



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

**“CORRELACIÓN ENTRE EL USO DE
ANTIBIÓTICOS Y CAMBIOS EN LA
SENSIBILIDAD DE *PSEUDOMONAS
AERUGINOSA* AISLADA DE
INFECCIONES NOSOCOMIALES EN
LA UNIDAD DE CUIDADOS
INTENSIVOS DEL HOSPITAL
VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY
2009-2014”**

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN MEDICINA CON
MENCION EN ENFERMEDADES
INFECCIOSAS Y TROPICALES**

**ALEX NAPOLEON CASTAÑEDA
SABOGAL**

LIMA – PERÚ

2017

ASESOR: MG. FRANCO JIMENEZ LEON

DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso quien en su eterno Amor nos da
la fuerza para seguir avanzando en la vida.

A mis padres quienes desde el infinito siguen
inspirándome las ansias de superación personal

A mis hijas Viviana y Valeria, princesas de
un hermoso reino de amor y felicidad.

A mi hija Carlita, quien se llevó consigo todo nuestro amor
y con su recuerdo nos sigue enseñando a ser mejores día a día.

A mi esposa Iliana, una gran mujer a quien
nunca dejaré de dedicarle mis triunfos

TABLA DE CONTENIDOS

1. Introducción	1
2. Material y Métodos	4
3. Diseño de estudio	4
4. Población	4
5. Criterios de Selección	5
6. Definición de Variables	6
7. Procedimiento	7
8. Plan de análisis	8
9. Consideraciones éticas	9
10. Resultados	10
11. Discusión	23
12. Conclusiones	29
13. Referencias Bibliográficas	30

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el uso de un antibiótico se correlaciona con los cambios en la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* en Infecciones Nosocomiales (IN) en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Material y Métodos: Estudio correlacional, con datos de pacientes con IN por *Pseudomonas aeruginosa* de la UCI del Hospital “Víctor Lazarte Echegaray” – EsSalud, Trujillo, del 2009 al 2014. Se usó la prueba t de Student para ver cambios en el tiempo entre las variables de estudio, y análisis de correlación de Pearson.

Resultado: En 120 cepas de *P. aeruginosa* de pacientes con IN en la UCI se encontró cambios estadísticamente significativos en el uso de todos los antibióticos estudiados, mientras que los cambios en la sensibilidad de *P. aeruginosa* se encontraron estadísticamente significativos en Ciprofloxacina ($p = 0.001$, IC 95% 1.074 – 3.108), Imipenem ($p = 0.000$, IC 95% 3.084 – 7.462) y Meropenem ($p = 0.000$, IC 95% 2.683 – 6.590). En el análisis de correlación de Pearson se encontró correlación positiva significativa entre uso de Imipenem y sensibilidad a Ciprofloxacina ($r = 0.750$, $p = 0.008$) y entre uso de Meropenem y sensibilidad de Ciprofloxacina ($r = 0.642$, $p = 0.033$).

Conclusión: Se observó cambios en el uso de todos los antibióticos, mientras que la sensibilidad de *P. aeruginosa* cambió solo contra Ciprofloxacina, Imipenem y Meropenem a lo largo del período de estudio, cambios que se correlacionaron con la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a Ciprofloxacina.

Palabras claves: *Pseudomonas aeruginosa*, uso de antibióticos, sensibilidad antibiótica, Infección Nosocomial (Fuente DeCS Bireme)

SUMMARY

Objective: To determine if the use of an antibiotic correlates with changes in the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in nosocomial infections in ICU.

Material and Methods: Correlational study with data from patients with nosocomial infection (NI) by *Pseudomonas aeruginosa* in Intensive Care Unit (ICU) of Victor Lazarte Echegaray Hospital – EsSalud, Trujillo; from 2009 to 2014. It was used t-Student test and Pearson's bivariate correlation analysis

Result: In 120 *P. aeruginosa* strains from patients with IN in the ICU, statistically significant changes were found in the use of all antibiotics studied, while changes in the sensitivity of *P. aeruginosa* were found to be statistically significant in Ciprofloxacin ($p = 0.001$, 95% CI 1.074-3.108), Imipenem ($p = 0.000$, 95% CI 3.084 - 7.462) and Meropenem ($p = 0.000$, 95% CI 2.683-6.590). In the Pearson correlation analysis, significant positive correlation was found between use of Imipenem and sensitivity to Ciprofloxacin ($r = 0.750$, $p = 0.008$) and between use of Meropenem and sensitivity of Ciprofloxacin ($r = 0.642$, $p = 0.033$).

Conclusion: We observed changes in the use of all antibiotics but the sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* changed only against Ciprofloxacin, Imipenem and Meropenem over the study period changes that correlated with the sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to Ciprofloxacin.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic use, antibiotic sensitivity, Nosocomial Infections. (Source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

Las infecciones intrahospitalarias (IIH) por bacterias multirresistentes a los antibióticos se han convertido en un problema prioritario en los centros hospitalarios por su implicancia sobre la morbilidad, ⁽¹⁻²⁾. Las Unidades de Cuidados Intensivos, dada las características inherentes a la labor que se realiza en dichas áreas representan un hábitat particular para el establecimiento de estos gérmenes multirresistentes y por ello requieren estrecha vigilancia y exhaustiva investigación. ^(1,3), teniendo en cuenta el constante el uso de antibióticos generalmente de amplio espectro, mientras que los gérmenes que usualmente cohabitan en estos ambientes contraatacan a este repertorio antibiótico a una velocidad que excede los esfuerzos para diseñar nuevas estrategias de control, perpetuando un proceso que promueve resistencia a las nuevas cepas que ingresan a estas unidades ^(4,6).

