



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
ESCUELA DE POSGRADO

**EXTREMO DROGO-RESISTENCIA
BACTERIANA EN PACIENTES CON
SOSPECHA DE INFECCIONES
ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN
SALUD (IAAS) DE DOS HOSPITALES
DE IQUITOS, PERÚ**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA**

RÍOS SANCA PAUL ALONSO

**LIMA – PERÚ
2016**

ASESOR

DR. ANDRÉS LESCANO GUEVARA

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedicado a mi familia, en especial a mi madre y a mi padre y a mis amigos por su apoyo incondicional.

Quisiera agradecer a los docentes de la Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) y al NAMRU-6, por sus contribuciones generales, guía y sugerencias en el diseño del estudio, análisis de datos y la preparación del manuscrito. Agradecimientos a Claudia Quesada, Laura Mori, Steev Loyola y a Cristian Diaz por los comentarios sugeridos.

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	pag. 1
2. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	pag. 3
3. MÉTODOS.....	pag. 4
3.1. Diseño del estudio y contexto.....	pag. 4
3.2. Participantes.....	pag.4
3.3. Procedimientos.....	pag. 4
3.3.1. Estudio Original.....	pag. 4
Colección de muestras.....	pag. 4
Transporte de muestras.....	pag. 5
Procedimientos de laboratorio.....	pag. 5
Recolección de Datos.....	pag. 6
3.3.2. Estudio de tesis.....	pag. 7
Categorías de antibióticos.....	pag. 7
Análisis Estadístico.....	pag. 9
Consideraciones Éticas.....	pag. 9
4. RESULTADOS.....	pag. 10
4.1. Población de estudio.....	pag. 10
4.2. Frecuencia de resistencia antibiótica.....	pag. 10
5. DISCUSIÓN.....	pag. 12
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	pag. 15
7. TABLAS.....	pag. 21

ABSTRACT

Health-care associated infections (HAI) by extensively-drug resistant bacteria (XDR) are a public health problem because they are associated to high morbidity and mortality. There are no studies in the Peruvian Amazon Basin related to HAI that use a standard definition of XDR. With the expansion of antibiotic resistance, XDR has begun to be studied in order to describe its spread. Work presented here is secondary analysis of already collected data and samples to study XDR in strains isolated from hospitalized patients suspected of HAI that presented with at least a positive bacterial culture between June 2011 to April 2013. Information regarding patient data, current hospital service, invasive exposures, signs or symptoms of HAI and potential source of infection was collected on a structured data form. Additionally, information was recorded about the pathogens isolated and their antibiotic susceptibility. Antibiotics were grouped into 15 “categories” following a classification proposed in 2012 by the consensus of reference centers from North America and Europe. XDR was defined as a bacterium that is “non-susceptible to one or more antibiotics in all categories except for two or less”. The most frequent bacterial isolates were *Escherichia coli* (21%) and *Pseudomonas aeruginosa* (17%). XDR frequency in *Klebsiella spp*, *E. coli* and *Staphylococcus spp* exceeded 45%. There were bacteria with antibiotic resistance with clinical importance such as Carbapenems and Oxacillin resistance. XDR classification for antimicrobial resistance is little used, but XDR has already emerged, is frequent and has major clinical relevance. These findings suggest that even in remote areas and with limited resources, such as hospitals in Iquitos, in the

Peruvian Amazon Basin, we can find multiple antibiotic resistance of important clinical relevance.

RESUMEN

Las infecciones asociadas a la atención en salud (IAS) por bacterias extremo drogo-resistentes (XDR) son un problema en salud pública debido a que se asocian con una alta morbilidad y mortalidad. En la Amazonía Peruana no existen estudios relacionados a infecciones intrahospitalarias que usen una definición estándar de XDR. Al expandirse la resistencia antibiótica, comienza a estudiarse XDR para describir su extensión. El presente trabajo es un análisis de muestras y datos secundarios ya recolectados donde se estudia XDR en cepas aisladas de pacientes hospitalizados con sospecha de IAS que presentaron al menos un cultivo bacteriano positivo entre el periodo de junio del 2011 a abril del 2013. Mediante una ficha de datos se recolectó la información a partir de las historias clínicas relacionados a datos del paciente, servicio hospitalario actual, exposiciones invasivas, la presencia de signos o síntomas de una infección intrahospitalaria y los posibles focos de infecciones, además se recolectó información de los patógenos aislados y de su susceptibilidad antibiótica. Se agrupó los antibióticos en 15 “categorías” siguiendo una clasificación propuesta en el año 2012 por consenso de centros de referencia de América y Europa. Se definió XDR como una bacteria que es “no susceptible a 1 o más antibióticos en todas las categorías excepto 2 o menos”. Los aislamientos bacterianos más frecuentes fueron *Escherichia coli* (21%) y *Pseudomonas aeruginosa* (17%). *Klebsiella spp*, *E. coli* y *Staphylococcus spp* presentaron una frecuencia de XDR mayor al 45%. Hubo bacterias con resistencia de importancia clínica como resistencia a Carbapenemes y resistencia a Oxacilina. La clasificación XDR aún es poco usada para resistencia antimicrobiana, pero XDR ya emergió, es frecuente y

tiene alta relevancia. Estos hallazgos sugieren que aún en zonas remotas y con recursos limitados como los hospitales de Iquitos en la Amazonia Peruana podemos encontrar múltiple resistencia a antibióticos de gran importancia clínica.

