



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE BACTERIAS AISLADAS EN UROCULTIVOS
POSITIVOS DE UN HOSPITAL GENERAL 2013-2017**

**ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF ISOLATED BACTERIA IN POSITIVE
UROCULTIVES IN A GENERAL HOSPITAL 2013-2017**

ALUMNO(S):

CHINEN FUKUHARA, ICHIRO LUIS

OSCORIMA LOJA, WILFREDO

ASESOR(ES):

SOTO ARQUIÑIGO, LESLIE MARCIAL

LIMA - PERÚ

2019

Miembros del jurado

Coordinador: Dr. Pedro Legua Leiva

Profesor Calificador: Dr. Germán Málaga Rodríguez

Profesor Calificador: Dra. Fiorella Krapp López

Asesor:

Dr. Leslie Marcial Soto Arquñigo

Dedicatoria:

A nuestros padres por su apoyo incondicional a lo largo de la carrera y por ser el motor que nos impulsa cada día.

A nuestras familias por siempre creer en nosotros.

Agradecimientos:

Al Dr. Leslie Soto por su amistad, ayuda y paciencia para con nosotros.

Al servicio de microbiología por la disponibilidad de los registros utilizados.

Fuentes de financiamiento:

Este proyecto es autofinanciado por los investigadores

Declaración de los autores

El presente Trabajo de Investigación de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.

TABLA DE CONTENIDOS:

I.	INTRODUCCION	Pag 1
II.	MATERIAL Y METODOS	Pag 6
III.	RESULTADOS	Pag 8
IV.	DISCUSION	Pag 11
V.	CONCLUSIONES	Pag 17
VI.	RECOMENDACIONES	Pag 18
VII.	LIMITACIONES	Pag 19
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	Pag 20
IX.	TABLAS Y GRÁFICOS	Pag 24

RESUMEN

Antecedentes: El aumento de resistencia antibiótica de las bacterias productoras de infección del tracto urinario es un tema que repercute en el sistema de salud. El esquema de manejo varia y se acorta, motivo por el cual conocer la tasa de resistencia antibiótica ayuda a replantear y mejorar el tratamiento, por ello su estudio es importante en el Hospital Cayetano Heredia (HCH) para optimizar el tratamiento antibiótico.

Objetivo: Describir la variación de la sensibilidad antibiótica de los principales agentes bacterianos causantes de infección del tracto urinario en un Hospital general en pacientes ambulatorios mayores de 18 años.

Metodología: Estudio descriptivo retrospectivo, se incluyeron urocultivos positivos de pacientes ambulatorios y mayores de 18 años del HCH del periodo 2013 al 2017.

Resultados: El uropatógeno más frecuente fue la *E. coli* con 78% de casos, seguido de las bacterias del genero *Klebsiella* con 8% y *Pseudomonas aeruginosa* con 2.4%. Se encontró un aumento de la frecuencia de bacterias productores de BLEE. *E. coli* fue sensible a amikacina y nitrofurantoina en más del 90%, *Klebsiella* a amikacina en más del 81% y *Pseudomonas aeruginosa* solo a colistina en el 100%.

Conclusiones: La nitrofurantoina se administra por vía oral y la amikacina por vía intramuscular o endovenosa, han presentado menos del 20 % de resistencia requerida para ser un antibiótico de primera línea para la terapia empírica de las ITU en el HCH.

Palabras clave: sensibilidad antibiótica, cultivo de orina, infección del tracto urinario, resistencia antibiótica.

ABSTRACT

Background: The increase of antibiotic resistance of the bacteria producing urinary tract infection is an issue that affects the state of health. The management scheme varies and is shortened, which is why knowing the antibiotic resistance rate helps rethink and improve treatment, for this reason its study is important in the Hospital Cayetano Heredia (HCH) to optimize antibiotic treatment.

Objective: To describe the variation of the antibiotic sensitivity of the main bacterial agents that cause urinary tract infection in a General Hospital in ambulatory patients over 18 years of age.

Methodology: Retrospective descriptive study. Positive urine cultures were included in outpatients and patients over 18 years of age at the HCH from 2013 to 2017.

Results: The most frequent uropathogen was *E. coli* with 78% of cases, followed by bacteria of the genus *Klebsiella* with 8% and *Pseudomonas aeruginosa* with 2.4%. An increase in frequency of ESBL producing bacteria was found. *E. coli* was sensitive to amikacin and nitrofurantoin in more than 90%, *Klebsiella* to amikacin in more than 81% and *Pseudomonas aeruginosa* alone to colistin in 100%.

Conclusions: Nitrofurantoin is administered orally and amikacin intramuscularly or intravenously, they have presented less than 20% of resistance required to be a first-line antibiotic for the empirical therapy of UTIs at the HCH.

Key words: antibiotic sensitivity, urine culture, urinary tract infection, antibiotic resistance

I. INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) figura como una de las enfermedades infecciosas bacterianas más frecuentes que padece el ser humano, y a la vez genera una considerable carga para la sociedad y el sistema de salud; no solo por la alta demanda, sino también por la morbilidad, los altos gastos económicos y las estancias hospitalarias. Ocurre en cualquier etapa de la vida y más del 50% de casos se da en mujeres (1).

En los Estados Unidos son más de 7 millones las atenciones dadas por un cuadro de ITU, y aproximadamente el 15% de las prescripciones antibióticas van dirigidas a tratar esta enfermedad, lo cual se calcula un gasto anual que rodea los 1 000 millones de dólares (2).

En el Hospital Cayetano Heredia, la carencia de estudios que determinen el impacto de esta patología hace que sea difícil determinar su frecuencia en nuestra población, así mismo no se descarta una realidad similar a la anteriormente descrita.

Se define una Infección del tracto urinario como la colonización y multiplicación microbiana patológica de las vías urinarias de manera ascendente desde la uretra y puede afectar hasta el riñón (3). Una ITU se sospecha por el cuadro clínico y un examen de orina; y el diagnóstico definitivo se realiza mediante cultivo de orina cuyo resultado se obtiene en 2 días, sin embargo el promedio de espera en el HCH es de aproximadamente 3 días (4). Sin embargo, en los pacientes con sospecha diagnóstica, si es que no se cambia la terapia empírica con el resultado de urocultivo, se genera un uso irracional de antibióticos contribuyendo a la resistencia y al uso de antibióticos de mayor espectro. El diagnóstico definitivo no depende solo de la existencia de gérmenes en las vías urinarias, sino también de la cuantificación de este en mínimo 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/ mL de orina. En caso de

varones se sospecha de una ITU cuando se cuenta con un valor de 10^3 UFC/ mL de orina (5).

Además, es importante determinar el sitio anatómico del tracto urinario donde se produce la infección, ya que dependiente de este también varían el tratamiento y las secuelas (4).