El uso inadecuado de antibióticos es tal vez el factor más claramente definido y el cual obedece a situaciones tales como: prescripción excesiva aún sin bases sólidas clínicas o microbiológicas, uso de antibióticos de amplio espectro como profilaxis y tratamiento de infecciones sin etiología conocida, tratamiento de colonización interpretada como infección, dosis y tiempo insuficiente de los antibióticos y presión de la industria farmacéutica ⁽⁷⁾. Actualmente, existen existiendo herramientas para el control del uso de un antibiótico o grupo de antibióticos y que permite hacer comparaciones entre ellos. A esta metodología se le conoce como Cálculo de la Dosis Diaria Definida (DDD) ⁽⁸⁾.

Debido al uso constante de antibióticos en el ambiente hospitalario se establecen condiciones ecológicas que perpetúan a los gérmenes resistentes según el tipo de antibióticos usados de manera común en un hospital llamando a este fenómeno “presión selectiva antibiótica” ⁽⁹⁾. Esto se ha observado en *Pseudomonas aeruginosa* germen que, aprovechando dispositivos invasivos, coloniza y se introduce al organismo, no sin antes recibir el rasgo extracomosomal de la resistencia a antibióticos, transmitido en algunas circunstancias por flora de un hospedador sometido a uso constante de antibióticos e incluso flora saprofita de una Unidad de Cuidados Intensivos⁽¹⁰⁾.

En la vigilancia del consumo de antimicrobianos, y para evaluar y comparar el grado de utilización de un antibiótico en un hospital o servicio se desarrolló la metodología de las Dosis Diarias Definidas (DDD), que permite cuantificar el empleo de antibióticos en un periodo determinado de tiempo, independiente de las diferentes poblaciones, presentaciones o costo, correspondiendo a la dosis promedio diaria de mantenimiento de este fármaco usado para su indicación principal, valor establecido y recomendado por la Organización Mundial de la Salud como unidad para utilizarlo en comparaciones en el mundo ⁽¹¹⁾.

El presente estudio intentó demostrar que existe correlación entre el uso de antibióticos en los pacientes que ingresaron a una Unidad de Cuidados Intensivos y la aparición de *Pseudomonas aeruginosa* resistente en dicha UCI y si bien la idea de estudiar el uso de antibióticos asociándolo a la aparición de *Pseudomonas*

aeruginosa resistente en UCIs a nivel mundial no es nueva, en nuestro medio, la falta de información al respecto hace que este estudio identifique un factor a considerar para optimizar las estrategias terapéuticas usadas en los pacientes de la UCI. La aplicación de este estudio en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray – EsSalud de Trujillo enmarcado dentro de estas recomendaciones sirvió para tener la información necesaria para el control de esta problemática hospitalaria.

Objetivos

General

Determinar si el uso de un antibiótico administrado se correlaciona con cambios en la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* recuperada de los pacientes con infecciones intrahospitalarias en la Unidad de Cuidados Intensivos en el período comprendido entre Enero 2009 y Junio 2014.

Específicos

Describir el uso de antibióticos a través del DDD/100 camas-día de cada antibiótico usado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital IV EsSalud “Víctor Lazarte Echegaray” de Trujillo, Perú, durante el periodo de estudio.

Describir los cambios en la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* recuperada de pacientes con infección nosocomial en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital IV EsSalud “Víctor Lazarte Echegaray” de Trujillo, Perú, durante el periodo de estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Se realizó un estudio correlacional, revisando las Historias clínicas de los pacientes hospitalizados en UCI que presentaron Infección Nosocomial y en quienes se recuperó *Pseudomonas aeruginosa* de muestras clínicas durante su permanencia en UCI, su sensibilidad a determinados antibióticos, así como la revisión de la base de datos del Servicio de Farmacia en donde se determinó el total de consumo de antibióticos en el período de estudio en UCI

Fuente de datos

Sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa*:

Base de datos del Departamento de Ayuda al Diagnóstico y Tratamiento, Servicio de Laboratorio Clínico, sección Microbiología, del Hospital Víctor Lazarte Echegaray, EsSalud, La Libertad. Enero del 2009 a Enero del 2014

Consumo de antibióticos:

Base de datos del Departamento de Ayuda al Diagnóstico y Tratamiento, Servicio de Farmacia, Hospital Víctor Lazarte Echegaray, EsSalud, La Libertad. Enero 2009 a Enero 2014.

Población de estudio

Fue constituida por el total de Historias Clínicas de los pacientes que ingresaron a la UCI con prescripción de antibióticos durante su permanencia en la UCI del Hospital IV “Víctor Lazarte Echegaray” EsSalud - Trujillo, durante Enero 2009 a Enero 2014 y que se les diagnosticó Infección nosocomial, recuperándose *Pseudomonas aeruginosa* durante su permanencia en UCI.

Criterios de Selección.

Inclusión:

Se incluyeron aquellas historias de pacientes que durante el período de estudio estuvieron hospitalizados en la UCI y se les diagnosticó Infección nosocomial, atribuída a *Pseudomonas aeruginosa* durante su permanencia en UCI, definiéndose Infección intrahospitalaria acorde a lo estipulado por el Center for Diseases Control – CDC - (Atlanta, USA) (Anexo 1) y se consideró las siguientes infecciones: Neumonía Nosocomial, Infección de tracto Urinario, e Infección de torrente sanguíneo.

