enterococcus faecium* son: Sinergia con Gentamicina (17%), Rifampicina (4%), Ampicilina (4%), Penicilina (4%), Ciprofloxacino (0%) y Norfloxacino (0%); mientras que *Enterococcus faecalis* presenta menos del 30% de sus cepas sensibles a: Tetraciclina (16%).
- La Tabla N°18 y Gráfico N°21 muestran que el porcentaje de cepas sensibles a Ampicilina y Penicilina es mayor en *Enterococcus faecalis* (95% y 90%) que en *Enterococcus faecium* (4% y 4%). Vancomicina presenta buen porcentaje de cepas sensibles de *Enterococcus faecalis* (95%) y *Enterococcus faecium* (83%), siendo mayor en el primero. Con

respecto a Nitrofurantoina, se observa que presentan un porcentaje similar de cepas sensibles de *Enterococcus faecium* y *faecalis* (92 y 100%). La Quinolonas presentan bajo porcentaje de cepas sensibles en ambas especies de enterococos, siendo mucho menor en *Enterococcus faecium* (0% vs 33%).

- En la Tabla N°18 y Gráfico N°21, se observa que existe un bajo porcentaje de cepas sensibles a las Sinergias con Estreptomicina y Gentamicina, siendo para *Enterococcus faecium*: 33% y 17%, respectivamente, y para *Enterococcus faecalis*: 37% y 40%.
- En la Tabla N°18 se describe que los altos niveles de resistencia simultánea a Aminoglucósidos para *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, son 58% y 54%, respectivamente.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en
pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°19

**Perfil de sensibilidad de cepas de *Pseudomona aeruginosa* aisladas de urocultivos del
Servicio de Emergencia**

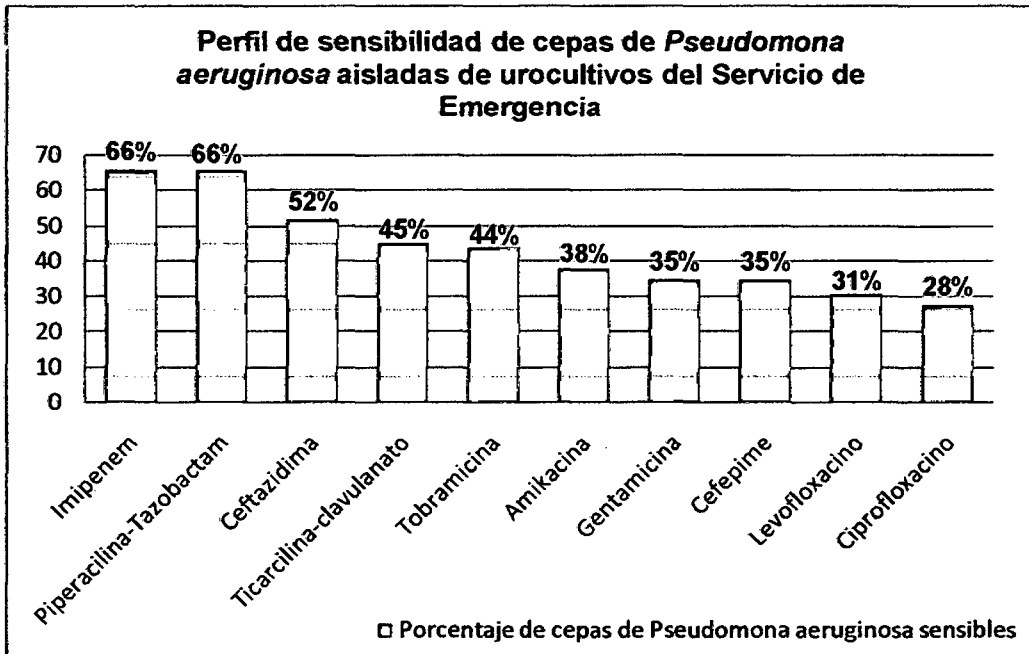
Organismo	Nro. de cepas	% de sensibles									
		ceftazidima	cefepima	imipenem	piperacilina-tazobactam	ticarcilina-acido clavulanico	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacina	levofloxacina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	29	52	35	66	66	45	38	35	44	28	31

* MDR 48%, PDR 22%

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima Enero del 2009 y Junio del 2010

Gráfico N°22



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°19 y Gráfico N°22, se observa que el porcentaje de cepas de *Pseudomona aeruginosa* sensibles a Imipenem (66%) y Piperacilina-Tazobactam (66%), superan el 60%.
- La Tabla N°19 y Gráfico N°22, muestra que el único fármaco que no supera el 30% de cepas sensibles es Ciprofloxacino (28%), sin embargo, se encuentran muy cerca Levofloxacino (31%), Gentamicina (35%), Cefepime (35%) y Amikacina (38%).
- En la Tabla N°19 y Gráfico N°22, se observa que dentro del grupo de los aminoglucósidos, el fármaco que presenta mayor porcentaje de cepas sensibles es Tobramicina (44%), seguido de Amikacina (38%) y Gentamicina (35%).
- En la Tabla N°19 y Gráfico N°22, se observa que existe un mayor porcentaje de cepas sensibles a Piperacilina-Tazobactam (66%), en comparación a Ticarcilina-clavulanato (45%).
- La tabla N°19 demuestra que se encontró *Pseudomona aeruginosa* MDR en 48% de las cepas y PDR en 22%.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto urinario en
pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°20

Diez primeros agentes etiologicos de Infecciones del Tracto urinario por Servicio

Medicina Interna	N°	%	Cirugía	N°	%
1. <i>Escherichia coli</i>	544	45,83	1. <i>Escherichia coli</i>	215	51,93
2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	188	15,84	2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	45	10,87
3. <i>Enterococcus faecium</i>	104	8,76	3. <i>Enterococcus faecium</i>	30	7,25
4. <i>Enterococcus faecalis</i>	82	6,91	4. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	5,56
5. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	70	5,9	5. <i>Enterococcus faecalis</i>	22	5,31
6. <i>Estafilococo Coagulasa Negativo</i>	42	3,54	6. <i>Citrobacter freundii</i>	16	3,86
7. <i>Enterobacter spp.</i>	35	2,95	7. <i>Estafilococo Coagulasa Negativo</i>	10	2,42
8. <i>Proteus mirabilis</i>	24	2,02	8. <i>Enterobacter spp.</i>	9	2,17
9. <i>Citrobacter freundii</i>	22	1,85	9. <i>Morganella morganii</i>	9	2,17
10. <i>Klebsiella oxytoca</i>	19	1,60	10. <i>Proteus mirabilis</i>	9	2,17

Unidad de Cuidados Intensivos	N°	%	Emergencia	N°	%
1. <i>Escherichia coli</i>	37	27,21	1. <i>Escherichia coli</i>	481	62,55
2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	27	19,85	2. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	62	8,06
3. <i>Enterococcus faecium</i>	16	11,76	3. <i>Enterococcus faecalis</i>	38	4,94
4. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16	11,76	4. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	29	3,77
5. <i>Enterococcus faecalis</i>	12	8,82	5. <i>Enterococcus faecium</i>	24	3,12
6. <i>Proteus mirabilis</i>	5	3,68	6. <i>Estafilococo Coagulasa Negativo</i>	24	3,12
7. <i>Acinetobacter baumannii</i>	4	2,94	7. <i>Enterobacter spp.</i>	22	2,86
8. <i>Enterobacter spp.</i>	3	2,21	8. <i>Proteus mirabilis</i>	22	2,86
9. <i>Staphylococcus aureus</i>	3	2,21	9. <i>Citrobacter freundii</i>	14	1,82
10. <i>Estafilococo Coagulasa Negativo</i>	3	2,21	10. <i>Staphylococcus saprophyticus</i>	9	1,17

- En la Tabla N°20 se observa que las principales bacterias causantes de Infecciones del Tracto Urinario en los 4 Servicios estudiados, son: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococos* y *Pseudomona aeruginosa*.
- En la tabla N°20, se observa que en la Unidad de Cuidados Intensivos existe un menor porcentaje de aislamientos de *Enterobacterias*, sin embargo, presenta mayor cantidad de aislamientos de *Enterococos* y *Bacilos Gram-negativos no fermentadores*, en comparación con los otros 3 servicios.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°21