El agente etiológico bacteriano más frecuente de ITU es el uropatógeno *Escherichia coli*, responsable de aproximadamente el 80% de casos, el 20% restante incluye gérmenes como: *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella sp.*, *Enterococcus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosa* (5).

En los últimos años, se ha observado un número ascendente de ITUs causadas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), lo que conlleva al cambio de terapia empírica para estas infecciones y para la prevención de ITU recurrentes (6). En nuestro medio, la brecha de sensibilidad de los gérmenes aislados en cultivos de pacientes hospitalizados y de atención ambulatoria se ha ido acortando. Anteriormente, las infecciones causadas por *Escherichia coli* BLEE se encontraban en su mayoría en pacientes hospitalizados por la exposición antibiótica que estos tenían; en cambio, en la actualidad es más común encontrar pacientes ambulatorios con cultivos positivos para estas bacterias que necesitan ser hospitalizados para su tratamiento (7).

Gonzales Camarena, et al. realizaron un estudio en el Hospital Cayetano Heredia (HCH) – Lima Perú, sobre sensibilidad antibiótica en bacterias causantes de ITU en el primer semestre del año 2008 en pacientes adultos, donde se obtuvo 1 249 resultados de urocultivos positivos, los agentes bacterianos más frecuentes fueron *Escherichia coli*, *Enterococcus spp.* y *Klebsiella spp.* La sensibilidad de *E. coli* fue de 93% a amikacina, 88% a nitrofurantoína,

44% a ciprofloxacino y 78% a ceftriaxona en pacientes ambulatorios y 43% para pacientes hospitalizados. Para *Klebsiella spp.* la sensibilidad fue de 82% a amikacina, 59% a ceftriaxona, 46% a ciprofloxacino y 25% a nitrofurantoína, además se observó resistencia a las quinolonas y cefalosporinas de tercera generación (4).

Taype R. y Álvaro R. realizaron en el año 2012, un estudio de resistencia antibiótica de uropatógenos en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa de pacientes ambulatorios donde se encontraron 725 muestras positivas en las cuales *Escherichia coli* fue el germen más frecuente causante del 84,4% de infecciones; en segundo lugar, *Staphylococcus spp.* Causó el 5,4% de infecciones y 3.3% fue por *Klebsiella spp.* *Escherichia coli* fue resistente a ampicilina, trimetoprima con sulfametoxazol (TMP-SMX) y ácido nalidíxico; pero fue sensible a nitrofurantoína, clindamicina, cefalosporinas y amikacina. *Staphylococcus spp* y *Klebsiella spp* fueron sensibles a nitrofurantoína y cefalosporinas (8).

Castro A. y Eyner A. realizaron en el 2014, un estudio en el Hospital Nacional Dos de Mayo en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina mayores de 18 años, donde se encontraron *E. Coli*, *Klebsiella* y *Pseudomona aeruginosa*. *E. coli* presentó más del 90 % de sensibilidad para carbapenems, Piperazilina/Tazobactam, Amikacina y más del 80% a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación (9).

Vega K. realizó en el año 2015, un estudio de sensibilidad antibiótica de uropatógenos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) en pacientes ambulatorios mayores de 18 años con ITU, donde se obtuvo 306 urocultivos positivos en los cuales el 66.67% fue causado por *Escherichia coli*, 8.82% por *Enterococcus faecalis*, 6.21% de *Klebsiella sp.*; 4.90% por *Enterobacter*, y *Pseudomona aeruginosa* causó el 1.96 % de infecciones (10).

La sensibilidad de *E. coli* fue de 79.9% para amikacina, 74.5% para nitrofurantoína, 67.16% para meropenem y 62.25% para gentamicina. Fue resistente en 6.86% a ampicilina y sulfametoxazol; 5.88% para cefotaxima y norfloxacin; 5.39% a ciprofloxacino y 4.41% a cefuroxima, ampicilina sulbactam y ácido nalidíxico. *Klebsiella sp.* tuvo 94.74% de sensibilidad a Amikacina, y 67.16% a Nitrofurantoína. Asimismo, presentó una resistencia de 10.53% a Cefotaxima y 5.26% a ampicilina (10).

Adicionalmente en el 2015, López Zenteno, et al. publicó un trabajo de investigación realizado en el Hospital 2 de Mayo a pacientes hospitalizados en medicina mayores de 18 años, donde se encuentra *E. coli* en el 35% de casos, *Klebsiella sp.* en el 15.7% y *Pseudomona aeruginosa* en el 8.5%. *E. coli* presentó sensibilidad a Gentamicina y Amikacina; *Klebsiella sp.* tuvo un 62.5% de sensibilidad a Amikacina y 33.3% a ciprofloxacina (11).

Se recomienda que en cada institución de salud se realice un estudio de mapa microbiológico, con el fin de establecer el mejor tratamiento precoz y eficaz en los pacientes. Desde el año 2014, en el HCH se ha encontrado bacterias resistentes a carbapenems teniendo actualmente una epidemia de las mismas, caso que no ocurre en otros hospitales a la misma magnitud, por lo que conocer la sensibilidad antibiótica y su perfil de variación sobre las bacterias productoras de ITUs es un punto fundamental ante la aparición de cepas diferentes a otros hospitales locales en la actualidad. Además, desde el 2008, no se realiza un estudio de estas características en el HCH, esto en comparación a otras instituciones donde incluso en algunas se encuentra más de un estudio.

Por los motivos descritos anteriormente, se plantea este trabajo de investigación para mostrar que la variación sobre el patrón de sensibilidad antibiótica de las bacterias causantes de ITU en el HCH ha sufrido cambios significativos en un corto periodo de tiempo, y que, a pesar de existir múltiples instituciones de salud a nivel local, estas tienen una gran diferencia en lo que se refiere al aspecto del estudio planteado.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Describir la variación de la sensibilidad antibiótica de los principales agentes bacterianos aislados en urocultivos positivos de un Hospital general en pacientes ambulatorios (consultorio y emergencia)

Objetivos específicos:

- Identificar la prevalencia de los principales agentes bacterianos aislados en urocultivos positivos en pacientes ambulatorios y mayores de 18 años
- Describir la sensibilidad y resistencia antibiótica de los principales uropatógenos por año (2013-2017)
- Describir el perfil de variación de la sensibilidad y resistencia antibiótica de los uropatógenos en 5 años

III. MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, donde se usaron los urocultivos positivos de pacientes ambulatorios atendidos en las áreas de emergencia y consultorios externos de edades mayor de 18 años, cuyas muestras fueron procesadas y los resultados registrados por el área de microbiología del laboratorio central del Hospital Cayetano Heredia durante los años 2013 al 2017.