Exclusión:

Se excluyeron aquellas historias clínicas incompletas que no permitieron determinar el diagnóstico de Infección nosocomial, así se halla documentado recuperación de *Pseudomonas aeruginosa* en ella.

Definición operacional de variables

Variable	Tipo y Escala de medición	Unidad de Medida	Fuente
Uso de antibiótico	Continúa de razón	DDD/100 camas-día	Base de datos de Servicio de Farmacia
Resistencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Continúa de razón	Unidad	Base de datos de Servicio de Laboratorio Clínico – Microbiología

Para calcular el DDD/100 camas-día se usó la siguiente fórmula⁽¹¹⁾:

$$\text{DDD/100 camas-día} = \frac{\text{Consumo de antibiótico en mg durante un periodo "a"}}{\text{DDD en mg} \times \text{N}^\circ \text{ de días del periodo "a"} \times \text{n}^\circ \text{ de camas} \times \% \text{ de ocupación}}$$

Se calculó el número de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* sensibles para cada antibiótico estudiado entre el total de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* recuperadas para cada antibiótico estudiado.

Procedimiento

El estudio comprendió tres etapas:

Etapa 1: Obtención de la base de datos del Servicio de Laboratorio, sección Microbiología, las recuperaciones clínicamente significativas de *Pseudomonas aeruginosa* de los pacientes hospitalizados en la UCI durante el periodo de estudio, en donde se usó el analizador microbiológico automatizado Microscan (Dade Behring), para identificar género y especie al igual que la sensibilidad, siguiendo el standard CLSI (Clinical Laboratories Standard Institute) en versiones de los años 2009, 2012 y 2013.

Etapa 2: Constatación del diagnóstico de Infección Nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* durante la permanencia en UCI, según definición del Center for Diseases Control – CDC - (Atlanta, USA) (Anexo 1) y criterio clínico de temporalidad de eventos (definición de infección nosocomial y recuperación de *P. aeruginosa*), mediante revisión de la Historia Clínica

Etapa 3: Obtención de la base de datos del Servicio de Farmacia del Hospital de la información del consumo de antimicrobianos de todos los pacientes ingresados a la UCI durante el periodo de estudio. Se obtuvo el DDD/100 camas-día para cada antibiótico seleccionado y se calculó el promedio de dicha cifra para cada

semestre de los años estudiados. Los antibióticos considerados en el estudio fueron: Ceftriaxona, Ceftazidime, Cefepime, Amikacina, Gentamicina, Ciprofloxacina, Imipenem, Meropenem, Piperacilina/Tazobactam

Por último, se correlacionó con el promedio semestral del DDD/100 camas-día, para cada antibiótico señalado con el número de cepas sensibles a dichos antibióticos.

Plan de análisis

Los datos obtenidos fueron transferidos a una base de datos. Los datos descriptivos y demográficos como distribución de edad y sexo, procedencia del paciente, tiempo de hospitalización, tiempo de permanencia en UCI, tipo de antibióticos usados, tipo de infección nosocomial diagnosticada, y desenlace al alta, se mostraron en una tabla de doble entrada usando la media, y porcentajes según sea el caso.

Se comparó los resultados de la sensibilidad antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa* para cada antibiótico, y se determinó si existe diferencia significativa en la sensibilidad a lo largo del periodo de estudio, y se usó tablas de doble entrada para ver la frecuencia de cepas sensibles, durante los semestres de estudio, según el tipo de antibiótico. Para determinar si se produjo cambios significativos en la sensibilidad antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa* recuperadas entre los años 2009 al 2014 se utilizó el test de t de Student.

Asimismo, se comparó el uso de antibióticos, como DDD/100 camas-día en los semestres de estudio determinándose si existe diferencia estadísticamente significativa en el periodo de medición y se usó tablas de doble entrada para ver los promedios semestrales de los DDD/100 camas-día según el tipo de antibiótico, y grupo de antibióticos. Para determinar si se produjo algún cambio significativo en el porcentaje del DDD/100 camas-día se utilizó el test de t de Student.

Para ambas pruebas se consideró un nivel de confiabilidad del 95 % ($p < 0.05$)

Por último, se determinó si existe correlación entre el uso de determinado antibiótico y la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa*, calculando el coeficiente de correlación de Pearson. El análisis estadístico y los gráficos se realizaron con la ayuda de software de tratamiento estadístico.

Consideraciones éticas

Se trabajó con una base de datos sin llave de codificación que no incluye los datos personales de los participantes en el trabajo de investigación. La información será almacenada y trabajada solo por el autor y estará protegida por contraseñas de seguridad. La información obtenida no será utilizada más que para los fines mencionados. Debido a la naturaleza del estudio se solicitó sea exonerado de revisión por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia

RESULTADOS

Se observó 224 recuperaciones de *Pseudomonas aeruginosa* de diferentes territorios corporales, siendo 158 de ellas correspondientes a infecciones comprobadas de acuerdo a criterios clínicos sólidos, correspondiendo la diferencia (66 aislamientos) a contaminantes y colonizantes. De los aislamientos asociados a Infecciones en general, 120 correspondieron a infecciones intrahospitalarias según la definición operacional usada en el estudio, correspondiendo 38 aislamientos a pacientes con infecciones de comunidad.

La edad promedio de los pacientes con infección nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* fue de 58 años, correspondiendo el 62.5% de ellos al sexo masculino.

La procedencia de los pacientes fue de Emergencia mayoritariamente (50%) seguido de Medicina (18.3%) y Cirugía General (10%). El 21.7% restante de pacientes procedieron de Pediatría, Neurología, Neurocirugía, Traumatología, Gastroenterología e Infectología.