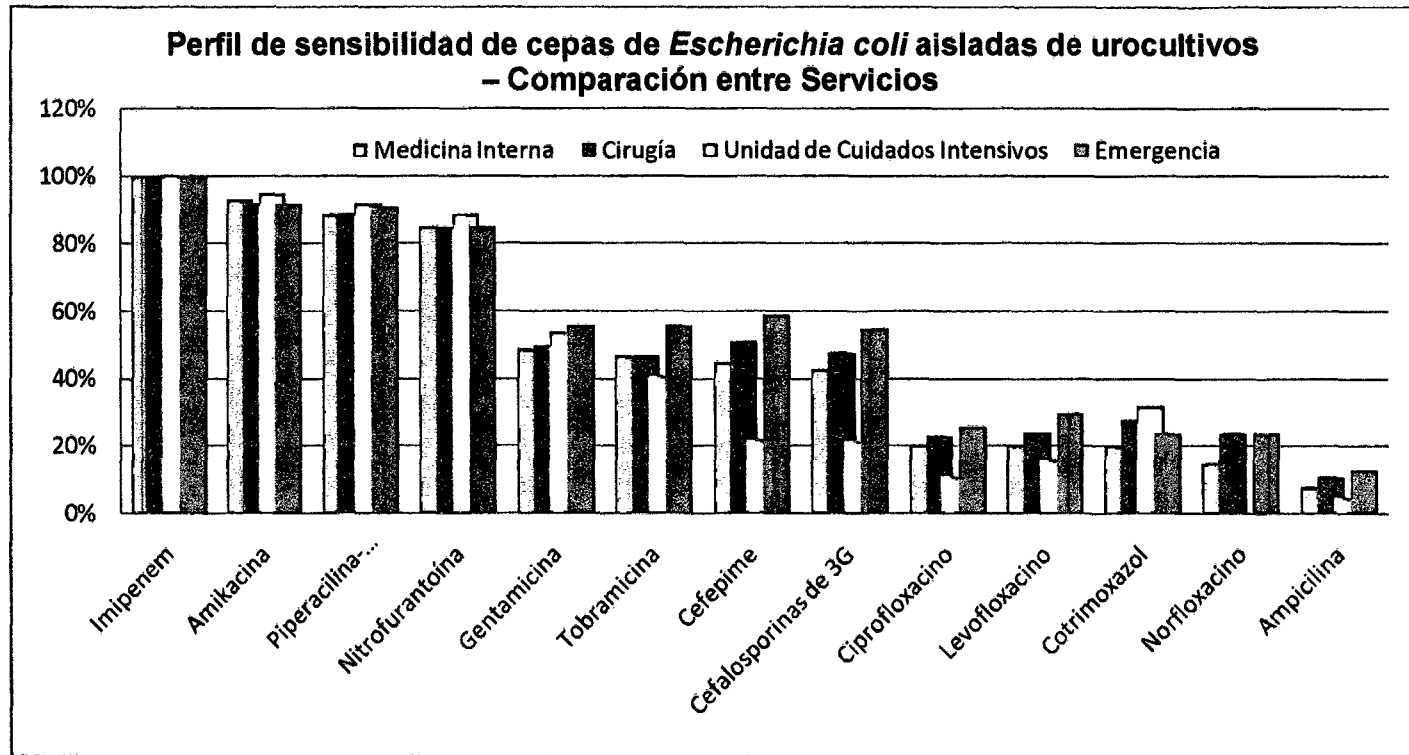
**Perfil de sensibilidad de cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos – Comparación
entre Servicios**

Servicio	Nro. de cepas	BLEE + (%)	% de sensibles																	
			ampicilina	cefazolina	cefotaxima	ceftazidima	ceftriaxona	cefepima	imipenem	meropenem	tazobactam	piperacilina-	clavulánico	ticarcilina-acido	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacina	levofloxacina	sulfametoxazol
Medicina Interna	544	54%	8	37	43	44	42	45	100	-	89	57	93	49	47	20	20	20	85	15
Cirugía	215	49%	11	41	48	50	47	51	100	-	89	63	92	50	47	23	24	28	85	24
Unidad de Cuidados Intensivos	37	73%	5	19	22	24	19	22	100	-	92	47	95	54	41	11	16	32	89	-
Emergencia	481	42%	13	47	56	56	53	59	100	-	91	68	92	56	56	26	30	24	85	24

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N°23



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°21 y Gráfico N°23, se observa que Imipenem, Amikacina, Piperacilina-Tazobactam y Nitrofurantoína son los cuatro fármacos que superan el 60% de cepas sensibles y además presentan un perfil de sensibilidad muy similar en los cuatro Servicios analizados.
- En la Tabla N°21 y Gráfico N°23, se muestra que las cepas de *Escherichia coli* aisladas de la Unidad de Cuidados Intensivos presentan el menor porcentaje de cepas sensibles a Cefalosporinas de tercera generación, Cefepime, Tobramicina, Ciprofloxacino y Levofloxacino.
- La Tabla N°21 y Gráfico N°23, demuestran existen 5 fármacos que no superan el 30% de cepas sensibles en los cuatro servicios analizados, estos son: Ciprofloxacino, Levofloxacino, Cotrimoxazol, Norfloxacino y Ampicilina.
- En la Tabla N°21, se observa que las cepas de *Escherichia coli* aisladas de la Unidad de Cuidados Intensivos, presentan el mayor porcentaje de aislamientos productores de BLEE (73%); mientras que las cepas aisladas del Servicio de Emergencia presentan el menor porcentaje de aislamientos productores de BLEE (42%).

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°22

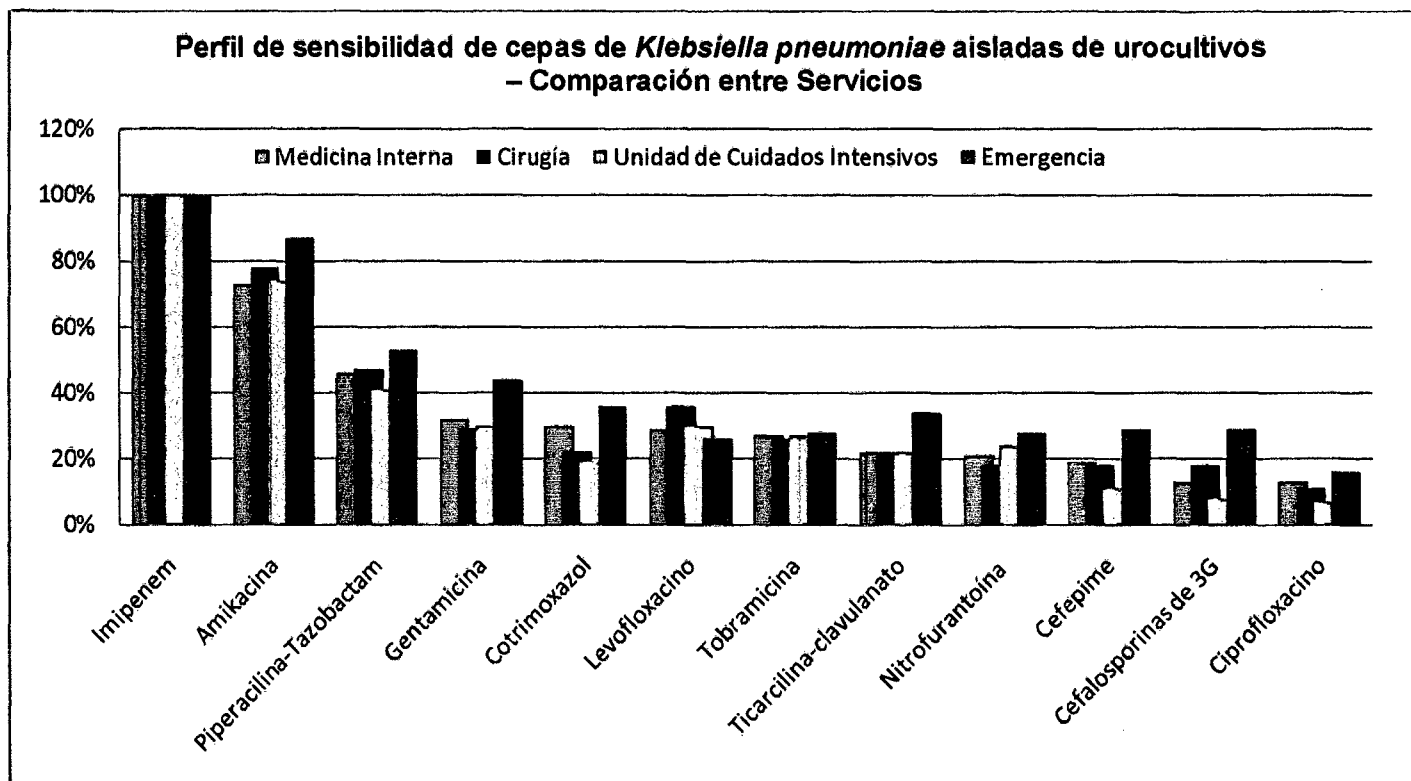
**Perfil de sensibilidad de cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de urocultivos –
Comparación entre Servicios**