Los criterios de inclusión fueron: urocultivos positivos que tengan un número mayor o igual 100.000 (UFC)/ mL de orina, urocultivos donde se aislaron solo un agente bacteriano y cuya muestra se obtiene de pacientes mayores de 18 años procedentes de consultorio externo o emergencia. Los criterios de exclusión fueron los urocultivos negativos, urocultivos positivos de agentes no bacterianos o de flora bacteriana mixta y los urocultivos de pacientes menores de 18 años o que provengan de hospitalización. En caso se encuentre más de un resultado de urocultivo de un mismo paciente, se eligió el último registrado. Si el registro de urocultivo no señalaba la procedencia, edad o nombre del paciente se excluía del trabajo.

Se diseñó una ficha de recolección para la base de datos y una codificación para las variables de estudio creados en el programa Microsoft Excel 2016, donde se extrajeron los resultados de los registros del laboratorio central correspondientes a los años 2013 al 2017 y se tabularon de acuerdo a las variables del estudio que fueron: año del estudio, mes del estudio, germen aislado y si estos son o no BLEE, antibióticos evaluados en el antibiograma y la sensibilidad o resistencia de cada uno de estos. No se incluyeron los nombres de los pacientes con el fin de mantener la confidencialidad del trabajo.

El método usado para determinar la sensibilidad antibiótica para los urocultivos procesados por el área de microbiología del laboratorio central fue el de disco difusión o conocido también como técnica de Kirby – Bauer (12).

Con los resultados obtenidos se realizó un análisis descriptivo y los resultados fueron expresados mediante porcentajes, mostrados en tablas y gráficos para mostrar la prevalencia, sensibilidad y resistencia de los diversos agentes patógenos.

IV. RESULTADOS:

En el año 2013 se registraron 2 259 urocultivos positivos de pacientes con atención ambulatoria. Se encontraron 1 780 (80%) urocultivos positivos a *Escherichia coli*, en segundo lugar, *Klebsiella sp.* con 124 (5.6%) casos, *Pseudomonas aeruginosa* con 85 (3.8%) casos, además se encontraron bacterias como *Enterobacter sp*, *Proteus mirabilis*, entre otros, en un total de 270 (10.60%) casos aislados. (Tabla 1)

En el año 2014 se registraron 2 570 urocultivos positivos. Se encontraron 2 064 (80.3%) urocultivos positivos a *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* con 194 (7.5%) casos, *Pseudomonas aeruginosa* con 65 (2.5%) casos, seguido de otras bacterias como *Enterobacter sp*, *Proteus mirabilis*, entre otros, en un total de 247 (9.7%) casos aislados. (Tabla 1)

En el año 2015, se registraron un total de 3 804 urocultivos positivos, de los cuales 2 982 (78.4%) fueron positivos para *Escherichia coli*, 369 (9.7%) casos de *Klebsiella pneumoniae*, 96 (2.5%) casos de *Pseudomonas aeruginosa*, además se encontraron otras bacterias como *Proteus mirabilis*, *Enterobacter sp*, entre otros, en un total de 357(9.4%) casos aislados. (Tabla 1)

En el año 2016 se registraron un total de 3 827 urocultivos positivos, de los cuales 2 878 (75.2%) urocultivos fueron positivos a *Escherichia coli*, seguido de *Klebsiella pneumoniae* con 354 (9.3%) casos, *Proteus mirabilis* con 109 (2.8%) casos, *Enterococcus sp.* con 76 (2.0%) casos y *Pseudomonas aeruginosa* con un total de 66 (1.7%) casos; además se encontraron otras bacterias con un total de 344 (9.0%) de casos aislados. (Tabla 1)

En el año 2017 se registraron un total de 3 766 urocultivos positivos de pacientes con atención ambulatoria. Se encontraron 2 899 (77.0%) urocultivos positivos a *Escherichia coli*, en

segundo lugar, *Klebsiella pneumoniae* con 273 (7.2%) casos, *Enterococcus sp.* con 142 (3.8%) casos, seguido de *Proteus mirabilis* con 105 (2.8%) casos y *Pseudomonas aeruginosa* con un total de 63 (1.7%) casos; además se encontraron con menor frecuencia otras bacterias con un total de 284 (7.5%) de casos aislados. (Tabla 1)

Se encuentra que los gérmenes productores de BLEE principales son la *E. coli* y las bacterias del género *Klebsiella* variando su frecuencia de 18.9% a 44.2% y de 50.8% a 40.3% respectivamente, a pesar de que la cantidad de estos gérmenes aumenta. (Gráfico 1 y 2)

Durante los años 2013 al 2017 se observó que *E coli* presenta una sensibilidad a amikacina de 91% a 99%, a nitrofurantoina de 91% a 95%, a gentamicina de 68% a 77% y a ceftriaxona de 55% a 65%. Para los antibióticos de segunda línea, *E. coli* presenta una sensibilidad a imipenem de 92% a 100%, a meropenem de 95 a 100%, y para los demás antibióticos presenta un rango de sensibilidad de menor significancia. Además se observó en año 2014 se observó un marcado incremento de *E.coli* productoras de carbapenemasas. (Gráfico 3)

Además, *E. coli* fue resistente a ampicilina en 80% a 84%, a cefuroxima entre 44% a 89%, a ciprofloxacina en 60% a 66% y a norfloxacina entre 56% a 66%. Para los antibióticos de segunda línea, *E. coli* mostro una resistencia de 81% a 98% a cefotaxima, a aztreonam de 77% a 98%, a cefepima en 82% a 99%, a ceftazidima en 76% a 99% y a cotrimoxazol (TMP-SMX) en 64% a 70%. (Gráfico 3 y 4)

La sensibilidad de las bacterias del género *Klebsiella* a los antimicrobianos de primera línea, se encontró una sensibilidad a amikacina de 81% a 98% y a gentamicina de 49% a 75%. Respecto a los antibióticos de segunda línea, se encontró una sensibilidad de 100% a 95% a

meropenem y 100% a 96% a imipenem. Con el pasar de los años se ha observado un promedio de 4% a 2% de casos de carbapenemasas. (Gráfico 5)

También se encontró que las bacterias del género *Klebsiella* presentaron resistencia a ampicilina de 98% a 100%, a cefuroxima de 44% a 96%, a ceftriaxona de 40% a 63%, a ciprofloxacina de 49% a 73% y a nitrofurantoina de 44% a 66%. Para los antimicrobianos de segunda línea, se presenta una resistencia a cefotaxima de 75% a 98%, a aztreonam de 68% a 98%, a cefepima de 95% a 100%, y a ceftazidima de 64% a 100%. (Gráfico 5 y 6)