La estancia hospitalaria total de los pacientes en quienes se documentó infección nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* fue en promedio de 39 días, mientras que su estancia en UCI fue de 26 días. No se documentó en el presente estudio el tiempo transcurrido entre el ingreso al servicio de procedencia y el ingreso a UCI.

De las infecciones nosocomiales en las cuales se documentó adecuadamente la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* como agente causal, el 50% correspondió a Neumonía asociada a Ventilador seguida de Infección de Torrente Sanguíneo (20.8%) e Infección de Tracto Urinario (20%). En el presente estudio no se encontró mas de una infección nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* en un mismo paciente ni tampoco se encontró en la población estudiada infección mixta ocasionada por otro germen simultáneamente a la recuperación de *Pseudomonas aeruginosa*.

El porcentaje de fallecidos en la población estudiada fue de 40%, durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. Estos fallecimientos fueron atribuidos a infección nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa*. No se consideró los fallecimientos ocurridos durante su hospitalización al regreso a su servicio de procedencia después del alta de UCI (Tabla 1)

TABLA 1. Características de los pacientes con Infección Nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* en la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital “Víctor Lazarte Echeagaray”, 2009 -2014

Edad en años (media \pm DS)	58 \pm 24
Sexo masculino n (%)	75 (62.5%)
Procedencia n (%)	
Emergencia	60 (50)
Medicina	22 (18.3)
Cirugía General	12 (10)
Pediatría	9(7.5)
Neurología	8(6.7)
Neurocirugía	3(2.5)
Traumatología	2(1.7)
Gastroenterología	2(1.7)
Infectología	2(1.7)
Estancia hospitalaria en días (media \pm DS)	39(22)
Estancia en UCI en días (media \pm DS)	26(17)
Infección Intrahospitalaria n (%)	
Inf. Torrente sanguíneo	25 (20.8)
Inf. Tracto Urinario	24 (20)
Meningoencefalitis	2 (1.7)
Neumonía asociada a Ventilador	54 (45)
Neumonía nosocomial (No NAV)	15 (12.5)
Fallecidos n (%)	48 (40%)

En lo referente a Ceftriaxona se observó que al inicio del periodo de estudio su consumo fue bajo, (10.05 DDD/100 camas-día), presentando el pico máximo de consumo en el primer semestre del 2010 (29.14 DDD/100 camas-día)), para luego mantenerse relativamente estable entre los siguientes semestres hasta el segundo semestre del 2013 y el primero del 2014 en que vuelve a declinar a valores similares al primer semestre del 2009 (11.19 DDD/100 camas-día)

Respecto a Ceftazidime, su uso no fue constante: consumo bajo inicial, (3.52 DDD/100 camas-día) que se elevó hasta un máximo de uso en el primer semestre del 2011 (12.47 DDD/100 camas-día), y caída brusca en el primer semestre del 2012 (2.89 DDD/100 camas-día) y permaneciendo entre 7.39 DDD/100 camas-día y 4.87 DDD/100 camas-día en los semestres subsiguientes observados.

Cefepime, tuvo consumo bajo al inicio del periodo de estudio, (5.85 DDD/100 camas-día) y se elevó progresivamente hasta un máximo de uso en el segundo semestre del 2013 (29.01 DDD/100 camas-día).

Piperacilina /Tazobactam tuvo un pico de consumo en el primer semestre del 2010, de 5.89 DDD/100 camas-día, para luego tener un descenso del 2012 al 2013 entre 2.51 y 3.73 DDD/100 camas-día y empezar a aumentar su uso hasta el final del periodo del estudio de 6.87 DDD/100 camas-día.

El consumo de Amikacina observado a lo largo de todo el periodo de estudio el consumo fue bajo, (entre 2.57 y 13.62 DDD/100 camas-día) manteniéndose casi

constante del 2010 al 2014. En el caso de Gentamicina se observó un consumo muy bajo, siendo el menor de todos los antibióticos estudiados, con una cifra máxima de 0.71 DDD/100 camas-día, por lo que su uso fue casi nulo en el periodo observado

En el caso de Ciprofloxacina al igual que los aminoglucósidos, inició con un consumo bajo (5.08 DDD/100 camas-día), pero fue aumentando a partir del semestre 2010-I, manteniéndose casi constante dicho consumo, entre 10.06 y 17.51 DDD/100 camas-día

En el caso de los carbapenémicos, el consumo de Imipenem tuvo una tendencia creciente de uso desde el inicio de período de estudio: 6.8 DDD/camas-día en primer semestre 2009, alcanzando rápidamente un pico de uso de 32.18 DDD/camas-día en el primer semestre del 2011 y manteniendo dichos niveles hasta el final del periodo de estudio con mínimas variaciones cercanas a 25 DDD/camas-día

Respecto a Meropenem, tuvo una tendencia estable en el segundo semestre del 2009 con aumento paulatino hasta el 2011 (5.3 DDD/100 camas-día manteniendo consumos bajos hasta el 2014 en donde se triplica el consumo (16.50 DDD/100 camas-día)

Todos los antibióticos estudiados tuvieron cambios estadísticamente significativos en su uso a lo largo del periodo de estudio (Tabla 2).