Servicio	Nro. de cepas	BLEE + (%)	% de sensibles																	
			ampicilina	cefazolina	cefotaxima	ceftazidima	ceftriaxona	cefepima	imipenem	meropenem	piperacilina-tazobactam	ticarcilina-acido clavulánico	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacina	levofloxacina	trimetoprim-sulfametoxazol	nitrofurantoina	norfloxacina
Medicina Interna	188	82%	-	11	13	14	13	19	100	-	46	22	73	32	27	13	29	30	21	13
Cirugia	45	80%	-	18	18	18	18	18	100	-	47	22	78	29	26	11	36	22	18	-
Unidad de Cuidados Intensivos	27	85%	-	7	11	7	7	11	100	-	41	22	74	30	27	7	30	19	24	-
Emergencia	62	69%	-	24	29	29	29	29	100	-	53	34	87	44	28	16	26	36	28	-

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N°24



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°22 y Gráfico N°24, se observa que Imipenem y Amikacina, son los dos fármacos que superan el 60% de cepas sensibles en los 4 Servicios analizados, sin embargo se observa que Amikacina presenta un mayor porcentaje de cepas sensibles en el Servicio de Emergencia, mientras que Imipenem presenta el mismo porcentaje de cepas sensibles en los 4 Servicios.
- En la Tabla N°22 y Gráfico N°24, se muestra que las cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de la Unidad de Cuidados Intensivos presentan el menor porcentaje de cepas sensibles a Cotrimoxazol, Cefalosporinas de tercera generación, Cefepime y Ciprofloxacino.
- La Tabla N°22 y Gráfico N°24, demuestran existen 5 fármacos que no superan el 30% de cepas sensibles en los cuatro servicios analizados, estos son: Tobramicina, Nitrofurantoína, Cefepime, Cefalosporinas de tercera generación y Ciprofloxacino.
- En la Tabla N°22, se observa que las cepas de *Escherichia coli* aisladas de la Unidad de Cuidados Intensivos, presentan el mayor porcentaje de aislamientos productores de BLEE (85%); mientras que las cepas aisladas del Servicio de Emergencia presentan el menor porcentaje de aislamientos productores de BLEE (69%).

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°23

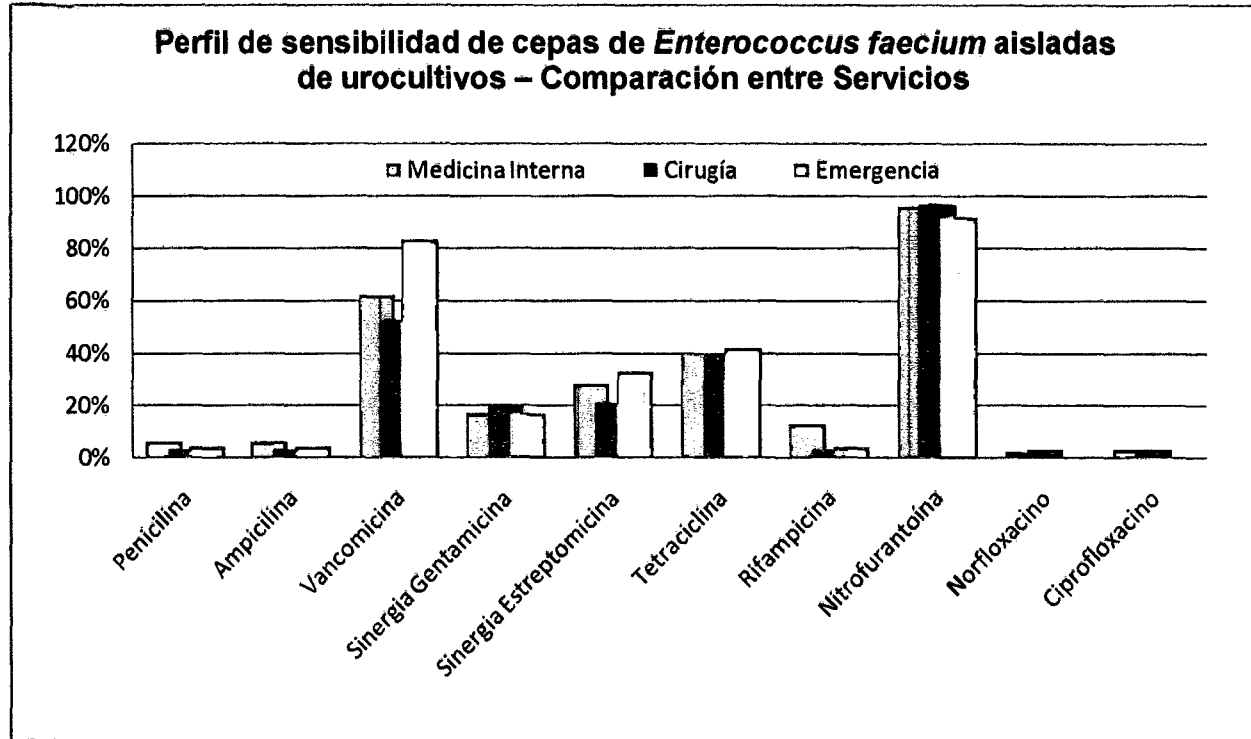
**Perfil de sensibilidad de cepas de *Enterococcus faecium* aisladas de urocultivos –
Comparación entre Servicios**

Servicio	Nro. de cepas	% de sensibles									
		penicilina	ampicilina	vancomicina	sinergia gentamicina	sinergia estreptomina	tetraciclina	rifampicina	nitrofurantoina	norfloxacina	ciprofloxacina
Medicina Interna	104	6	6	62	17	28	39	13	96	2	3
Cirugía	30	3	3	53	20	21	40	3	97	3	3
Emergencia	24	4	4	83	17	33	42	4	92	0	0

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N°25



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°23 y Gráfico N°25, se observa que Nitrofurantoína es el único fármaco que supera el 60% de cepas sensibles en los 3 Servicios analizados, además se observa que Vancomicina supera el 60% de cepas sensibles en los Servicios de Medicina Interna y Emergencia, pero no en Cirugía.
- La Tabla N°23 y Gráfico N°25, demuestran existen 6 fármacos que no superan el 30% de cepas sensibles en los tres servicios analizados, estos son: Penicilina, Ampicilina, Sinergia-Gentamicina, Rifampicina, Norfloxacino y Ciprofloxacino.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°24