Se observa que la resistencia de antimicrobianos a *Pseudomonas aeruginosa* fue aumentando en los últimos años, siendo resistente a Norfloxacino de 44% a 83%, a ciprofloxacino de 43% a 79%, meropenem de 28% a 75% e a imipenem de 27 a 70% (Gráfico 6). Además, se observa que posee una sensibilidad de 96 a 100% a colistina, a piperacilina/tazobactam ha disminuido de 89% a 35%, a amikacina se mantiene entre 40% a 69% y a gentamicina de 24% a 60%. (Gráfico 7)

V. DISCUSIÓN:

En el presente trabajo se encontró un total de 16 161 urocultivos positivos, 2 224 (13.74%) corresponden al año 2013, 2 570 (15.87%) al 2014, 3 804 (23.87%) al 2015, 3 827 (23.64%) al 2016 y 3 766 (23.26%) al 2017; este panorama nos muestra que la cantidad de urocultivos positivos en los últimos años ha ido en aumento. Estos resultados se deben a que HCH es el centro de referencia para la gran mayoría de centros de salud de Lima norte, asociado al gran aumento de la población de su jurisdicción.

En el periodo 2013 al 2017 se encontró que el agente bacteriano más frecuente es la *E. coli*, responsable de aproximadamente del 78% de los casos; en segundo lugar, se tiene a la bacteria del género *Klebsiella* con un aproximado de 8% de casos, *Pseudomona aeruginosa* con 2.4% de casos y otros uropatógenos con 11.6% de casos aproximadamente. Los uropatógenos *E. coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* son los agentes etiológicos aislados que se hallan con mayor frecuencia y de mayor importancia clínica; este hallazgo coincide con la mayoría de investigaciones, donde estas bacterias son las de mayor importancia y prevalencia. A pesar de que en frecuencia *Pseudomonas aeruginosa* paso del 3° al 5° lugar durante los años 2016 y 2017, se decide considerar a esta como una de las 3 principales dada su importancia clínica, debido a que su tratamiento debe ser administrado de manera hospitalaria.

Gonzales Camarena, et al. realizaron un estudio en HCH en el año 2008, se encontró una frecuencia de *Escherichia coli* de 76.7% y *Klebsiella spp.* 5.06% (4). Taype R. y Álvaro R. realizaron en el año 2012, un estudio en el Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa, se encontró que *Escherichia coli* fue el germen más frecuente causante del 84,4% de infecciones

y 3.3% fue por *Klebsiella spp.* (8). Vega K. realizó en el año 2015, un estudio en HNAL, se encontró que 66.67% de las infecciones fue causado por *Escherichia coli*, 6.21% por *Klebsiella sp.* ubicándolo también en segundo lugar. y *Pseudomona aeruginosa* causó el 1.96 % (10). En el mismo año se publicó un trabajo realizado en el Hospital 2 de Mayo, donde se encuentra presente la *E. coli* en el 35% de casos, *Klebsiella sp.* en el 15.7% y *Pseudomona aeruginosa* en el 8.5% (11).

Respecto a las bacterias productoras de BLEE, se ha encontrado que en el caso de *E.coli* la frecuencia ha ido en aumento, pasando durante los años 2013 a 2017 de un aproximado de 20% de casos a 44% de casos por año. Para las bacterias del género *Klebsiella* la frecuencia de productoras de BLEE no ha presentado un cambio significativo en el periodo de estudio, debido a que pasa de un 30% de casos a 40%. Se observa que existe una alta prevalencia de ITU producidas por bacterias productoras de BLEE en pacientes ambulatorios, lo que se traduce en la mayor probabilidad de transferencia de material genético que aumenta la presencia de BLEE entre microorganismos infecciosos (13).

Al hablar de sensibilidad antibiótica, nos referimos a la efectividad del antimicrobiano contra el microorganismo aislado. En el presente trabajo de investigación realizado en el HCH, se encontró que *E.coli* durante el periodo 2013 al 2017 demuestra una sensibilidad por encima del 90% para amikacina, teniendo este medicamento una buena probabilidad de éxito terapéutico en el tratamiento de una ITU; un resultado similar se encontró en el estudio realizado en el año 2008 en el mismo hospital donde la sensibilidad a amikacina fue de 93.4% (4), en el Hospital Casimiro Ulloa durante el año 2012 se encontró que la sensibilidad a este antibiótico fue de 97.1% (8) y en el HNAL en el año 2015 se halló una sensibilidad de 79.9% (10).

Esta sensibilidad es similar a la encontrada para la nitrofurantoina, que durante los años 2013 al 2017 presentó una sensibilidad mayor al 90% frente a *Escherichia coli*, a diferencia del estudio anterior realizado en el 2008 en este mismo nosocomio donde la sensibilidad fue de 88% (4). En el Hospital Casimiro Ulloa se encontró una sensibilidad de 95.9% para este antibiótico (8) y en el HNAL fue de 74.5% (10).

Estos hallazgos reflejan que la sensibilidad para la amikacina y nitrofurantoina se han mantenido por encima del 90% en el HCH, pudiendo ser estos 2 antibióticos considerados como los de primera elección para la terapia empírica contra una ITU en pacientes ambulatorios, ayudando en la práctica a un uso racional de antibióticos.

Por otro lado, *E. coli* durante los años 2013 al 2017 ha presentado una resistencia del 89% al 44% a cefuroxima. A pesar de que los resultados muestran una disminución de la resistencia del antibiótico, este cambio no posee una importancia terapéutica porque cuando un antibiótico presenta más de 20% de resistencia ya no se recomienda para el tratamiento empírico, basado en los requisitos que recomienda la guía de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) (14). En el estudio del Hospital Casimiro Ulloa del 2012 se encontró una resistencia a cefuroxima de 25.8% (8) y en el HNAL en el 2015 la resistencia fue de 84.8% (10).

Para los antibióticos ciprofloxacina y ceftriaxona, *E. coli* ha presentado durante los años de estudio un aumento de la resistencia antibiótica, mostrando un cambio que varía de 60% a 66% y 32% a 45% respectivamente, pero este aumento tampoco representa un cambio estadístico significativo. En el HCH en el año 2008 se encontró una resistencia a ciprofloxacina de 56% y a ceftriaxona de 22% (4), en el 2012 en el Hospital Casimiro Ulloa

E. coli fue resistente a ciprofloxacina en 46.3% y a ceftriaxona en 21.1% (8) y en el HNAL en el 2015 se encontró una resistencia a ciprofloxacina y ceftriaxona en 78.9% y 53.6 % respectivamente (10). Una de las explicaciones de este hallazgo puede ser la prescripción inadecuada de un antibiótico (ya sea dosis o duración), la mala adherencia o continuidad al tratamiento por parte del paciente y la disponibilidad de este medicamento sin receta médica, así como la falta de conocimiento sobre la sensibilidad antibiótica de los principales uropatógenos que llevan a las profesionales de la salud a seguir usando estos antibióticos como tratamiento de un ITU generando con esto el aumento de resistencia antibiótica.