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones intrahospitalarias o infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS) están relacionadas con una morbilidad y mortalidad mayor al 50% a nivel mundial (1, 2), y causan un incremento de costos relacionados a la hospitalización (3). La IAAS es definida como la presencia de signos o síntomas sugestivos de infección a partir de las 48 horas de hospitalización (4). Del mismo modo, las IAAS se asocian con los procedimientos invasivos en los pacientes, la alta resistencia antibiótica y la falla terapéutica (5-8).

Las IAAS generalmente son causadas por bacterias con un amplio espectro de resistencia a diferentes clases de antibióticos (9). *Pseudomonas aeruginosa* extremo drogo-resistente (XDR) es una de las principales bacterias causantes de IAAS (10). La característica de XDR se debe a la presencia de mecanismos de resistencia intrínsecos y adquiridos (como por ejemplo las carbapenemasas) limitando las opciones terapéuticas (11, 12). Del mismo modo, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SARM) (13, 14), *Acinetobacter spp* productor de carbapenemasas (15, 16), *Klebsiella pneumoniae* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas (17) son bacterias causantes de IAAS con importancia clínica y epidemiológica.

La diversidad de diferentes especies bacterianas hace que la susceptibilidad antibiótica varíe de acuerdo a los factores a los que están expuestos los pacientes (18). Así, los pacientes hospitalizados, en especial los que se encuentran en las unidades de cuidados intensivos (UCI), están expuestos a un mayor riesgo de contraer IAAS por

los procedimientos clínicos y quirúrgicos a los que son sometidos (19). Por ejemplo, pacientes con catéter urinario se encuentran en mayor riesgo de adquirir una IAAS y si no se manipula en condiciones de asepsia puede terminar en una sepsis (20, 21). Los dispositivos hospitalarios son vulnerables a la colonización por bacterias, especialmente si forman biopelículas pudiendo promover la aparición de resistencia a antibióticos (22). El tratamiento podría verse complicado por infecciones causadas por estos patógenos que poseen resistencia a varias clases de antibióticos (23, 24).

En la Amazonia Peruana se han reportado bacterias resistentes (25, 26), sin embargo, no existen estudios relacionados a IAAS que usen una definición estándar de XDR, por lo que no se conoce la prevalencia de bacterias XDR. Solo hay algunos reportes como el caso de un SAMR adquirido en la comunidad en la cuenca del Amazonas (27).

El objetivo del presente estudio es estimar la prevalencia de bacterias XDR en pacientes con diagnóstico clínico de IAAS en dos hospitales públicos de la ciudad de Iquitos, para lo cual se usará la clasificación internacional de XDR propuesta en el año 2012 por centros de referencia de América y Europa (28). Las medidas de control preventivas de las IAAS son en general simples en práctica (29), así los resultados obtenidos ayudarían como uso clínico e informativo a una orientación al uso de antibióticos para evitar la propagación de bacterias XDR.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de bacterias XDR en muestras de pacientes hospitalizados con sospecha de IAAS que presentan al menos un aislamiento bacteriano?

3. MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio y contexto

El presente trabajo es un análisis de muestras y datos secundarios ya recolectados donde se estudia la extremo drogo-resistencia bacteriana en cepas aisladas de pacientes hospitalizados con sospecha de IAAS que presentaron al menos un cultivo bacteriano positivo entre el periodo de junio del 2011 a abril del 2013.

El estudio original fue una serie de casos en pacientes con sospecha de IAAS en dos hospitales públicos de Iquitos, Perú (Hospital Regional de Loreto y el Hospital Apoyo de Iquitos) a partir del año 2011. Se analizaron muestras clínicas pre-existentes de estos pacientes para detectar bacterias patógenas causantes de la infección.

3.2. Participantes

Pacientes hospitalizados con sospecha de IAAS en Iquitos, Perú en los años 2011-2013 que tuvieron al menos un aislamiento bacteriano. Se consideraron sólo con sospecha y no IAAS confirmadas porque no se disponían de todos los datos clínicos (fecha de hospitalización, fecha de aparición de signos y síntomas, cultivo al momento de la hospitalización), para saber cuáles fueron los pacientes con IAAS propiamente dichos.