**TABLA 2. Uso de antibióticos en Infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa*,
UCI – Hospital “Víctor Lazarte Echegaray” 2009-2014**

Uso ATB (DDD/100 camas-día)	2009-I	2009-II	2010-I	2010-II	2011-I	2011-II	2012-I	2012-II	2013-I	2013-II	2014-I	t	p	IC 95%	
														Inf	Sup
Ceftriaxona	10.50	9.23	29.14	17.19	20.95	18.48	23.93	19.72	21.83	13.78	11.19	9.44	0.00	13.58	21.97
Ceftazidime	3.52	4.97	11.06	9.36	12.47	11.17	2.89	7.39	5.14	5.68	4.87	7.07	0.00	4.89	9.39
Cefepime	5.85	14.39	13.05	11.22	20.86	15.08	16.67	26.29	15.71	29.01	20.34	8.55	0.00	12.67	21.60
Gentamicina	0.24	0.50	0.00	0.26	0.71	0.57	0.33	0.61	0.57	0.08	0.29	9.68	0.00	6.81	10.88
Amikacina	2.57	4.85	8.06	9.02	9.36	9.90	8.35	13.62	11.17	11.26	9.11	5.49	0.00	0.23	0.53
Ciprofloxacina	5.46	5.08	14.35	14.65	10.66	17.23	11.86	17.51	11.43	7.34	11.81	8.98	0.00	8.71	14.45
Imipenem	6.80	13.23	21.14	21.95	32.18	25.20	30.92	24.34	26.83	25.31	20.29	10.16	0.00	18.33	28.62
Meropenem	0.00	1.37	1.61	1.78	4.62	5.30	2.94	2.32	4.11	3.47	16.50	3.00	0.01	1.03	6.98
Pip/Taz	1.02	1.40	5.89	4.26	4.54	3.92	2.51	3.48	2.50	3.73	6.87	6.83	0.00	2.46	4.84

Respecto a la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a los diversos antibióticos usados en el estudio se destaca que en el caso tanto de Ceftriaxona como de Ceftazidime, es nula a lo largo de todo el periodo de observación, excepto en un solo semestre (2010-I) y se verificó que no hubo cambios estadísticamente significativos en la sensibilidad en el caso de Ceftriaxona ($p=0.192$, IC 95%: -0.162, 0.707) y Ceftazidime ($p = 0.341$, IC 95%: -0.223, 0.857).

En el caso de Cefepime, inició con baja sensibilidad entre 2009-I al 2013-I, y paulatinamente recuperó sensibilidad hasta el final del periodo de estudio, observándose sensible en la mitad de las cepas recuperadas. Los resultados revelaron que la sensibilidad presentó variaciones no significativas en el periodo de estudio, ($p = 0.006$, IC 95% 0.798, 3.747)

Referente a Piperacilina/Tazobactam, tuvo un claro descenso de sensibilidad hasta llegar a ser nula desde el 2012-I hasta el final del periodo de observación. Estos resultados revelaron que no hubo cambios estadísticamente significativos en la sensibilidad a este fármaco siendo prácticamente resistente ($p = 0.046$, IC 95% 0.031, 2.515).

Amikacina, durante los períodos previos al semestre 2011-II mostró sensibilidad muy baja, tras lo cual hay una tendencia al aumento de la sensibilidad el semestre 2012-I manteniéndose similar a las recuperaciones resistentes hasta finales del periodo de observación. (Tabla 4). Sin embargo, no hubo cambios estadísticamente significativos en la sensibilidad a Amikacina a lo largo del

periodo de observación. ($p = 0.192$, IC 95% 1.605, 5.123). (Tabla 5). Del mismo modo, Gentamicina reveló sensibilidad baja comparada con las cepas resistentes a lo largo de todos los semestres, pero de manera estadísticamente no significativa ($p < 0.01$, IC 95% 0.586, 2.323)

En la evolución de la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a Ciprofloxacina se observó dos períodos: el primero del 2009-I al 2012-II en donde la sensibilidad observada fue muy baja y del 2013 al 2014 en donde se elevó levemente la recuperación de cepas sensibles. Por lo tanto, respecto a la sensibilidad se encontró cambios estadísticamente significativos en el período de estudio ($p=0.001$, IC 95% 1.074, 3.108).

La evolución de la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a Imipenem mostró ascenso paulatino en la recuperación de cepas sensibles, siendo mayor, respecto a las resistentes entre el 2010-II al 2012-I para luego descender. En este caso, si se demostró cambios estadísticamente significativos en la sensibilidad a Imipenem ($p=0.000$, IC 95% 3.084, 7.462) (Tablas 4 y 5). La sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a Meropenem también sufrió variaciones importantes, siendo las cepas resistentes mayormente recuperadas entre 2009-I y 2010-I, para luego recuperarse mayormente cepas sensibles del 2010-II al 2011-II, y reducirse la frecuencia de recuperaciones sensibles, hasta el final del periodo de estudio, demostrándose cambios estadísticamente significativos en la sensibilidad a Meropenem. ($p = 0.000$, IC 95% 2.683, 6.590). Los hallazgos de la evolución de la sensibilidad de *P. aeruginosa* se resumen en la tabla 3

**TABLA 3. Sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* en Infecciones Nosocomiales,
UCI – Hospital “Víctor Lazarte Echegaray” 2009-2014**

	2009-I	2009-II	2010-I	2010-II	2011-I	2011-II	2012-I	2012-II	2013-I	2013-II	2014-I	<i>t</i>	<i>p</i>	IC 95%	
	n=7	n=7	n=12	n=12	n=20	n=12	n=11	n=13	n=10	n=7	n=12			Sup	Inf
Ceftriaxona	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1.40	0.19	-0.16	0.71
Ceftazidime	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1.00	0.34	-0.22	0.59
Cefepime	1	0	1	4	4	0	1	0	3	5	6	3.43	0.01	0.80	3.75
Amikacina	1	0	1	1	4	2	8	6	5	3	6	4.26	0.19	1.61	5.12
Gentamicina	1	0	2	0	4	0	1	1	2	2	3	3.73	0.00	0.59	2.32
Ciprofloxacina	0	1	0	2	4	2	2	1	4	3	4	4.58	0.00	1.07	3.11
Imipenem	4	1	2	8	13	7	6	4	4	4	5	5.37	0.00	3.08	7.46
Meropenem	3	1	2	7	11	7	4	2	4	4	6	5.29	0.00	2.68	6.59
Pip/Taz	5	4	3	1	0	1	0	0	0	0	0	2.28	0.05	0.03	2.52