Conforme a la frecuencia de bacterias tenemos a las del género *Klebsiella*, en el estudio se encontró que en los años 2013 y 2014 se identificaron en segundo lugar a la *Klebsiella sp.*, mientras que en los años siguientes solo se identificó a la *Klebsiella pneumoniae*; motivo por el cual en el presente estudio se mencionará sobre el género *Klebsiella*. Este cambio probablemente se debe a que con el pasar de los años se han implementado mejores métodos de identificación de las especies bacterianas.

Se observa que para las bacterias del género *Klebsiella* durante el periodo 2013 al 2017 demuestra una sensibilidad de 81% al 98% a amikacina; en otros estudios se encontró resultados similares, en HCH (2008) fue de 82.69% (4), en el Hospital Casimiro Ulloa (2012) fue de 95.7% (8) y en el HNAL (2015) fue de 94.74% (10); siendo este antimicrobiano una opción para el tratamiento de primera línea frente a una ITU. A diferencia de la *E.coli*, en estos casos la nitrofurantoina no es un antimicrobiano útil, debido a que su sensibilidad oscila entre 34% a 54%, observándose resultados similares en el Hospital Casimiro Ulloa (2012) fue de 62.7% (8) y en el HNAL (2015) fue de 52.63% (10).

Sobre la sensibilidad para la gentamicina se observa un aumento de su sensibilidad contra las bacterias del género *Klebsiella*, esta presentó en el 2013 una sensibilidad de 49% y en el 2017 de 75%, lo que se puede ser una opción terapéutica frente a la escasez de antibióticos contra este patógeno en nuestro medio.

Por otro lado, para los antimicrobianos de segunda línea, se observa que las bacterias del género *Klebsiella* solo son sensibles a imipenem y meropenem en 100% a 96% y 100% a 95% respectivamente, observándose una disminución no significativa durante los últimos años de estudio pero que reflejan la aparición de cepas productoras de carbapenemasas con una tendencia al aumento con el pasar de los años. Las bacterias del género *Klebsiella* son resistentes a los otros antibióticos utilizados en el estudio, de los cuales se observa una resistencia mayor al 50% que se mantiene durante el periodo de estudio.

Los carbapenem son usados para las bacterias productoras de BLEE y son antimicrobianos de segunda línea. El porcentaje de sensibilidad de *E. coli* a meropenem e imipenem en los cinco años vario de 95% a 100% y 92% a 100% respectivamente, teniendo los valores más bajos de sensibilidad en el año 2014 para ambos antibióticos, eso fue por la gran cantidad de bacterias productoras de carbapenemasa aisladas ese año (84 casos). Este resultado nos muestra que con el pasar de los años la efectividad de los carbapenem se mantiene para tratar las ITU producidas por uropatógenos productores de BLEE, y que en la actualidad seguirá siendo la primera opción terapéutica para tratar estos casos.

Para las bacterias productoras de BLEE, al antibiograma básico el cual está conformado por amikacina, ampicilina, cefazolina, cefuroxima, ceftriaxona, ciprofloxacina, cotrimoxazol, nitrofurantoina y gentamicina; se le agregan los siguientes antibióticos:

ampicilina/sulbactam, aztreonam, cefotaxima, ceftazidima, cefepime, imipenem y meropenem, por esta razón se observa una discordancia en la sensibilidad de los antibióticos pertenecientes a una misma familia.

Como se explicó anteriormente, *Pseudomona aeruginosa* es una bacteria de gran importancia clínica, durante el periodo de investigación se observó que la resistencia de los antibióticos contra este germen ha ido en aumento. Para los antimicrobianos como los carbapenem se observó una resistencia que varió de 60% a 75% para meropenem y de 27% a 70% para imipenem; además, para el antibiótico piperacilina/tazobactam la resistencia cambió de 12% en el año 2013 a un 65% en el año 2017. Para el resto de antibióticos, la resistencia se ha mantenido en un rango mayor al 50% con tendencia al aumento, probablemente relacionado al uso irracional de antibióticos. El único antibiótico que presenta un rango de sensibilidad adecuado para tratar este uropatógeno es la colistina, la cual solo presentó una resistencia de 4% el año 2014, siendo sensible al 100% durante el resto del estudio. Sin embargo, el costo de este antimicrobiano es elevado y se debe optimizar su uso; por lo que se podrían utilizar otros antibióticos a pesar de observar una disminución de su sensibilidad como son amikacina que presento una sensibilidad de hasta 69% y gentamicina con una sensibilidad de 60% en el año 2016.

VI. CONCLUSIONES:

- El uropatógeno más frecuente hallado en el estudio fue la *Escherichia coli* en el 78% de casos, en segundo lugar, estuvieron las bacterias del genero *Klebsiella* con el 8% de casos y *Pseudomonas aeruginosa* con el 2.4%.
- *Escherichia coli* presento una sensibilidad mayor al 90% para Amikacina y Nitrofurantoina. Las bacterias del genero *Klebsiella* identificadas en el estudio presentaron una sensibilidad a Amikacina de 81% a 98%, y sensibilidad a Gentamicina de 49% a 75%. La sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* fue solo a colistina de un 96% a 100%, estos resultados durante los años 2013 al 2017.
- Para las bacterias productoras de BLEE se hacen uso de carbapenem, teniendo a meropenem e imipenem como los fármacos de elección.
- La sensibilidad varía entre 95% a 100% para meropenem y de 92 a 100% para imipenem, por lo que siguen siendo la primera opción terapéutica.
- Se ha encontrado un aumento de la frecuencia de bacterias productoras de BLEE en el periodo de estudio (2013-2017) que provienen de pacientes ambulatorios, lo cual es un factor para el aumento de la presencia de BLEE en otros microorganismos infecciosos.

VI. RECOMENDACIONES

- La nitrofurantoina es el único fármaco que se administra por vía oral que ha presentado menos del 20 % de resistencia requerida para ser un antibiótico de primera línea para la terapia empírica de las ITU. Mientras que amikacina también cumple ese requisito y es un antibiótico de administración intramuscular o endovenosa que se puede prescribir cada 24 horas con lo que se puede usar como tratamiento ambulatorio de primera línea.
- El estudio sobre la variación de sensibilidad antibiótica es una herramienta muy útil para la modificación o formación de un esquema de tratamiento empírico para una infección. En el HCH no se cuenta con una guía para el tratamiento antibiótico de ITU, y este solo depende del criterio de cada médico tratante, por lo que este estudio será útil como elemento de referencia para la planificación de un tratamiento empírico.
- Instaurar políticas de uso racional de antibióticos en centros públicos y privados para concientizar a la población sobre la resistencia antibiótica que se puede generar al usar indiscriminadamente estos fármacos.
- El mapa epidemiológico es una herramienta necesaria para combatir las infecciones, motivo por el cual tener el mapa epidemiológico de cada sector es fundamental.