3.3. Procedimientos

3.3.1. Estudio Original

Colección de muestras

El médico de turno de cada hospital hizo una evaluación clínica en pacientes con sospecha de infección intrahospitalaria (probablemente debido a fiebre pero también

en el caso de una descompensación sin explicación). Fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes que presentaron síntomas 48 horas después de que fueran hospitalizados y no al momento de admisión. De acuerdo a la presentación clínica, se tomaron varios tipos de muestras: Sangre, orina, secreción de heridas y secreciones respiratorias. Las muestras fueron recolectadas por el personal del hospital, pudiendo tratarse de más de una muestra por paciente si es que se sospechó de diferentes zonas de infección. Se mantuvo la esterilidad de las muestras usando recipientes, hisopos y medios de transporte estériles. Las muestras de orina y las muestras respiratorias, que incluyen fluido traqueal/bronquial, fueron recolectadas en recipientes estériles. Los hisopados de heridas, nasales, u otros fueron recolectados y transportados en el medio de AMIES con carbón activado. Las muestras fueron refrigeradas a 4°C hasta que se transporten al laboratorio del NAMRU-6 en Iquitos.

Transporte de muestras

Las muestras fueron transportadas de los hospitales al laboratorio del NAMRU-6 en Iquitos usando un *cooler* para mantener la cadena de frío. Al llegar al laboratorio, las muestras fueron procesadas inmediatamente, o refrigeradas a 4°C por un máximo de 24 horas.

Procedimientos de laboratorio

Las muestras fueron procesadas de acuerdo a los procedimientos estándar para el procesamiento de cultivos microbiológicos de muestras clínicas, siguiendo las medidas de esterilidad y bioseguridad apropiadas. Las muestras se sembraron en los medios de cultivo: Agar tripticasa de soya con sangre de carnero al 5% para el aislamiento de bacterias Gram positivas (*Streptococcus spp.* y *Staphylococcus*

aureus) y Agar Mac Conkey para el aislamiento de bacterias Gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y otras Enterobacterias).

A todos los aislamientos bacterianos se les realizó la prueba de susceptibilidad a los antibióticos mediante el método de disco de difusión (Kirby-Bauer) (30). Para bacterias Gram, negativas se usaron: Amikacina 30mcg, Gentamicina 120mcg, Tobramicina), Amoxicilina-Ácido clavulánico 20/10mcg, Ticarcilina-Ácido clavulánico 75/10mcg, Piperacilina-Tazobactam 100/10mcg, Imipenem 10mcg, Cefalotina 30mcg, Ceftriaxona 30mcg, Cefepime 30mcg Ceftazidima 30mcg, Ciprofloxacina 5mcg, Trimetropin-Sulfametoxazol 23.75/1.25 mcg, Aztreonam 30mcg, Ampicilina 10mcg, Ticarcilina 75mcg, Cloranfenicol 30 mcg, Tetraciclina 30 mcg y Colistina 10mcg.

Para bacterias Gram Positivas se usaron Ciprofloxacina 5mcg, Trimetropin-Sulfametoxazol 23.75/1.25 mcg, Penicilina 30mcg, Cloranfenicol 30 mcg, Tetraciclina 30 mcg, Oxacilina 1mcg, Vancomicina 30mcg, Clindamicina 2mcg, Azitromicina 15mcg y Eritromicina 15mcg.

Los aislamientos fueron clasificados como susceptibles y no susceptibles (resultados intermedios o resistentes) a los antibióticos evaluados, de acuerdo a las recomendaciones del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI) (30).

Recolección de Datos

El Departamento de Epidemiología de cada hospital transcribió la información de las historias clínicas a una ficha estructurada de recolección de datos. Además se

transcribieron los resultados de la identificación bacteriana y la susceptibilidad antimicrobiana de resultados de laboratorio.

3.3.2. Estudio de tesis

Categorías de antibióticos

Se decidió clasificar los antibióticos en 15 grupos para evaluar XDR, los cuales se denominaron “categorías”. Estas 15 categorías de antibióticos siguen la clasificación propuesta por el consenso de centros de referencia de América y Europa (Magiorakos AP. Clin Microbiol Infect. 2012), y se usan para comparabilidad de este estudio con otros previos y futuros aplicando esta misma definición. Las categorías planteadas por Magiorakos se acercan a las familias y subfamilias de antibióticos pero no las siguen exactamente. Cada categoría tiene de 1 a 3 antibióticos, los cuales son usados a veces diferentemente para cada bacteria.

1. Aminoglucósidos (Amikacina, Gentamicina y Tobramicina)
2. Penicilinas con inhibidores de betalactamasas (Amoxicilina-Ácido clavulánico, Ticarcilina-Ácido clavulanico y Piperacilina-Tazobactam),
3. Carbapenemes (Imipenem),
4. Cefalosporina de 1ra generación (Cefalotina),
5. Cefalosporinas de 3ra y 4ta generación (Ceftriaxona, Cefepime y Ceftazidima), fluoroquinolonas (Ciprofloxacina),
6. Inhibidores de la via del folato (Trimetropin-Sulfametoxazol),
7. Monobactámicos (Aztreonam),
8. Penicilinas (Ampicilina y Ticarcilina),
9. Fenicoles (Cloranfenicol),

10. Tetraciclinas (Tetraciclina),
11. Polimixinas (Colistina),
12. Betalactámicos anti-estafilococos (Oxacilina),
13. Glicopéptidos (Vancomicina),
14. Lincosamidas (Clindamicina) y
15. Macrólidos (Azitromicina y Eritromicina).