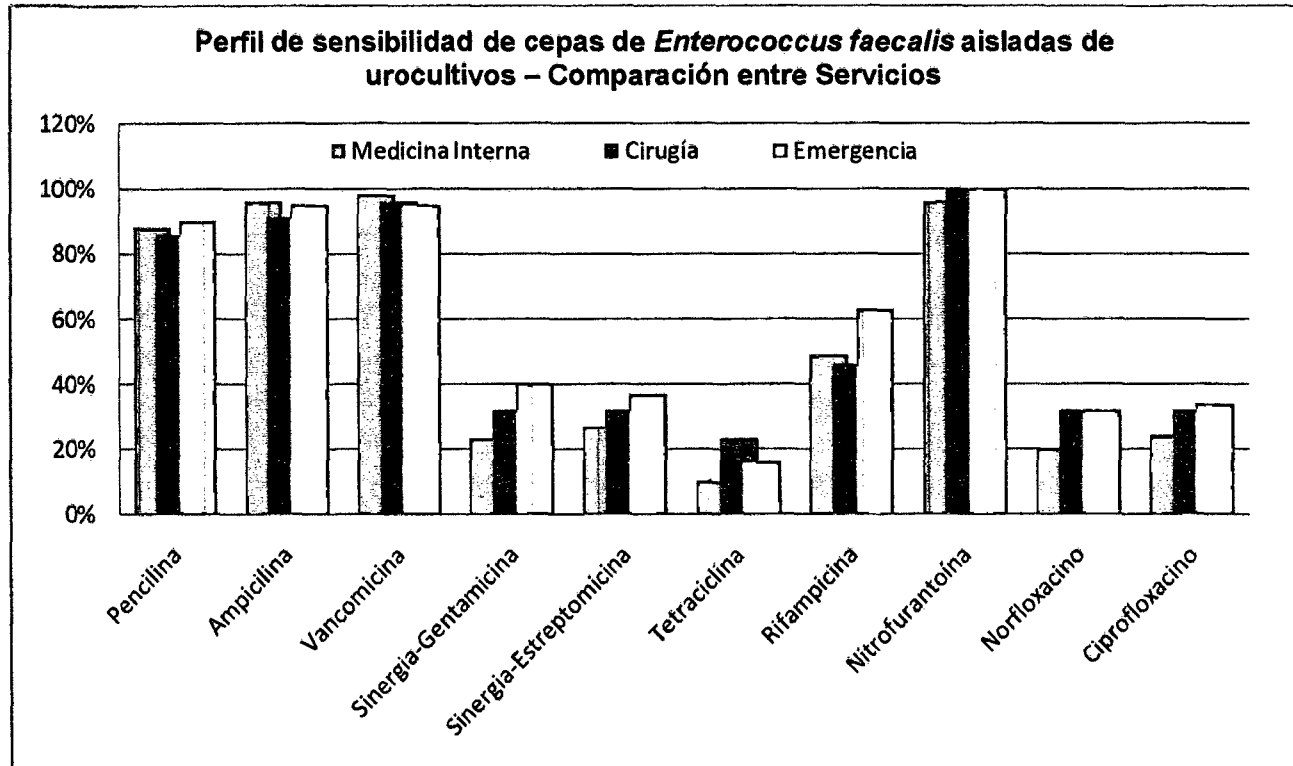
**Perfil de sensibilidad de cepas de *Enterococcus faecalis* aisladas de urocultivos –
Comparación entre Servicios**

Servicio	Nro. de cepas	% de sensibles									
		penicilina	ampicilina	vancomicina	gentamicina	sinergia estreptomocina	sinergia tetraciclina	rifampicina	nitrofurantoina	norfloxacina	ciprofloxacina
Medicina Interna	82	88	96	98	23	27	10	49	96	20	24
Cirugía	22	86	91	96	32	32	23	46	100	32	32
Emergencia	38	90	95	95	40	37	16	63	100	32	34

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N°26



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°24 y Gráfico N°26, se observa que Nitrofurantoína, Penicilina, Ampicilina y Vancomicina, son los 4 fármacos que superan el 60% de cepas sensibles en los 3 Servicios analizados, presentando un porcentaje muy similar de cepas sensibles.
- En la Tabla N°24 y Gráfico N°26, muestran que Rifampicina supera el 60% de cepas sensibles en el Servicio de Emergencia, mientras que en Medicina y Cirugía no.
- En la Tabla N°24 y Gráfico N°26, se observa que las Sinergias con Gentamicina y Estreptomina, Ciprofloxacino y Norfloxacino, presentan mayor porcentaje de cepas sensibles en el Servicio de Emergencia, superando por poco el 30% de cepas sensibles.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°25

**Perfil de sensibilidad de cepas de *Pseudomona aeruginosa* aisladas de urocultivos -
Comparación entre Servicios**

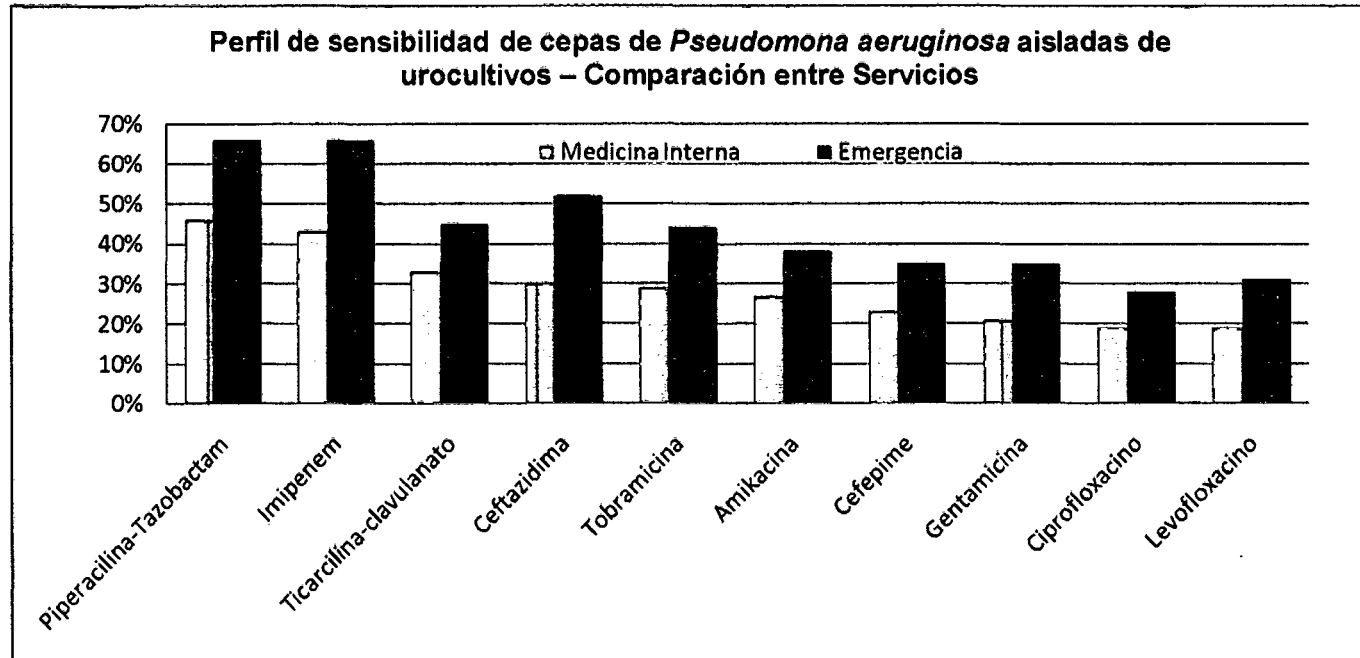
Servicio	Nro. de cepas	% de sensibles															
		MDR	PDR	ceftazidima	cefepima	imipenem	piperacilina- tazobactam	clavulanico	ticarcilina-acido	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacina	levofloxacina	ciprofloxacina y/o ceftazidima	imipenem y/o ciprofloxacina	imipenem y/o tobramicina
Medicina Interna	70	61	46	30	23	43	46	33	27	21	29	19	19	65	72	66	65
Emergencia	29	48	22	52	35	66	66	45	38	35	44	28	31	-	-	-	-

(-) droga no testada

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N°27



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°25 y Gráfico N°27, se observa que los aislamientos de *Pseudomona aeruginosa* del Servicio de Emergencia presentan mayor porcentaje de cepas sensibles en todos los antibióticos testetados.
- En la Tabla N°25, se muestra que existe un mayor porcentaje de cepas PDR y MDR en el Servicio de Medicina Interna (46% y 61%), en comparación a las cepas del Servicio de Emergencia.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°26