VII. LIMITACIONES

- No se tiene la información necesaria referente a la historia del paciente del cual se registró el resultado del urocultivo, pudiendo estos haber estado hospitalizados anteriormente y reingresar de manera ambulatoria con una infección causada por bacterias intrahospitalarias adquiridas previamente.
- Respecto a las muestras de urocultivos procedentes de emergencia, en los registros no se detalla si el paciente procede del área de hospitalización o UCI, o si el paciente realmente es un nuevo caso ingresante.
- Para la realización de los antibiogramas de los diferentes patógenos identificados, los registros mostraron que no se contó con la suficiente cantidad de discos de un determinado antibiótico para evaluar el total de urocultivos positivos.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Vargas Alzate CA, Higuera Gutiérrez LF, Jiménez Quiceno JN. Costos directos médicos de pacientes con infecciones de tracto urinario por bacilos gram negativos resistentes a betalactámicos en un hospital de alta complejidad de Medellín, Colombia. *Biomédica*. 2019; 39. Available from: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3981> [Accessed 08 January 2019].
2. Grabe, M., Bjerklund-Johansen, T., Botto, H., Naber, K., Tenke, P., y Wagenlehner, F. (2010). *Guía Clínica Sobre Las Infecciones Urológicas*. Available from: <http://www.aeu.es/UserFiles/files/17-GUIA%20CLINICA%20SOBRE%20LAS%20INFECCIONES%20UROLOGICA%20S.pdf> [Accessed 08 January 2019].
3. Massimo TED. *Imaging and Intervention in Urinary Tract Infections and Urosepsis*: Springer International Publishing; 2018. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-319-68276-1> [Accessed 08 January 2019]
4. Gonzales Camarena DE, Jaulis Solórzano JF, Tapia Egoávil EZ, Samalvides Cuba F. Sensibilidad antibiótica de bacterias causantes de infecciones del tracto urinario en un hospital general: Enero - junio del año 2008. *Rev Med Hered*. 2009 Enero; 20(1): 11-15. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2009000100004&lng=es. [Accessed 08 January 2019]
5. Echevarría-Zarate J, Sarmiento Aguilar E, Osoro-Plenge F. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta méd. peruana*. 2006 Enero; 20(1): 26-31.

Available from:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172006000100006&lng=es. [Accessed 08 January 2019]

6. Pigrau C ED. *Infección del tracto urinario* Barcelona: ergon; 2013. Available from: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/otrosdeinteres/seimc-dc2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf> [Accessed 08 January 2019]
7. Galván F, Agapito J, Bravo N, Lagos J, Tamariz J. Caracterización fenotípica y molecular de *Escherichia coli* productoras de β -Lactamasas de espectro extendido en pacientes ambulatorios de Lima, Perú. *Rev Med Hered.* 2016 Enero; 27(1): 22-29. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2016000100004&lng=es. [Accessed 08 January 2019]
8. Taype Rondán ÁR. Resistencia antibiótica de gérmenes causantes de infección del tracto urinario en pacientes que acuden al servicio de emergencia del Hospital de Emergencias José Casimiro Ulloa, 2012. *Universidad de San Martín de Porres*, Lima, Perú, 2013 Available from: <http://www.repositorioacademico.usmp.edu.pe/handle/usmp/1357>. [Accessed 08 January 2019]
9. Castro Andrade EA. *Patrones de resistencia antibiótica en infección de tracto urinario nosocomial en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Dos de Mayo*. Available from: http://ateneo.unmsm.edu.pe/ateneo/bitstream/123456789/3229/1/Castro_Andrade_Eyner_Arnolfo_2014.pdf [Accessed 08 January 2019]

10. Vega Díaz KdP. *Sensibilidad antibiotica de los uropatogenos de los pacientes ambulatorios atendidos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el año 2015*. Available from:
<http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/4813> [Accessed 08 January 2019]
11. López Zenteno NL. *Etiología y resistencia bacteriana de las infecciones urinarias intrahospitalarias en los servicios de medicina interna del Hospital Dos de Mayo : enero - diciembre del 2011*. Available from:
http://ateneo.unmsm.edu.pe/ateneo/bitstream/123456789/4710/1/Lopez_Zenteno_Ninoska_Liz_2015.pdf [Accessed 08 January 2019]
12. Sacsquispe Contreras RE, Velásquez Pomar J. *Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de Disco Difusión*. Serie de Normas Técnicas N.º 30. Lima: Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud. 68 p. Available from:
<http://www.ins.gob.pe/insvirtual/images/otrpubs/pdf/manual%20sensibilidad%202015.pdf> [Accessed 08 January 2019]
13. Tejada-Llacsá, Paul J, Huarcaya, Jury M, Melgarejo, Giannina C, Gonzales, Lida F, Cahuana, Judith, Pari, Rosa M, Bohorquez, Hector L, & Chacaltana, Jesús. (2015). Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *Anales de la Facultad de Medicina*, 2015 Junio; 76(2), 161-166. Available from:
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832015000300009&lng=es
14. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute

Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the
Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology
and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 2011 Marzo; 52(5):e103-20 Available
from: <https://academic.oup.com/cid/article/52/5/e103/388285>

IX. TABLAS Y GRÁFICOS:

Tabla 01: Frecuencia de agentes bacterianos aislados de urocultivos positivos de pacientes ambulatorios en el HCH durante el año 2013 al 2017