El estudio consideró un aislamiento como XDR cuando la bacteria “fue susceptible a 1 o más antibióticos en todas las categorías evaluadas excepto 2 o menos” (28).

También se definió la multi-drogo resistencia (MDR) como “no susceptible a 1 o más antibióticos en 3 o más categorías”.

Tabla 1. Categorías de antibióticos evaluadas por bacteria

Categorías de antibióticos	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella spp</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter spp</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus spp</i>
Aminoglucósidos	2	2	3	2		
Penicilina/inhibidor de betalactamasa	2	2	1	1		
Carbapenemes	1	1	1	1		
Cefalosporinas 1ra/2da generación	1	1				
Cefalosporinas 3ra/4ta generación	2	2	2	3		
Fluoroquinolonas	1	1	1	1	1	1
Inhibidores de la vía del folato	1	1		1	1	1
Monobactams	1	1	1			
Penicilinas	2					
Fenicoles	1	1			1	1
Tetraciclinas	1	1			1	1
Polimixinas				1		
Betalactámico anti-stafilococo					1	1
Glicopéptido					1	1
Lincosamidas					1	1
Macrólidos					2	2
Número de categorías evaluadas	11	10	6	8	8	8
Número de categorías con 1 o más antibióticos no susceptibles para considerar bacteria como XDR	≥9	≥8	≥4	≥6	≥6	≥6

Números en cuadros sombreados indican la cantidad de antibióticos evaluados para cada categoría por bacteria

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características de los pacientes: Sexo, hospital, estar en UCI, haber ingresado por el servicio de emergencia, tratamiento antibiótico, exposiciones invasivas (catéter urinario, catéter intravascular, cirugía) y presentar signos o síntomas de infección (urinaria, herida, sanguínea). Se estimó la prevalencia de bacterias XDR y de la resistencia a los antibióticos evaluados y se buscó asociación entre XDR por tipo de bacteria a través de las pruebas de chi-cuadrado o exacta de Fisher según corresponda.

Para todos los análisis estadísticos se usó un intervalo de confianza al 95% y un nivel de significancia de 0.05.

Consideraciones Éticas

El estudio original tiene aprobación del comité de ética de NAMRU-6 con código 2012.0020 y aprobación del Hospital Regional de Loreto, Hospital Apoyo de Iquitos y DIRESA Loreto. El comité de ética de NAMRU-6 aprobó que no se requería un consentimiento informado debido a que se trabajó con datos ya generados y porque no hubo identificadores personales de los pacientes. El proyecto de tesis fue aprobado por el comité institucional de ética de la Universidad Cayetano Heredia, código de proyecto: 62075, como la tesis de maestría de P.R. Todas las muestras se tomaron como parte de las prácticas médicas rutinarias estándar un riesgo adicional para el paciente. Se mantuvo la privacidad de los pacientes de acuerdo a las disposiciones de los hospitales. Los datos fueron recolectados de forma anónima y re-identificados con códigos internos del estudio.

4. RESULTADOS

4.1. Población de estudio

De junio del 2011 a abril del 2013 se recolectaron muestras de 382 pacientes con sospecha de IAAS, de los cuales 169 presentaron al menos un aislamiento bacteriano positivo. Se excluyeron los datos de 21 pacientes (12.4%) por falta de resultados del laboratorio en la susceptibilidad antibiótica. Por ellos, sólo los resultados de un total de 148 pacientes fueron analizados y aportaron 211 aislamientos.

El 28% (42/148) de los pacientes estuvieron hospitalizados en el servicio de UCI. Los pacientes estudiados estuvieron expuestos a diferentes procedimientos durante su estadía, siendo los de mayor frecuencia cirugía (59%) y catéter urinario (22%). Un 38% presentó síntomas de infección sanguínea, un 30% de infección urinaria y los restantes fueron de infección de herida. Los aislamientos bacterianos más frecuentes fueron *Escherichia coli* (21%), *Pseudomonas aeruginosa* (17%), *Staphylococcus aureus* (14%) y *Acinetobacter spp* (14%). El 47% y el 72% de los pacientes presentaron al menos un aislamiento bacteriano XDR y MDR, respectivamente (Tabla 2).

4.2. Frecuencia de resistencia antibiótica

La extremo drogo-resistencia y multidrogo-resistencia variaron por el tipo de bacteria aislada ($p < 0.001$). Las bacterias que presentaron mayor frecuencia de XDR fueron *Klebsiella spp* (75%) y *Staphylococcus spp* (48%).