Del análisis de correlación realizado entre las variables cuantitativas examinadas (DDD/100 camas-día de cada antibiótico y la frecuencia de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* con sensibilidad para cada antibiótico) se interpretaron como correlacionadas cuando los valores de una de ellas variaron sistemáticamente con respecto a los valores de la otra con la cual se enfrentó. Para tal efecto, se consideró correlacionar aquellos antibióticos cuyo uso se demostró haber tenido variaciones estadísticamente significativas con aquellos antibióticos a los cuales *Pseudomonas aeruginosa* demostró presentar cambios en la sensibilidad también de manera estadísticamente significativa.

Se encontró correlación positiva, entre uso de Imipenem y la sensibilidad de *P. aeruginosa* a Ciprofloxacina ($r = 0.750$, $p = 0.008$) (Tabla 4, Gráfico 1); y entre uso de Meropenem y la sensibilidad a Ciprofloxacina ($r=0.642$, $p = 0.033$). (Tabla 4, Gráfico 2)

A pesar de haberse también encontrado variaciones en la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* tanto a Imipenem como a Meropenem durante el período de estudio (Tabla 3), no se encontró correlación significativa con el uso de alguno de los antibióticos seleccionados en el estudio. ($r = 0.539$, $p = 0.087$ y $r = 0.564$, $p = 0.071$, respectivamente) (Tabla 4)

Además, aunque se encontró algunas correlaciones significativas entre el uso y sensibilidad de algunos antibióticos, éstas no fueron consideradas en el análisis debido a que no se encontró variaciones o modificaciones significativas en la

sensibilidad de dichos antibióticos a lo largo del periodo de estudio, como en el caso de Ceftriaxona, Ceftazidime, Cefepime, Amikacina, y Piperacilina/Tazobactam. La correlación entre dos variables no implicó, por sí misma, ninguna relación de causalidad.

TABLA 4. Correlación entre uso de antibióticos y sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* en Infecciones Nosocomiales, UCI – Hospital “Víctor Lazarte Echegaray” 2009-2014

Uso de Antibióticos (DDD/100 camas-día)		Sensibilidad de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>								
		Ceftriaxona	Ceftazidime	Cefepime	Amikacina	Gentamicina	Ciprofloxacina	Imipenem	Meropenem	Pip/Taz
Ceftriaxona	<i>r</i>	-0.101	0,603*	-0.197	0.287	0.201	-0.036	0.182	0.089	-0.334
	<i>p</i>	0.767	0.049	0.561	0.391	0.554	0.917	0.592	0.794	0.315
Ceftazidime	<i>r</i>	-0.153	0.388	-0.009	-0.325	0.181	0.039	0.521	0.547	-0.141
	<i>p</i>	0.653	0.238	0.979	0.329	0.595	0.910	0.100	0.081	0.679
Cefepime	<i>r</i>	-0.620*	-0.204	0.341	0.508	0.403	0.469	0.103	0.093	-0.713**
	<i>p</i>	0.042	0.548	0.305	0.110	0.219	0.146	0.762	0.786	0.014
Amikacina	<i>r</i>	-0.680*	-0.085	0.239	0.536	0.225	0.479	0.217	0.206	-0.703*
	<i>p</i>	0.021	0.803	0.479	0.089	0.507	0.136	0.523	0.544	0.001
Gentamicina	<i>r</i>	-0.449	-0.549	-0.226	0.273	0.045	0.363	0.442	0.365	-0.305
	<i>p</i>	0.166	0.080	0.503	0.417	0.896	0.272	0.174	0.269	0.362
Ciprofloxacina	<i>r</i>	-0.342	0.215	-0.157	0.295	-0.111	0.021	0.256	0.228	-0.500
	<i>p</i>	0.303	0.525	0.645	0.378	0.745	0.952	0.447	0.499	0.117
Imipenem	<i>r</i>	-0.720*	-0.101	0.460	0,727*	0.532	0,750**	0.539	0.564	-0.926**
	<i>p</i>	0.012	0.767	0.154	0.011	0.092	0.008	0.087	0.071	0.000
Meropenem	<i>r</i>	-0.363	-0.179	0,604*	0.447	0.481	0,642*	0.164	0.362	-0.472
	<i>p</i>	0.273	0.598	0.049	0.168	0.134	0.033	0.631	0.274	0.143
Pip/Taz	<i>r</i>	-0.263	0.421	0.536	0.175	0.510	0.344	0.251	0.400	-0.444
	<i>p</i>	0.435	0.197	0.089	0.607	0.109	0.301	0.456	0.223	0.172