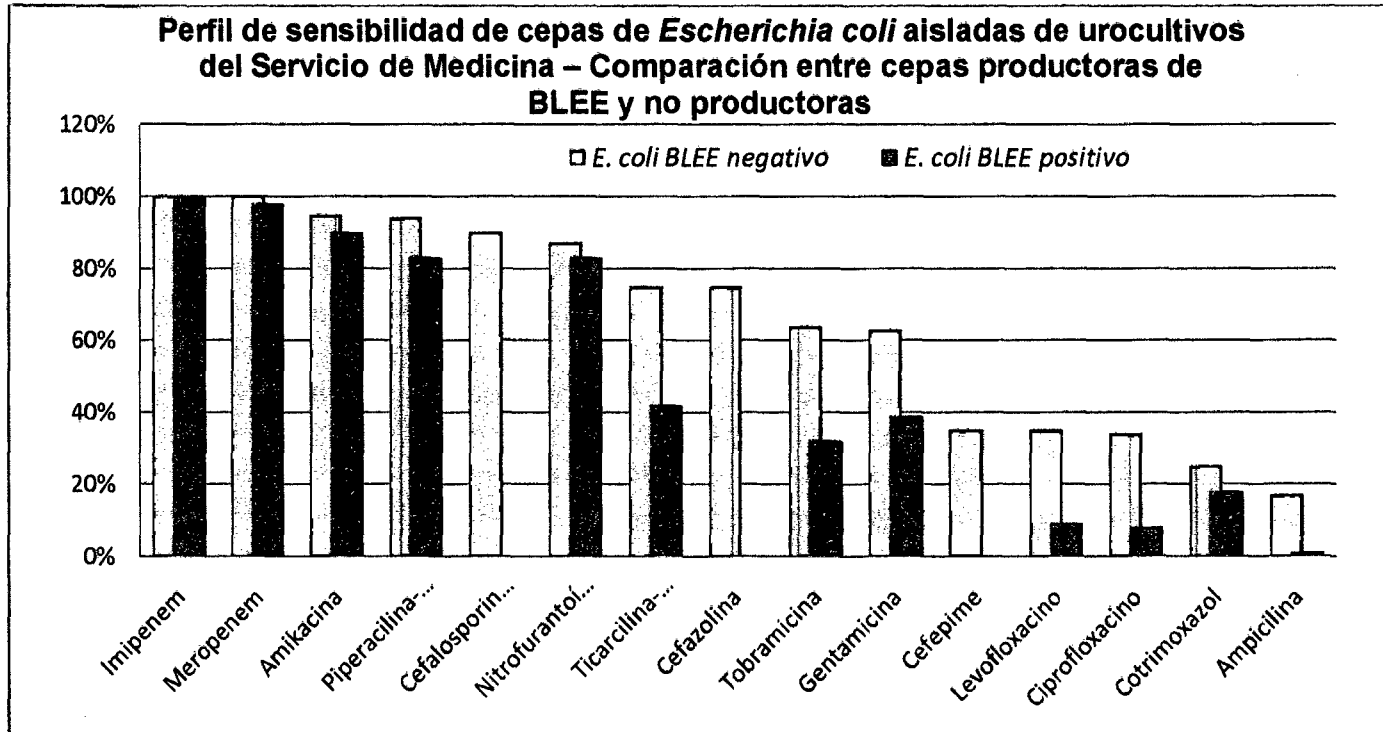
**Perfil de sensibilidad de cepas de *Escherichia coli* aisladas de urocultivos del Servicio de
Medicina – Comparación entre cepas productoras de BLEE y no productoras**

Organismo	Nro. de cepas	BLEE +	% de sensibles																		
			ampicilina	cefazolina	cefotaxima	ceftazidima	ceftriaxona	cefepima	imipenem	meropenem	tazobactam	piperacilina-	clavulánico	ticarcilina-acido	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacina	levofloxacina	sulfametoxazol	trimetoprim-
<i>E. coli</i>	544	54%	8	37	43	44	42	45	100	-	89	57	93	49	47	20	20	20	20	85 [§]	15 [¶]
<i>E. coli</i> - BLEE positivo	294	-	1	0	0	0	0	0	100	98	83	42	90	39	32	8	9	18	83	-	-
<i>E. coli</i> - BLEE negativo	250	-	17	75	90	94	88	35	100	100	94	75	95	63	64	34	35	25	87	-	-

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N°28



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°26 y Gráfico N°28, se muestra una comparación entre las cepas de *Escherichia coli* productoras de BLEE y no productoras. Aquí se logra observar que las cepas productoras de BLEE presentan un menor porcentaje de cepas sensibles a todos los antibióticos (excepto Imipenem), cabe resaltar los siguientes, por su bajo porcentaje de cepas sensibles: Cefalosporinas, Aminoglucósidos (excepto Amikacina), Quinolonas y Cotrimoxazol.
- En la Tabla N°26 y Gráfico N°28, se logra observar que 5 antibióticos superan el 60% de cepas sensibles en ambos grupos de *Escherichia coli*, estos son: Imipenem, Meropenem, Amikacina, Piperacilina-Tazobactam y Nitrofurantoína.
- En la Tabla N°26 y Gráfico N°28, se muestra a dos antibióticos que no superan el 30% de cepas sensibles ambos grupos de *Escherichia coli*, estos son: Cotrimoxazol y Ampicilina.

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Tabla N°27

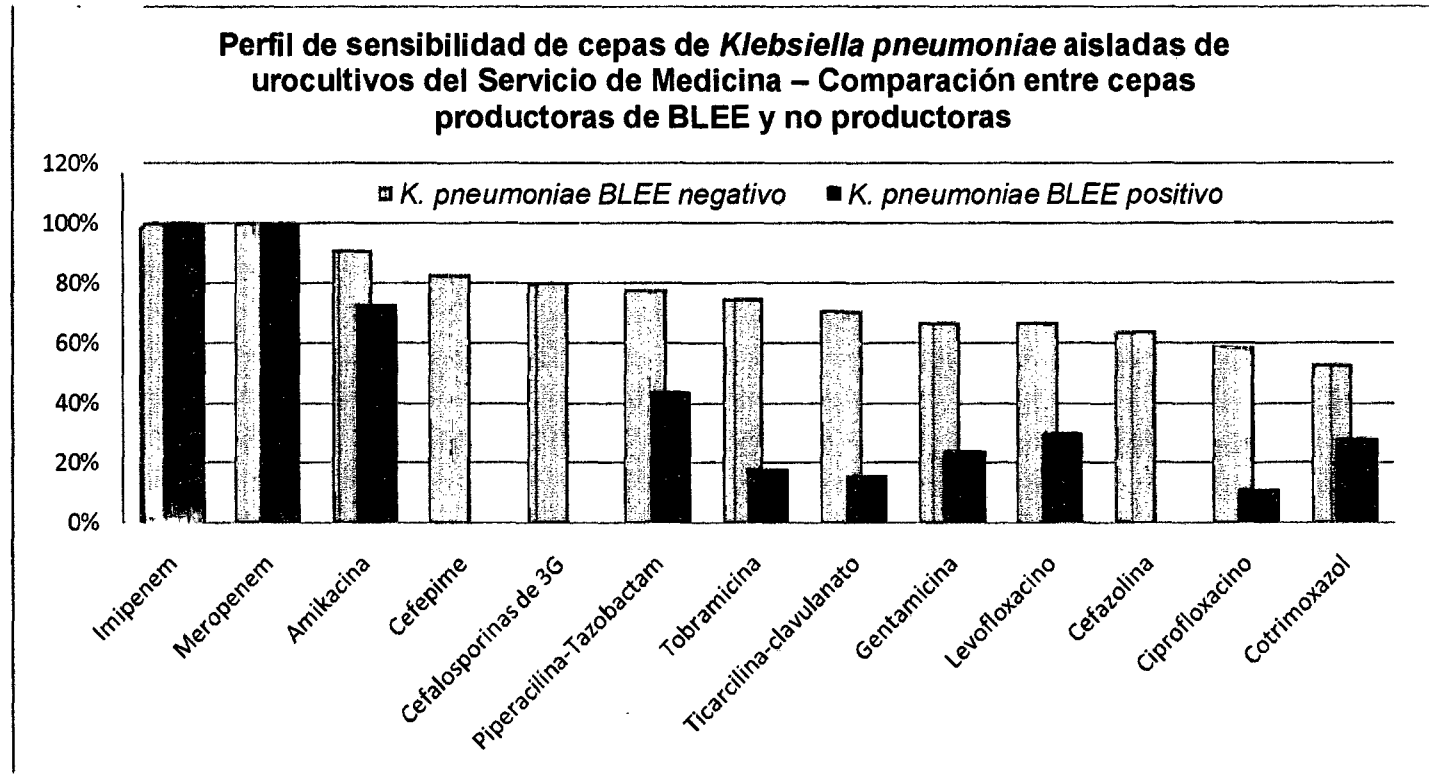
**Perfil de sensibilidad de cepas de *Klebsiella pneumoniae* aisladas de urocultivos del Servicio
de Medicina – Comparación entre cepas productoras de BLEE y no productoras**

Organismo	Nro. de cepas	BLEE +	% de sensibles																	
			ampicilina	cefazolina	cefotaxima	cefazidima	ceftiaxona	cefepima	imipenem	meropenem	piperacilina- tazobactam	ticarcilina-acido clavulánico	amikacina	gentamicina	tobramicina	ciprofloxacina	levofloxacina	trimetoprim- sulfametoxazol	nitrofurantoina	norfloxacina
<i>K. pneumoniae</i>	188	82%	-	11	13	14	13	19	100	-	46	22	73	32	27	13	29	30	21 [§]	13 ^ψ
<i>K. pneumoniae</i> BLEE positivo	154	-	-	0	0	0	0	0	100	100	44	16	73	24	18	11	30	28	-	-
<i>K. pneumoniae</i> BLEE negativo	34	-	-	64	76	83	81	83	100	100	78	71	91	67	75	59	67	53	-	-

Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

**Etiología y Patrones de Resistencia Bacteriana de las Infecciones del tracto
urinario en pacientes hospitalizados en HNGAI-Lima
Enero del 2009 y Junio del 2010**

Gráfico N°29



Fuente: Ficha de recolección de datos - Base de datos de Microbiología

- En la Tabla N°27 y Gráfico N°29, se muestra una comparación entre las cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE y no productoras. Aquí se logra observar que las cepas productoras de BLEE presentan un menor porcentaje de cepas sensibles a todos los antibióticos (excepto Imipenem y Meropenem), cabe resaltar los siguientes, por su bajo porcentaje de cepas sensibles: Cefalosporinas, Aminoglucósidos (excepto Amikacina), Piperacilina-Tazobactam, Quinolonas y Cotrimoxazol.
- En la Tabla N°27 y Gráfico N°29, se logra observar que 3 antibióticos superan el 60% de cepas sensibles en ambos grupos de *Escherichia coli*, estos son: Imipenem, Meropenem y Amikacina,
- En la Tabla N°27 y Gráfico N°29, se muestra a 5 antibióticos que no superan el 30% de cepas sensibles en el Grupo de *E. coli* productora de BLEE: Cefalosporinas, Aminoglucósidos (excepto Amikacina), Ticarcilina-Clavulanato, Quinolonas y Cotrimoxazol.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

En el año 2003 se realizó un estudio en el Centro Médico Naval, cuyo objetivo fue determinar la etiología y la frecuencia de la resistencia de los patógenos causantes de infección urinaria en pacientes hospitalizados. En este estudio se obtuvieron los siguientes resultados: La infección urinaria extrahospitalaria estuvo presente en 49 pacientes, el uropatógeno más frecuente fue *E. coli* (67,3%), seguido de *Pseudomonas spp.* (12,2%), *Klebsiella spp.* (6,1%), *Citrobacter spp.* (4,1%) y *M. morganii* (4,1%). La infección urinaria intrahospitalaria estuvo presente en 51 pacientes, se aisló *E. coli* en el 49% de los casos, seguido de *Pseudomonas spp.* (13,7%), *Klebsiella spp.* (11,7%), *Citrobacter spp.* (7,8%) y *M. morganii* (3,9%). (10)

En nuestro estudio hemos encontrado que el patógeno que con mayor frecuencia causa infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados es *Escherichia coli*, teniendo el mayor porcentaje el Servicio de Emergencia (62.55%), seguida de *Klebsiella pneumoniae*, que presenta el mayor porcentaje en la Unidad de Cuidados Intensivos (19.85%), a ésta bacteria le siguen los *Enterococos* y *Pseudomona aeruginosa*. El Servicio de Emergencia probablemente represente las

Infecciones del Tracto Urinario Extrahospitalarias ya que las muestras se recolectan por lo general al momento de la admisión.

En el estudio publicado por *Paz et al.*, se encontró que en la Unidad de Cuidados Intensivos de Medicina Interna 3 del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyén desde el 2004 al 2006, en los urocultivos predominó *Escherichia coli* (33,9%), *Pseudomona aeruginosa* (17,5%) *Klebsiella pneumoniae* (13,4%), *Enterococcus faecium* (7,3%), *Enterococcus faecalis* (6,1%) y otros (16,6%).⁽¹¹⁾ Comparándolo con nuestro estudio, en los aislamientos de la Unidad de Cuidados Intensivos se observa al igual que en el estudio de *Paz et al.*, predomina *Escherichia coli* (27%), sin embargo es seguido por *Klebsiella pneumoniae* (20%) y *Enterococcus faecium* (12%), que presentan mayor porcentaje de aislamientos, finalmente podemos observar que el porcentaje de aislamientos de *Pseudomona aeruginosa* es menor (12%) que en el estudio de *Paz et al.* El motivo por el cual el porcentaje de aislamientos de *Pseudomona aeruginosa* ha disminuido puede deberse a un aumento de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus faecium*.

Con respecto al patrón de sensibilidad de las cepas de *Escherichia coli*, en nuestro estudio se encontró que Imipenem, Amikacina, Piperacilina-Tazobactam y Nitrofurantoína son los cuatro fármacos que superan el 60% de cepas sensibles y además presentan un perfil de

sensibilidad muy similar en los cuatro Servicios analizados. El hecho de que supere el 60% de cepas sensibles indica que puede ser utilizada en terapia antimicrobiana empírica como lo indica "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy".⁽¹⁹⁾ Además existen cepas de *Escherichia coli* que en nuestro estudio no superó el 30% de aislamientos sensibles en los 4 Servicios analizados, son los siguientes fármacos: Ciprofloxacino, Levofloxacino, Cotrimoxazol, Norfloxacino y Ampicilina; a éstos se agregan las Cefalosporinas de tercera generación y Cefepime, que no superan el 30% de cepas sensibles en la Unidad de Cuidados Intensivos. El hecho de que no superen el 30% de cepas sensibles indica que no deben de ser utilizados en terapia antimicrobiana empírica como lo indica "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy".⁽¹⁹⁾

En el estudio publicado por *Carranza et al.*, se observó que en los pacientes con infección urinaria extrahospitalaria por *Escherichia coli*, los antibióticos con menor número de cepas resistentes fueron Imipenem (10,8%) y Amikacina (14,2%), mientras que en las infección urinaria intrahospitalaria por *Escherichia coli*, los antibióticos con menor número de cepas resistentes fueron Imipenem (0%), Amikacina (4,8%) y Gentamicina (15%)⁽¹⁰⁾ Comparándolo con nuestro estudio, observamos que en el estudio de *Carranza et al.*, Nitrofurantoina y Piperacilina-Tazobactam no se encuentran dentro de los antibióticos con menor

número de cepas resistentes y que Gentamicina presenta un 85% de cepas sensibles lo que contrasta con nuestro estudio, en el cual se observa que Gentamicina presenta un 52% de cepas sensibles en promedio de los 4 Servicios analizados, no siendo de esta manera recomendado para terapia antimicrobiana empírica. ⁽¹⁹⁾

En el estudio publicado por *Guajardo et al.*, se analizaron 652 urocultivos: 303 (46.5%) de Clínica Nova y 349 (53.5%) del Hospital San José. Las cepas aisladas de *Escherichia coli* fueron resistentes a ampicilina, en 67.2%; a trimetoprim-sulfametoxazol, en 59.2%; a cefazolina, en 35.6%, y a ciprofloxacino, en 24.7%. ⁽¹⁴⁾ Comparándolo con nuestro estudio, en el que 5 fármacos no superaron el 30% de cepas sensibles en los cuatro servicios analizados, estos son: Ciprofloxacino, Levofloxacino, Cotrimoxazol, Norfloxacino y Ampicilina. Esto demuestra que nuestros resultados son similares a los publicados *Guajardo et al.*

En nuestro estudio no se realizó la separación de las Infecciones del Tracto Urinario Intrahospitalarias de las Extrahospitalarias, por lo que probablemente no represente a pacientes típicos de la población en general.

En el estudio publicado por *Moyo et al.*, se estudió la prevalencia de resistencia antimicrobiana y producción de BLEE en *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* aisladas de urocultivos, De 270 aislamientos, 138 (51.1%)

fueron *E. coli* y 132 (48.9%) *Klebsiella spp.* Las BLEEs fueron detectadas en 122 (45.2%) de todos los aislamientos. Las cepas de *E. coli* productores de BLEE fueron significativamente más resistentes a cotrimoxazol (90.7%), ciprofloxacino (46.3%) y ácido nalidíxico (61.6%), comparado con las cepas no productoras de BLEE ($p < 0.05$). Similarmente, las cepas de *Klebsiella spp.* productoras de BLEE fueron más resistentes a cotrimoxazol (92.6%), ciprofloxacino (25.0%), ácido nalidíxico (66.2%) y gentamicina (38.2%), comparado con las muestras no productoras de BLEE ($p < 0.05$). (14)

Comparando nuestro estudio con el de *Moyo et al.* , se observa que las cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE presentan alto porcentaje de cepas resistentes a: Cefalosporinas (100%), Aminoglucósidos -65% (excepto Amikacina), Quinolonas (91.5%) y Cotrimoxazol (82%); de esta manera se logra deducir que las cepas de *Escherichia coli* aisladas en nuestro estudio son más resistentes a Cefalosporinas, Quinolonas y Aminoglucósidos, y menos resistentes a Cotrimoxazol. Además por no superar el 30% de cepas sensibles, según "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy", no se debe de usar como terapia antimicrobiana empírica Cefalosporinas, Quinolonas y Cotrimoxazol; en su lugar, se recomienda usar los siguientes por

presentar más del 60% de sus cepas sensibles: Imipenem, Meropenem, Amikacina, Piperacilina-Tazobactam y Nitrofurantoína.