La frecuencia de aislamientos XDR fue mayor en *Klebsiella spp* comparado a *Escherichia coli* (75% vs. 47%), pero similar en MDR (96% vs. 90%), siendo el promedio de categorías de antibióticos resistentes 7.5 y 7.4 para cada bacteria,

respectivamente. Los aislamientos de *Klebsiella spp* y *Escherichia coli* presentaron resistencia mayor al 60% para antibióticos como Gentamicina, inhibidores de betalactamasas, cefalosporinas de 3ra/4ta generación, Aztreonam, Ciprofloxacina y Tetraciclina. Sin embargo ambas bacterias presentaron una resistencia menor al 10% a Imipenem.

Numéricamente la frecuencia de aislamientos XDR fue mayor en *Pseudomonas aeruginosa* comparada a *Acinetobacter spp* (26% vs. 17%), pero menor en MDR (37% vs. 59%), siendo el número promedio de categorías de antibióticos resistentes de 2.1 y 3.5 para cada bacteria respectivamente. *Acinetobacter spp* tuvo una resistencia mayor al 90% a Ceftriaxona, y la resistencia a Cefepime y Ceftazidima fue mayor comparada con *Pseudomonas aeruginosa*. La resistencia a Aztreonam fue de 93% en *Acinetobacter spp* y 50% en *Pseudomonas aeruginosa*. Ambos presentaron una resistencia menor al 30% para Imipenem y menor al 50% para Ciprofloxacina. Adicionalmente *Acinetobacter spp* presentó una resistencia a Colistina de 24%.

Numéricamente la frecuencia de aislamientos XDR y MDR fue mayor en *Staphylococcus spp* que en *Staphylococcus aureus*, (48% vs. 17%) y (80% vs. 31%) respectivamente, siendo el número promedio de categorías de antibióticos resistentes de 4.2 y 1.9 para cada bacteria respectivamente. *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus spp* presentaron una resistencia mayor a 70% a Oxacilina y *Staphylococcus spp* tuvo una resistencia mayor al 80% a Clindamicina y macrólidos, mientras que *Staphylococcus aureus* presentó una resistencia menor al 20% para estos mismos antibióticos. *Staphylococcus spp* presentó 8% de resistencia a Vancomicina, mientras que todos los *Staphylococcus aureus* fueron susceptibles (Tabla 3).

5. DISCUSIÓN

Este estudio muestra múltiples tipos de resistencia de alta relevancia, como por ejemplo la resistencia a Imipenem en Enterobacterias (*Escherichia coli* y *Klebsiella spp*), lo que podría deberse a la emergencia de genes productores de carbapenemasas. Asimismo, la alta resistencia a Amoxicilina-ácido clavulánico (>70%) así como la resistencia a Cefalosporinas de tercera y cuarta generación, sugiere que el principal mecanismo de resistencia podría estar mediado por betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Sin embargo, se necesitan pruebas de laboratorio fenotípicas (sinergia con inhibidores) o moleculares (PCR o secuenciamiento) para confirmar los mecanismos de resistencia implicados. Adicionalmente, *Acinetobacter spp* presenta casos de resistencia a Colistina, lo cual es de suma importancia ya que muchas veces este antibiótico se usa como último recurso ante infecciones por esta bacteria. Finalmente, *Staphylococcus aureus* presentó una resistencia mayor al 70% para Oxacilina lo que implica que sean considerados como SARM con pocas opciones terapéuticas y el mecanismo de resistencia involucrado sería el gen *mecA*. Hubo proporciones de resistencia bastante elevadas, con resistencia >50% para la mayoría de antibióticos. *E. coli*, *Staphylococcus spp* y *Klebsiella spp* presentaron mayor proporción de aislamientos MDR (>70%), lo que concuerda con la amplia resistencia documentada de las Enterobacterias, especialmente debido a BLEEs (31, 32). Sin embargo, nuestro hallazgo más preocupante fue encontrar una frecuencia de 75% de *Klebsiella spp* XDR, lo cual es crítico por las escasas alternativas terapéuticas que se podrían usar.

Las categorías de antibióticos y definición de XDR propuesta en el año 2012 por un consenso entre los centros de referencia de América y Europa han sido adoptadas en varios estudios (33, 34). XDR ya emergió, es frecuente y tiene alta relevancia clínica por lo que sería importante usar la clasificación como marcador rutinario. Estos hallazgos sugieren que aún en zonas remotas y con recursos limitados como los hospitales de Iquitos en la Amazonia Peruana podemos encontrar múltiple resistencia a antibióticos de gran importancia clínica. Por ello se requiere vigilancia epidemiológica continua, especialmente en brotes de infecciones asociadas a unidades. Además, debería evaluarse qué antibióticos son menos indicados para terapia dado el alto nivel de resistencia observado en múltiples patógenos.

Los resultados aquí presentados sólo se aplican a pacientes con sospecha de IAAS que presentaron al menos un aislamiento bacteriano positivo, que corresponde a 211 aislamientos de 148 pacientes entre el 2011 y el 2013. Futuros estudios, como un análisis de clases latentes o clústeres, deberían evaluar la asociación de la frecuencia de bacterias por grupos de pacientes con características clínicas específicas.