*. La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

r = R de Pearson

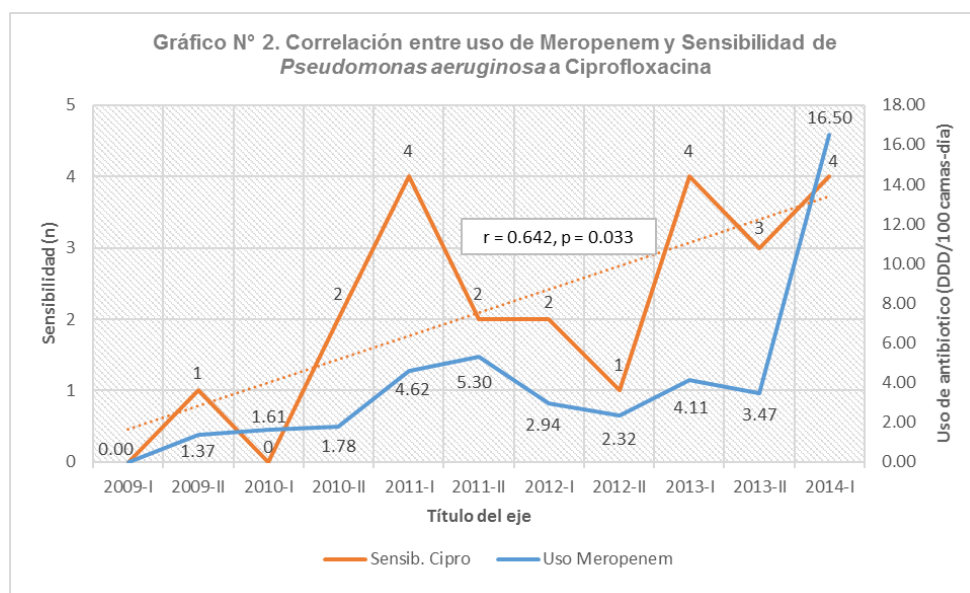
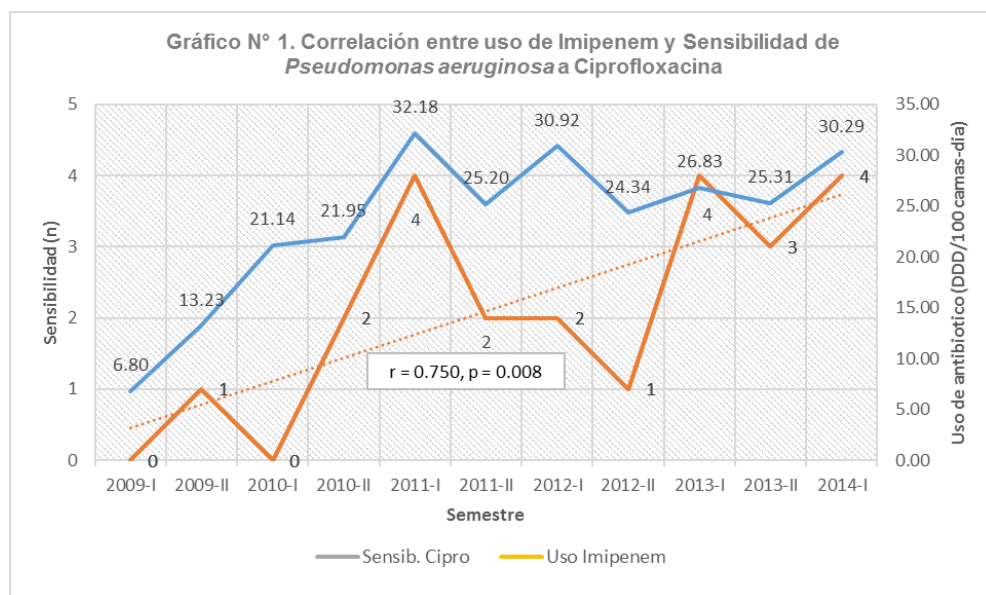
** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

p = significancia estadística (95%)

Correlaciones significativas entre uso de antibiótico por semestres y

sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa*

($r = R$ de Pearson, $p =$ Significancia estadística)



DISCUSION

A fin de explicar porque existe correlaciones entre uso de antibióticos y resistencia en gérmenes causantes de infecciones intrahospitalarias se han realizado diversos estudios intentando validar la hipótesis que el sobreuso o mal uso de antibióticos genera esta característica en especial en las Unidades de Cuidados Intensivos

Magrulkar et al, encontraron que Ceftriaxona fue uno de los antibióticos más usado debido a que era usado como terapia empírica inicial en sus pacientes⁽¹²⁾. Por otro lado, Curcio et al, encontraron en un estudio de prevalencia puntual en 68 UCIs de Latinoamérica, que Ceftriaxona no fue el antibiótico más usado, sin embargo, este estudio difiere del presente porque no se midió como DDD⁽¹³⁾. Recientemente, un estudio del Grupo Colombiano de Uso Racional de Antibióticos, en un seguimiento desde el 2013 al 2015, usando DDD/100 días-cama ocupadas, encontró que uno de los 5 antibióticos mas usados fue ceftriaxona, junto a meropenem, vancomicina, cefepime, y ciprofloxacina, observándose una tendencia en el tiempo a disminuir el consumo global de antibióticos mientras que en el seguimiento específico de Ceftriaxona, mostró una tendencia al aumento con relación al valor esperado, lo que se explica por los programas de Control de Antibióticos existentes en los hospitales colombianos⁽¹⁴⁾. Ginn et al al evaluar el uso de Cefepime y la resistencia en Sepsis por *P. aeruginosa* en dos UCIs australianas observaron una tendencia creciente en su uso, asociándose con riesgo 2 veces mayor de adquirir como colonizante a