Comparando nuestro estudio con el de *Moyo et al.* , se observa que las cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, presentan un alto porcentaje de cepas resistentes a Cefalosporinas (100%), Aminoglucósidos-79% (excepto Amikacina), Piperacilina-Tazobactam (56%), Quinolonas (80%) y Cotrimoxazol (72%). Además por no superar el 30% de cepas sensibles, según “The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy”, no se debe de usar como terapia antimicrobiana empírica Cefalosporinas, Aminoglucósidos (excepto Amikacina), Quinolonas y Cotrimoxazol; en su lugar, se recomienda usar los siguientes, por presentar más del 60% de sus cepas sensibles: Imipenem, Meropenem y Amikacina.

En nuestro estudio se logró demostrar la presencia de corresponsencia a Quinolonas, Cotrimoxazol y Aminoglucósidos, cuando BLEE está presente, esta corresponsencia ha sido descrita en otro estudio en la que se describe corresponsencia a aminoglucósidos, tetraciclinas y sulfonamidas, cuando las cepas son productoras de β -lactamasas SHV y TEM; mientras que las cepas que producen BLEE tipo CTX-M son también resistentes a fluroquinolonas.⁽²⁰⁾ Esto indica que las cepas de *Escherichia coli* y

Klebsiella pneumoniae productoras de BLEE, probablemente posean estos tres tipos de β -lactamasas SHV, TEM y CTX-M, para poder realizar este tipo de tipificación sería necesario contar con el set de tipificación de β -lactamasas en el laboratorio de Microbiología.

Con respecto a los Gram-positivos, en nuestro estudio, se aisló con mayor frecuencia a los *Enterococos*, en dos especies distintas con respecto a su patrón de sensibilidad: *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*. En el primero se observó que Nitrofurantoína es el único fármaco que supera el 60% de cepas sensibles en los 3 Servicios analizados, además se observó que Vancomicina supera el 60% de cepas sensibles en los Servicios de Medicina Interna y Emergencia, pero no en Cirugía. Por lo tanto esto indica que Nitrofurantoína es efectiva in vitro contra cepas de *Enterococcus faecium*, sin embargo en la literatura nos se recomienda el uso de Nitrofurantoína en Infecciones del Tracto Urinario complicadas. Además de la efectividad de Nitrofurantoína y Vancomicina, se logró evidenciar que existen 6 fármacos que no superan el 30% de cepas sensibles en los tres servicios analizados, estos son: Penicilina, Ampicilina, Sinergia-Gentamicina, Rifampicina, Norfloxacino y Ciprofloxacino, por lo que no quedan recomendados para uso en terapia antimicrobiana empírica.

Con respecto a *Enterococcus faecalis*, se observó que Nitrofurantoína, Penicilina, Ampicilina y Vancomicina, son los 4 fármacos que superan el 60% de cepas sensibles en los 3 Servicios analizados, presentando un porcentaje muy similar de cepas sensibles, por lo que quedan recomendados para su uso en Terapia antimicrobiana empírica; sin embargo, se evidenció que las Sinergias con Gentamicina y Estreptomina, Ciprofloxacino y Norfloxacino, presentan mayor porcentaje de cepas sensibles en el Servicio de Emergencia, superando por poco el 30% de cepas sensibles, por lo que no quedan recomendadas para terapia antimicrobiana empírica.

Los altos niveles de resistencia simultánea a aminoglucósidos son 63% y 67% para *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, respectivamente, lo que nos lleva a inferir que queda limitada la terapia de aminoglucósidos en forma sinérgica con los betalactámicos. Esta apreciación también es reforzada por los altos porcentajes de resistencia simultánea a gentamicina y estreptomina encontrados.

CONCLUSIONES

PRIMERA

Los gémenes aislados con mayor frecuencia de los Urocultivos del HNGAI, en el período Enero 2009 – Junio 2010, fueron: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococos* y *Pseudomona aeruginosa*.

SEGUNDA

Los patrones de resistencia bacteriana de *Escherichia coli* son los siguientes: las cepas son sensibles a Imipenem, Amikacina, Piperacilina-Tazobactam y Nitrofurantoína, sin embargo son resistentes a Ciprofloxacino, Levofloxacino, Cotrimoxazol, Norfloxacino y Ampicilina.

Los patrones de resistencia bacteriana de *Klebsiella pneumoniae* son los siguientes: las cepas son sensibles a Imipenem y Amikacina, sin embargo son resistentes a Tobramicina, Nitrofurantoína, Cefepime, Cefalosporinas de tercera generación y Ciprofloxacino.

Los patrones de resistencia bacteriana de *Enterococcus faecium* son: presentan un alto porcentaje de cepas sensibles a Nitrofurantoína y Vancomicina, mientras que son resistentes a Penicilina, Ampicilina, Sinergia-Gentamicina, Rifampicina, Norfloxacino y Ciprofloxacino.

Los patrones de resistencia bacteriana de *Enterococcus faecalis* son: presentan un alto porcentaje de cepas sensibles a Nitrofurantoína, Penicilina, Ampicilina y Vancomicina.

TERCERA

Las principales bacterias productoras de Betalactamasa de Espectro Extendido halladas en nuestro estudio fueron: *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

Las cepas de *Escherichia coli* productora de BLEE, presentan un alto porcentaje de cepas resistentes a Cefalosporinas, Aminoglucósidos (excepto Amikacina), Quinolonas y Cotrimoxazol; mientras que poseen un alto porcentaje de cepas sensibles a Imipenem, Meropenem, Amikacina, Piperacilina-Tazobactam y Nitrofurantoína.

Las cepas de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, presentan un alto porcentaje de cepas resistentes a Cefalosporinas, Aminoglucósidos (excepto Amikacina), Quinolonas y Cotrimoxazol; mientras que presentan un alto porcentaje de cepas sensibles a Imipenem, Meropenem y Amikacina, por lo que quedan recomendadas para terapia antimicrobiana empírica.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda hacer un nuevo trabajo de investigación sobre el mismo tema, pero esta vez con las nuevas normas publicadas por el CLSI en noviembre del 2010 y separando las infección urinarias intrahospitalarias de las extrahospitalarias.
2. Se recomienda cumplir las normas de uso racional de antibióticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Turnidge J, Bell J, Biedenbach DJ, Jones RN. **Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia-Western pacific region: report form the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998-1999.** Int J Antimicrob Agents 2002;20:10-17.
2. Jones RN. **Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years.** Chest 2001;119(suppl 2):397S-404S.
3. **World Health Organization-Antimicrobial resistance. Fact sheet N°194.** Revised January 2002. [Consultado 19 agosto 2006].
Disponible en:
www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/print.html.
4. Goldmann DA, Huskins WC. **Control of nosocomial antimicrobialresistant bacteria: a strategy priority for hospitals worldwide.** Clin Infect Dis 1997;24(suppl 1):S139-S145.

5. Oplustil CP, Nunes R, Mendes C, RESISTNET Group. **Multicenter evaluation of resistance patterns of Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Salmonella spp and Shigella spp isolated from clinical specimens in Brazil.** RESISTNET Surveillance Program. Braz J Infect Dis 2001;5:8-12.
6. Grabe M. (Chairman), Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Çek M., Lobel B., Naber K.G., Palou J., Tenke P., Wagenlehner F. **Guidelines of urological Infections 2009.** European Association of Urology 2009.
7. Lopez J. y Ponce L. **Resistencia bacteriana.** *Rev Cubana Med Milit* 2003;32(1):44-8
8. Oteos J. y Alos J. **¿Qué hay de nuevo en la resistencia bacteriana a los antimicrobianos?** *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(1):28-33. *Doyma.*
9. Conly Jhon. **Antimicrobial resistance in Canada.** *CMAJ* 2002; 167(8):885-91. *Lippincott Williams & Wilkins.*

10. Carranza R. Marco, Rodríguez H Diana., Díaz F. Jesús. ***Etiología y resistencia bacteriana de las infecciones urinarias en pacientes hospitalizados en el Centro Médico Naval entre enero y diciembre del 2003.*** Rev. Soc. Per. Med. Inter. 16(3) 2003; 5-13

11. Paz Rojas Enrique, Ponce de León Pandolffi Darío, Ramírez Ponce Rafael. ***Resistencia bacteriana en cuidados intensivos y tendencia actual: Departamento de Cuidados Críticos, Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Essalud, Lima, Perú, 2004-2006.*** Acta Med Per 25(3) 200; 140-7.