Nuestro estudio tuvo limitaciones con respecto al tamaño de muestra. Probablemente se está sobre estimando la proporción de aislamientos XDR, dado que no se incluyeron en los análisis pacientes sin aislamientos bacterianos y aquellos aislamientos que tenían resultados incompletos de susceptibilidad a antibióticos. Una fracción de estos aislamientos podrían ser sensibles pero al ser excluidos sobreestiman la proporción de resistencia en los aislamientos que sí son analizados finalmente. También hubo riesgo de sesgo de selección al no tener el diagnóstico

confirmado de IAAS para los pacientes y sólo incluir pacientes con sospechas por criterio médico

Iquitos es una ciudad relativamente pequeña y aislada, con poco acceso a antibióticos comparado a las grandes ciudades, por ello preocupa que emerjan bacterias XDR con resistencia a antibióticos relevantes que conlleven a infecciones con pocas alternativas terapéuticas y por ende clínicamente muy importantes. Tomar medidas básicas como el correcto lavado de manos, desinfección, esterilización y vigilancia de dispositivos clínicos, así como mayor vigilancia y uso racional de antibióticos, pueden ayudar a prevenir la diseminación de la resistencia por bacterias XDR. La información presentada aquí, explica una mejor orientación para el manejo adecuado de antibióticos en la Amazonía Peruana.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guimaraes AC, Donalisio MR, Santiago TH, Freire JB. [Mortality associated with nosocomial infection, occurring in a general hospital of Sumare-SP, Brazil]. *Rev Bras Enferm.* 2011;64(5):864-9.
2. Daschner F, Nadjem H, Langmaack H, Sandritter W. Surveillance, prevention and control of hospital-acquired infections. III. Nosocomial infections as cause of death: retrospective analysis of 1000 autopsy reports. *Infection.* 1978;6(6):261-5.
3. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(3):321-31.
4. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32.
5. Palomar M, Vaque J, Alvarez Lerma F, Pastor V, Olaechea P, Fernandez-Crehuet J. [Nosocomial infection indicators]. *Med Clin (Barc).* 2008;131 Suppl 3:48-55.
6. Bagshaw SM, Laupland KB. Epidemiology of intensive care unit-acquired urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19(1):67-71.

7. Cardoso T, Ribeiro O, Aragao IC, Costa-Pereira A, Sarmiento AE. Additional risk factors for infection by multidrug-resistant pathogens in healthcare-associated infection: a large cohort study. *BMC Infect Dis.* 2012;12:375.
8. Alp E, Coruh A, Gunay GK, Yontar Y, Doganay M. Risk factors for nosocomial infection and mortality in burn patients: 10 years of experience at a university hospital. *J Burn Care Res.* 2012;33(3):379-85.
9. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control.* 2012;40(5):396-407.
10. Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, Spanu T, Antonicelli F, Maviglia R, et al. Clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2013;39(4):682-92.
11. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, Gouby A, Mahamat A, Daures JP, et al. Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *J Hosp Infect.* 2004;57(3):209-16.
12. Zavascki AP, Carvalhaes CG, Picao RC, Gales AC. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(1):71-93.

13. Butterly A, Schmidt U, Wiener-Kronish J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization, its relationship to nosocomial infection, and efficacy of control methods. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1453-9.
14. Stefani S, Goglio A. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: related infections and antibiotic resistance. *Int J Infect Dis*. 2010;14 Suppl 4:S19-22.
15. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Insausti J, Olaechea P, Cerda E, Castillo F, et al. [Infections caused by *Acinetobacter* spp. in critically ill ICU patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(9):533-9.
16. El-Ageery SM, Abo-Shadi MA, Alghaithy AA, Ahmad MA, Alsharif NH, Alharbi SA. Epidemiological investigation of nosocomial infection with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(13):1834-9.
17. Karakoc C, Tekin R, Yesilbag Z, Cagatay A. Risk factors for mortality in patients with nosocomial Gram-negative rod bacteremia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(7):951-7.
18. Blot S, Depuydt P, Vandewoude K, De Bacquer D. Measuring the impact of multidrug resistance in nosocomial infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20(4):391-6.
19. Dereli N, Ozayar E, Degerli S, Sahin S, Koc F. Three-year evaluation of nosocomial infection rates of the ICU. *Rev Bras Anesthesiol*. 2013;63(1):73-8.