Microorganismo:	2013		2014		2015		2016		2017	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
<i>E. coli</i>	1780	80.0	2064	80.3	2982	78.4	2878	75.2	2899	77.0
<i>Klebsiella sp</i>	124	5.6	194	7.5	369	9.7	354	9.3	273	7.2
<i>Pseudomonas aerogenosa</i>	85	3.8	65	2.5	96	2.5	66	1.7	63	1.7
<i>Citrobacter sp</i>	55	2.5	35	1.4	39	1.0	35	0.9	42	1.1
<i>Proteus mirabilis</i>	37	1.7	47	1.8	80	2.1	109	2.8	105	2.8
<i>Enterobacter sp</i>	36	1.6	52	2.0	60	1.6	0	0.0	0	0.0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0	27	0.0	27	0.7
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0	27	0.0	0	0.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0	22	0.0	43	1.1
<i>Staph saprophyticus</i>	35	1.6	27	1.1	50	1.3	88	2.3	62	1.6
<i>Enterococcus sp</i>	23	1.0	19	0.7	48	1.3	76	2.0	142	3.8
<i>Morganella morganii</i>	11	0.5	10	0.4	7	0.2	21	0.5	22	0.3
<i>Streptococcus sp</i>	7	0.3	11	0.4	14	0.4	39	1.0	28	0.7
<i>Staphylococcus aureus</i>	7	0.3	0	0.0	12	0.3	15	0.4	12	0.3
<i>Staphylococcus, coag neg</i>	0	0.0	0	0.0	0	0.0	16	0.0	8	0.2
<i>Staph epidermidis</i>	0	0.0	10	0.4	26	0.7	0	0.0	0	0.0
<i>Proteus species</i>	5	0.2	9	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0.0	6	0.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<i>Salmonella sp.</i>	4	0.2	0	0.0	4	0.1	0	0.0	0	0.0
<i>Acinetobacter sp.</i>	0	0.0	0	0.0	16	0.4	0	0.0	13	0.3
Otros	15	0.7	11	0.4	1	0.0	54	1.4	27	1.0
TOTAL	2259	100%	2570	100%	3804	100%	3827	100%	3766	100%

Gráfico 1: Distribución de *E. coli* productora de BLEE de urocultivos positivos de pacientes ambulatorios en el HCH durante los años 2013 al 2017.

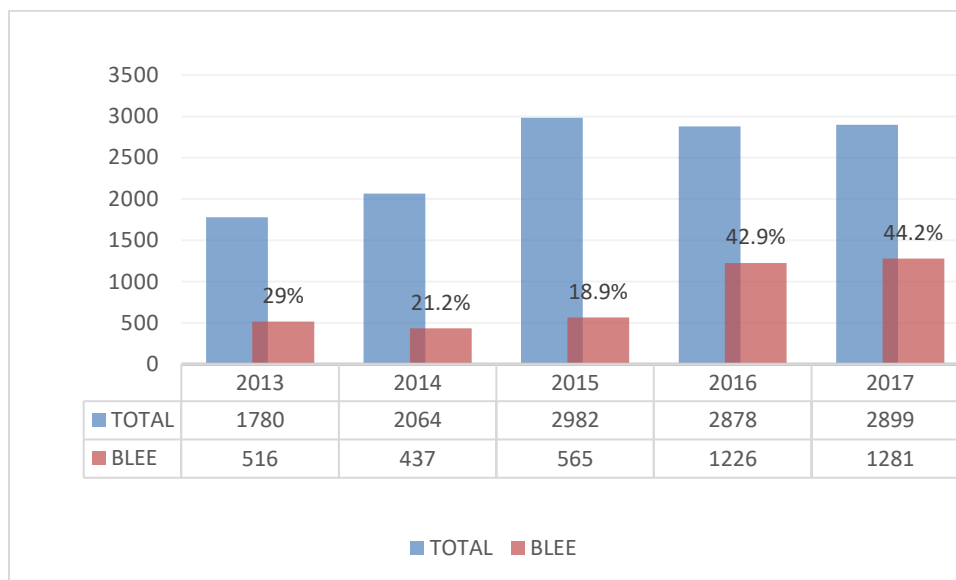


Gráfico 2: Distribución bacteriana del genero *Klebsiella* productora de BLEE de urocultivos positivos de pacientes ambulatorios en el HCH durante los años 2013 al 2017.

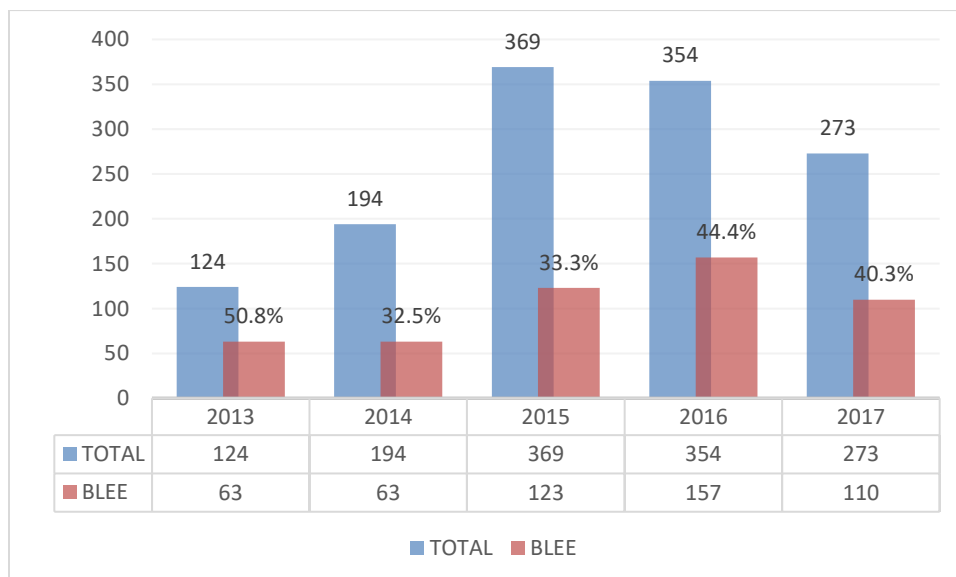


Gráfico 3: Resistencia de *Escherichia coli* a antimicrobianos de primera línea en los urocultivos positivos de pacientes ambulatorios atendidos en el HCH durante los años 2013 al 2017

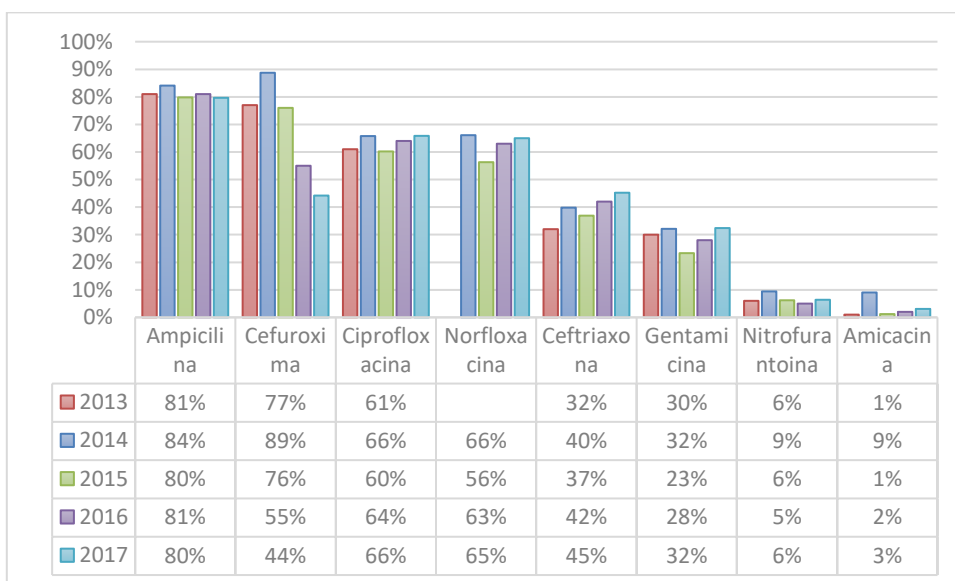


Gráfico 4: Resistencia de *Escherichia coli* a antimicrobianos de segunda línea en los urocultivos positivos de pacientes ambulatorios atendidos en el HCH durante los años 2013 al 2017