12. ***Guía de toma de muestras en microbiología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyén.*** Edición 2010

13. Guajardo Lara Claudia, Pedro González Martínez, Ayala Gaytán Juan. ***Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por Escherichia coli adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar?*** Salud Pública de México / vol. 51, no. 2, marzo-abril de 2009.

14. Moyo et al. ***Antimicrobial resistance among producers and non-producers of extended spectrum beta-lactamases in urinary isolates at a tertiary Hospital in Tanzania. BMC Research Notes*** 2010, 3:348.
15. Alvarez Barranco Luis. ***Infecciones de vías urinarias en el Hospital del Norte. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2007; 23 (1): 9-18***
16. Taneja Neelam, Rao Pooja, Arora Jitender & Dogra Ashok. ***Ocurrence of ESBL & Amp-C β -latamases & susceptibility to newer antimicrobial agents in complicated UTI. Indian J Med Res*** 127, January 2008, pp 85-88.
17. CLSI. ***Analisis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline – Third Edition.*** CLSI document M39-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
18. Cornaglia G, Hryniewicz W, Jarlier V, Kahlmeter G, Mittermayer H, Stratchounski L, Baquero F; ***ESCMID Study Group for***

Antimicrobial Resistance Surveillance. European recommendations for antimicrobial resistance surveillance.

Clin Microbiol Infect. 2004 Apr;10(4):349-83. Erratum in: Clin Microbiol Infect 2004 May;10(5): following 497.

19. Gibert David N., Moellering Robert C., Eliopoulos George M., Sande Merie A.. **The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010. 40th Edition.**

20. Henry S. Fraimow, Constantine Tsigrelis. ***Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: Mechanisms, Epidemiology, and Management of Specific Resistant Pathogens.*** Crit Care Clin 27 (2011) 163–205

21. Poole K. ***Efflux-mediated antimicrobial resistance.*** J Antimicrob Chemother 2005;56:20–51.

22. Delcour AH. ***Outer membrane permeability and antibiotic resistance.*** Biochim Biophys. Acta 2009;1794:808–16.

23. Donnenberg MS. ***Enterobacteriaceae***. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p 2815-7.
24. Hooper DC. ***Efflux pumps and nosocomial antibiotic resistance: a primer for hospital epidemiologists***. Clin Infect Dis 2005;40:1811–7.
25. Chambers HF. ***Penicillins and b-lactam inhibitors***. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 309–22.
26. Poole K. ***Resistance to beta-lactam antibiotics***. Cell Mol Life Sci 2004;61:2200–2.
27. Bush K, Jacoby GA. ***Updated functional classification of beta-lactamases***. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:969–76.

28. Paterson DL. **Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae.** Am J Med 2006;119:S20–8.
29. Livermore DM. **Defining an extended-spectrum beta-lactamase.** Clin Microbiol Infect 2008;14:S3–10.
30. Paterson DL, Bonomo RA. **Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update.** Clin Microbiol Rev 2005;18:657–86.
31. Queenan AM, Bush K. **Carbapenemases: the versatile beta-lactamases.** Clin Microbiol Rev 2007;20:440–58.
32. Jacoby GA. **AmpC beta-lactamases.** Clin Microbiol Rev 2009;22:161–82.
33. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. **The worldwide emergence of plasmidmediated quinolone resistance.** Lancet Infect Dis 2006;6:629–40.
34. Jacoby GA. **Mechanisms of resistance to quinolones.** Clin Infect Dis 2005;41:S120–6.

35. Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC, et al. ***Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat.*** Clin Microbiol Rev 2009;22:664–89.
36. Vakulenko SB, Mobashery S. ***Versatility of aminoglycosides and prospects for their future.*** Clin Microbiol Rev 2003;16:430–50.
37. Poole K. ***Aminoglycoside resistance in Pseudomonas aeruginosa.*** Antimicrob Agents Chemother 2005;49:479–87.
38. Michalopoulos A, Falagas ME. ***Colistin and polymyxin B in critical care.*** Crit Care Clin 2008;24:377–91.
39. Nation RL, Li J. ***Colistin in the 21st century.*** Curr Opin Infect Dis 2009;22:535–43.
40. Livermore DM. ***Tigecycline: what is it, and where should it be used?*** J Antimicrob Chemother 2005;56:611–4.
41. Giamarellou H, Poulakou G. ***Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options?*** Drugs 2009;69:1879–901.

42. Moland ES, Hanson ND, Black JA, et al. ***Prevalence of newer beta-lactamases in gram-negative clinical isolates collected in the United States from 2001 to 2002.*** J Clin Microbiol 2006;44:3318–24.
43. Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, et al, INICC Members. ***International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003–2008, issued June 2009.*** Am J Infect Control 2010;38:95–104, e2.
44. Zhanel GG, Decorby M, Nichol KA, et al. ***Characterization of methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin-resistant enterococci and extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in intensive care units in Canada: results of the Canadian National Intensive Care Unit Study (2005–2006).*** Can J Infect Dis Med Microbiol 2008;19:243–9.
45. Pitout JD. ***Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: changing epidemiology and drug treatment choices.*** Drugs 2010;70:313–33.
46. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. ***Antibiotic therapy for Klebsiella pneumoniae bacteremia: implications of production***

of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis 2004;39:31–7.

47. Endimiani A, Luzzaro F, Perilli M, et al. ***Bacteremia due to Klebsiella pneumoniae isolates producing the TEM-52 extended-spectrum beta-lactamase: treatment outcome of patients receiving imipenem or ciprofloxacin.*** Clin Infect Dis 2004; 38:243–51.

48. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. ***Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy.*** Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4574–81.

49. Zanetti G, Bally F, Greub G, et al, ***Cefepime Study Group. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study.*** Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3442–7.

50. McGowan JE Jr. ***Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum.*** Am J Med 2006;119(6 Suppl 1):S29–36.
51. Lister PD, Wolter DJ, Hanson ND. ***Antibacterial-resistant Pseudomonas aeruginosa: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms.*** Clin Microbiol Rev 2009;22:582–610.
52. Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. ***Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen.*** Clin Microbiol Rev 2008;21:538–82.
53. Denton M, Kerr KG. ***Microbiological and clinical aspects of infection associated with Stenotrophomonas maltophilia.*** Clin Microbiol Rev 1998;11:57–80.
54. Streit JM, Jones RN, Sader HS, et al. ***Assessment of pathogen occurrences and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (North America, 2001).*** Int J Antimicrob Agents 2004;24:111–8.

55. Livermore DM. ***Of Pseudomonas, porins, pumps and carbapenems.*** J Antimicrob Chemother 2001;47:247–50.
56. Bonomo RA, Szabo D. ***Mechanisms of multidrug resistance in Acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa.*** Clin Infect Dis 2006;43:S49–56.
57. Toleman MA, Bennett PM, Bennett DM, et al. ***Global emergence of trimethoprim/ sulfamethoxazole resistance in Stenotrophomonas maltophilia mediated by acquisition of sul genes.*** Emerg Infect Dis 2007;13:559–65.
58. Kallen AJ, Hidron AI, Patel J, et al. ***Multidrug resistance among gram-negative pathogens that caused healthcare-associated infections reported to the National Healthcare Safety Network, 2006–2008.*** Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:528–31.
59. Mandell L. ***Doripenem: a new carbapenem in the treatment of nosocomial infection.*** Clin Infect Dis 2009;49:S1–3.

ANEXOS



**ETIOLOGÍA Y PATRONES DE RESISTENCIA BACTERIANA
DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL
NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN ENTRE
ENERO del 2009 Y JUNIO DEL 2010**

FECHA __ / __ / __

FICHA N°:

I. FILIACIÓN

Apellidos y nombres

Edad: Sexo:

Autogenerado:

II. EXÁMEN AUXILIAR: UROCULTIVO

- Fecha de toma de muestra:
- Fecha de publicación de resultado:
- Germen aislado:
- Sensible a:
.....
.....
- Resistente a
.....
.....
- Características de resistencia:
.....
.....