20. Kizilbash QF, Petersen NJ, Chen GJ, Naik AD, Trautner BW. Bacteremia and mortality with urinary catheter-associated bacteriuria. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(11):1153-9.
21. Nicolle LE. Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2014;3:23.
22. Singhai M, Malik A, Shahid M, Malik MA, Goyal R. A study on device-related infections with special reference to biofilm production and antibiotic resistance. *J Glob Infect Dis.* 2012;4(4):193-8.
23. Wagenlehner FM, Naber KG. Emergence of antibiotic resistance and prudent use of antibiotic therapy in nosocomially acquired urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23 Suppl 1:S24-9.
24. Milan PB, Ivan IM. Catheter-associated and nosocomial urinary tract infections: antibiotic resistance and influence on commonly used antimicrobial therapy. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(3):461-4.
25. Garcia C, Horna G, Linares E, Ramirez R, Tapia E, Velasquez J, et al. Antimicrobial drug resistance in Peru. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(3):520-1.
26. Garcia C, Rijnders MI, Bruggeman C, Samalvides F, Stobberingh EE, Jacobs J. Antimicrobial resistance and molecular typing of *Staphylococcus aureus* bloodstream isolates from hospitals in Peru. *J Infect.* 2012;65(5):406-11.

27. Garcia C, Astocondor L, Reyes J, Carvajal LP, Arias CA, Seas C. Community-Associated MRSA Infection in Remote Amazon Basin Area, Peru. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(5):921-2.
28. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-81.
29. Mattner F, Bange FC, Meyer E, Seifert H, Wichelhaus TA, Chaberny IF. Preventing the spread of multidrug-resistant gram-negative pathogens: recommendations of an expert panel of the German Society For Hygiene and Microbiology. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(3):39-45.
30. Clinical and Laboratory Standards Institute. Clinical and Laboratory Standards Institute : [document]. Wayne, Pa.: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005. p. volumes.
31. Cho YH, Jung SI, Chung HS, Yu HS, Hwang EC, Kim SO, et al. Antimicrobial susceptibilities of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in health care-associated urinary tract infection: focus on susceptibility to fosfomycin. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(7):1059-66.

32. Meier S, Weber R, Zbinden R, Ruef C, Hasse B. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative pathogens in community-acquired urinary tract infections: an increasing challenge for antimicrobial therapy. *Infection*. 2011;39(4):333-40.
33. de Carvalho Girao VB, Martins N, Cacci LC, Coelho-Souza T, Nouer SA, Riley LW, et al. Dissemination of *Acinetobacter nosocomialis* clone among critically ill patients and the environment. *J Clin Microbiol*. 2013;51(8):2707-9.
34. Giamarellou H, Galani L, Baziaka F, Karaiskos I. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2388-90.

7. TABLAS

Tabla 2. Características de 148 pacientes hospitalizados con sospecha de IAAS que presentan al menos un aislamiento bacteriano

Características	n (%)
Sexo	
Femenino	92 (62.2)
Masculino	56 (37.8)
Hospital	
Hospital Apoyo Iquitos	46 (31.1)
Hospital Regional de Loreto	102 (68.9)
Unidad de cuidados intensivos (UCI)	
Sí	42 (28.4)
No	106 (71.6)
Evaluación inicial en emergencia	
Sí	124 (90.5)
No	13 (9.5)
Tratamiento con antibióticos	
Sí	92 (86.0)
No	15 (14.0)
Exposiciones durante hospitalización [‡]	
Cirugía	88 (59.5)
Cateter urinario	33 (22.3)
Cateter intravascular	19 (12.8)
Síntomas de infección [‡]	
Sanguínea	56 (37.8)
Urinario	44 (29.7)
Herida	35 (23.6)
Aislamientos por paciente	
Uno	105 (71.0)
Dos o más	43 (29.0)
Aislamiento bacteriano ^{‡†}	
<i>Escherichia coli</i>	45 (21.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	35 (16.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	29 (13.7)
<i>Acinetobacter spp</i>	29 (13.7)
<i>Staphylococcus spp</i>	25 (11.8)
<i>Klebsiella spp</i>	20 (9.5)
Otros [‡]	28 (13.7)
Extremo drogo resistencia bacteriana (XDR)	
Sí	70 (47.3)
No	78 (52.7)
Multi drogo resistencia bacteriana (MDR)	
Sí	107 (72.3)
No	41 (27.7)

[‡] Múltiples opciones por pacientes

[†] 211 aislamientos bacterianos obtenidos de 148 pacientes hospitalizados

[‡] *Pseudomonas spp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter spp*, *Enterobacter spp*, *Morganella spp*, *Proteus spp* y *Serratia spp*

Tabla 3. Porcentaje de resistencia a antibióticos por tipos de bacteria (n=183)