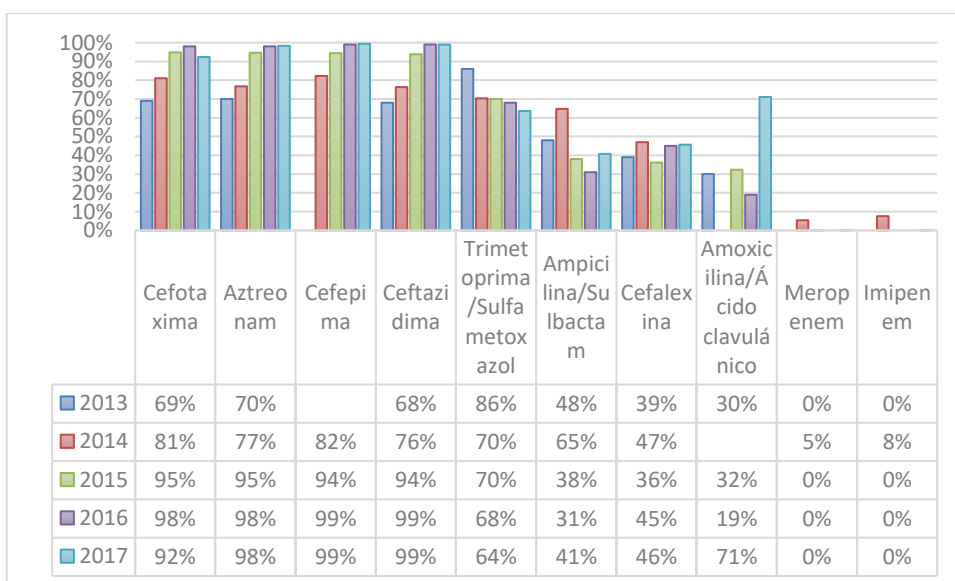


Gráfico 5: Resistencia de bacterias del género *Klebsiella* a antimicrobianos de primera línea en los urocultivos positivos de pacientes ambulatorios atendidos en el HCH durante los años 2013 al 2017

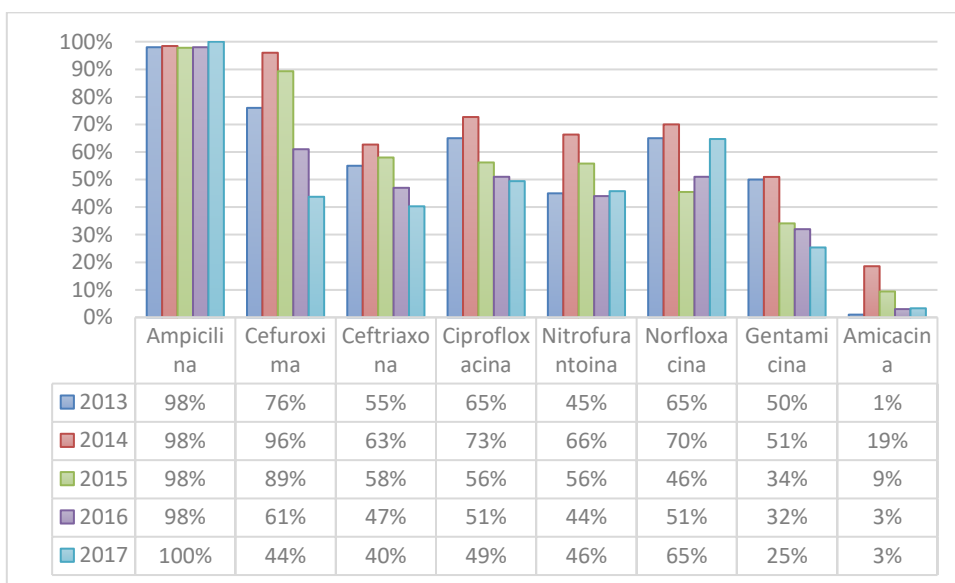


Gráfico 6: Resistencia de bacterias del género *Klebsiella* a antimicrobianos de segunda línea en los urocultivos positivos de pacientes ambulatorios atendidos en el HCH durante los años 2013 al 2017

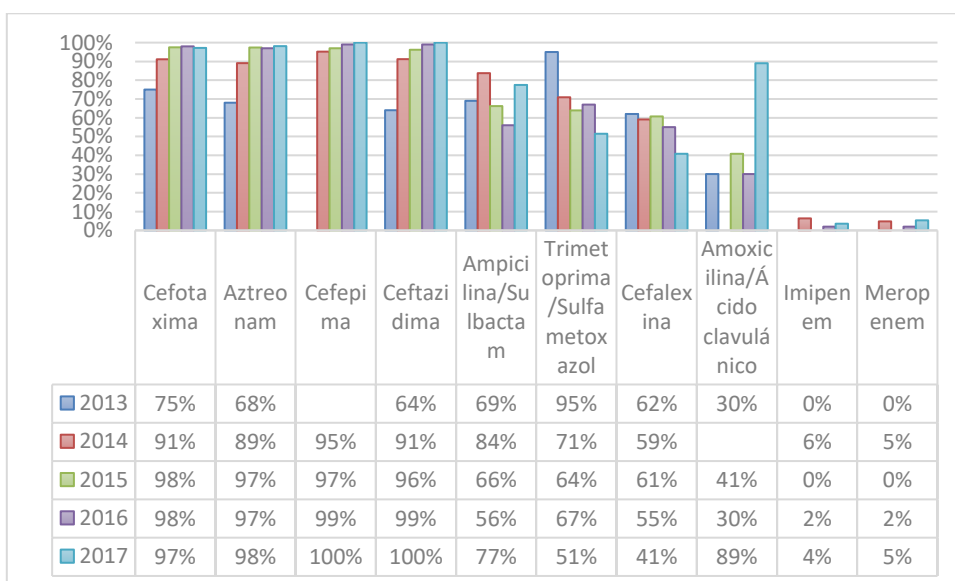


Gráfico 7: Resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* en los urocultivos positivos de pacientes ambulatorios atendidos en el HCH durante los años 2013 al 2017