Categoría	Antibiótico	<i>E. coli</i> (n=45)	<i>Klebsiella spp</i> (n=20)	<i>P. aeruginosa</i> (n=35)	<i>Acinetobacter spp</i> (n=29)	<i>S. aureus</i> (n=29)	<i>Staphylococcus spp</i> (n=25)	valor p*
Aminoglucósidos	AMK	4/45 (8.9)	6/20 (30.0)	4/35 (11.4)	7/29 (24.1)	-	-	
	GM	32/45 (71.1)	17/20 (85.0)	14/29 (48.3)	10/29 (34.5)	-	-	
	TOB	-	-	9/23 (39.1)	-	-	-	
Penicilina inhibidor betalactamasa	AMC	31/44 (70.4)	15/20 (75.0)	-	-	-	-	
	TIM	35/40 (87.5)	16/18 (88.9)	-	8/22 (36.4)	-	-	
	TZP	-	-	7/31 (22.6)	-	-	-	
Carbapenemes	IMI	1/44 (2.3)	2/20 (10.0)	10/34 (29.4)	8/29 (27.6)	-	-	
Cefalosporinas 1ra/2da generación	CEF	38/43 (88.4)	18/20 (90.0)	-	-	-	-	
Cefalosporinas 3ra/4ta generación	CRO	33/43 (76.7)	18/20 (90.0)	-	27/29 (93.1)	-	-	
	FEP	15/43 (34.9)	6/19 (31.6)	6/32 (18.7)	12/29 (41.4)	-	-	
	CAZ	-	-	9/35 (25.7)	10/27 (37.0)	-	-	
Fluoroquinolonas	CIP	34/43 (79.1)	17/20 (85.0)	15/32 (46.9)	10/25 (40.0)	7/25 (28.0)	11/23 (47.8)	
Inhibidores de la vía del folato	SXT	27/43 (62.8)	17/19 (89.5)	-	17/29 (58.6)	2/27 (7.4)	15/24 (62.5)	
Monobactams	ATM	28/44 (63.6)	16/19 (84.2)	17/34 (50.0)	27/29 (93.1)	-	-	
Penicilinas	AMP	38/38 (100.0)	16/16 (100.0)	-	-	-	-	
	TIC	35/36 (97.2)	20/20 (100.0)	-	14/25 (56.0)	-	-	
Fenicoles	CHL	21/45 (46.7)	9/20 (45.0)	-	22/29 (75.9)	5/27 (18.5)	12/25 (48.0)	
Tetraciclinas	TET	37/42 (88.1)	13/20 (65.0)	-	14/27 (51.9)	3/26 (11.5)	8/25 (32.0)	
Polimixinas	CL	-	-	-	7/29 (24.1)	-	-	
Betalactámico anti-stafilococo	OXA	-	-	-	-	19/26 (73.1)	24/25 (96.0)	
Glicopéptido	VAN	-	-	-	-	0 (0)	2/25 (8.0)	
Lincosamidas	CLI	-	-	-	-	5/24 (20.8)	19/23 (82.6)	
Mácolridos	AZM	-	-	-	-	5/26 (19.2)	22/25 (88.0)	
	ERY	-	-	-	-	4/23 (17.4)	21/24 (87.5)	
Número de categorías resistentes								
	0 a 2	2/45 (4.4)	2/20 (10.0)	22/35 (62.8)	12/29 (41.4)	20/29 (69.0)	5/25 (20.0)	
	3	2/45 (4.4)	0/20 (0.0)	4/35 (11.4)	4/29 (13.8)	1/29 (3.5)	2/25 (8.0)	
	4	3/45 (6.8)	0/20 (0.0)	3/35 (8.6)	3/29 (10.3)	3/29 (10.3)	6/25 (24.0)	
	5	2/25 (4.4)	0/20 (0.0)	5/35 (14.3)	5/29 (17.2)	4/29 (13.7)	5/25 (20.0)	
	6	4/45 (8.9)	2/20 (10.0)	1/35 (2.9)	1/29 (3.5)	1/29 (3.5)	4/25 (16.0)	
	7	5/45 (11.1)	1/20 (5.0)	-	2/29 (6.9)	0/29 (0.0)	3/25 (12.0)	
	8	6/45 (13.3)	6/20 (30.0)	-	2/29 (6.9)	-	-	
	9	12/45 (26.7)	8/20 (40.0)	-	-	-	-	
	10	9/45 (20.0)	1/20 (5.0)	-	-	-	-	
	11	0/45 (0.0)	-	-	-	-	-	
Número promedio de categorías resistentes		7.4 ± 2.5	7.5 ± 2.7	2.1 ± 1.8	3.5 ± 2.2	1.9 ± 1.9	4.2 ± 1.7	<0.001
Multidrogo-resistencia bacteria (MDR)								
	Sí	43/45 (95.6)	18/20 (90.0)	13/35 (37.1)	17/29 (58.6)	9/29 (31.0)	20/25 (80.0)	<0.001
	No	2/45 (4.4)	2/20 (10.0)	22/35 (62.9)	12/29 (41.4)	20/29 (69.0)	5/25 (20.0)	
Extremo drogo-resistencia bacteriana (XDR)								
	Sí	21/45 (46.7)	15/20 (75.0)	9/35 (25.7)	5/29 (17.2)	5/29 (17.2)	12/25 (48.0)	<0.001
	No	24/45 (53.3)	5/20 (25.0)	26/35 (74.3)	24/29 (72.8)	24/29 (82.8)	13/25 (52.0)	

* Valores p para las pruebas de ANOVA y exacta de Fisher. ANOVA para número promedio de categorías resistentes y exacta de Fisher para MDR y XDR