Pseudomonas aeruginosa resistente ⁽¹⁵⁾. Ceftazidime, al igual que Cefepime tiene gran variabilidad en sus características farmacocinéticas y su uso se observó muy errático en nuestro estudio. Slain et al, reportaron algo similar observándose disminución de su uso de manera significativa, con lo que mejoró la sensibilidad de *P. aeruginosa* a Ceftazidime en los primeros años de su seguimiento para luego volver a presentar resistencia. ⁽¹⁶⁾

En América Latina, Curcio et al. encontró una proporción de uso de Piperacilina/Tazobactam de 12.5%, sin usar DDD ⁽¹³⁾ y Mangrulkar et al. ⁽¹²⁾, en un estudio descriptivo mostró a Piperacilina/Tazobactam junto a Cefalosporinas de tercera generación y fluorquinolonas los más prescritos como terapia inicial empírica en UCI. Otro estudio de 13 años de seguimiento del perfil de resistencia de *P. aeruginosa*, a Piperacilina/Tazobactam, en 14 UCIs en Holanda, Croughs et al. encontraron una tendencia creciente en el tiempo en lo referente a la resistencia de Piperacilina (1.2 % to 10.6 %, $p = 0.0175$) y Piperacilina/Tazobactam (1.2 % to 12.1 %, $p = 0.0008$) ⁽¹⁷⁾, similar a lo hallado en el presente estudio, sin embargo, la sensibilidad de *P. aeruginosa* fue realizada usando los estándares de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) del 2010, los cuales tienen diferencias con los estándares CLSI usados en este trabajo, por lo que es probable que las cifras de resistencia sean mayores. En nuestro estudio se perdió la sensibilidad de Piperacilina/Tazobactam en los últimos tres años de observación.

Los datos de los aminoglucósidos evaluados en este estudio difieren de otras UCIs, como por ejemplo la reportada por Vega et al: 0.44 DDD/100 camas-día para Amikacina y 5. 21 DDD/100 camas-día para Gentamicina. sin detectar cambios en el consumo durante los cuatro años, ni se observó un patrón claro de aumento o disminución, a diferencia de nuestros hallazgos ⁽¹⁸⁾. Ali et al. encontraron en observaciones a lo largo de un año, sensibilidad a Ciprofloxacina de 40 %, similar a lo observado en nuestro estudio entre el 2013 y 2014⁽¹⁹⁾, mientras que otros estudios mostraron resistencia de *P. aeruginosa* menores a 25% ⁽²⁰⁾.

Se conoce por estudios previos que las cepas de *Pseudomonas* resistentes a quinolonas se generan luego de haber recibido inicialmente Imipenem. Esto se correlaciona con la recuperación de colonias de *P. aeruginosa* de variante pequeña (small-colony variant), que sobre expresan genes MexCD-OprJ que codifican bombas de eflujo a quinolonas, además de mutaciones de los genes que codifican gyr A, par C ⁽²¹⁾ y si bien no fue motivo del presente estudio, es posible que estas sobreexpresiones genéticas no se presenten en las cepas recuperadas, debido a que se encontró correlación positiva entre uso de Imipenem y sensibilidad a Ciprofloxacina.

Ong et al, en un estudio de cohorte prospectivo realizado durante 1 año en una UCI en Holanda concluyó que la exposición a Meropenem se asoció con el mayor riesgo de desarrollo de resistencia en *P. aeruginosa*. ⁽²²⁾. Sin embargo, Acosta Arias en un estudio descriptivo realizado en la UCI de un hospital

Universitario en Trujillo, del 2008 al 2013; encontró en los primeros años de su observación resistencia nula, la cual fue aumentando del 2010 al 2013 en proporciones de 14% y culminando en el 2013 con 21%, siendo esta resistencia la más baja de los antibióticos estudiados, siendo mayor a 50% para Cefalosporinas, quinolonas, y Gentamicina. El autor sustentó que la circulación de plásmidos de resistencia estaría recién en etapas tempranas de circulación o aún no estarían circulando en su UCI. ⁽²³⁾.

Al observar el comportamiento de *Pseudomonas aeruginosa* respecto a su sensibilidad, esta se vio disminuida en todos los antibióticos seleccionados que se usan para este germen en la Unidad de Cuidados Intensivos. Es llamativo el hecho que, en promedio durante el período estudiado, no sobrepasan el 50% de sensibilidad, siendo los antibióticos con mejor perfil de sensibilidad los carbapenémicos. lo que implica no emergencia sino establecimiento de cepas multirresistentes en la UCI estudiada, deduciéndose por la observación de la evolución de la sensibilidad que ésta ya estaba disminuida desde antes del inicio del período de estudio.

En el presente estudio, el uso de antibióticos implicó el concepto de presión antibiótica usado en diversos reportes para correlacionarlo con la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa*, siendo muy probable que las cepas colonizantes jueguen un papel importante en la resistencia ^(19,24)

Kato *et al*, en un estudio prospectivo en una UCI general a lo largo de 4 años no encontró correlación entre el uso de cefalosporinas ni carbapenémicos con el resto

de antibióticos⁽²⁵⁾, hallazgos similares a nuestro estudio. En el caso de los carbapenémicos, se encontró que el uso de Imipenem y Meropenem; se correlacionó de manera positiva con la sensibilidad a Ciprofloxacina. Una explicación a lo encontrado es el mecanismo de resistencia, el cual es predominantemente la proteína OprD, porina de membrana externa única en esta especie y que funciona como un canal que permite que entre en la célula bacteriana aminoácidos y péptidos elementales pero también para la conducción específica de Imipenem sin afectar otros betalactámicos. OprD puede ser corregulado con una bomba de eflujo llamada MexEF-OprN seleccionándose la regulación positiva de las bombas de eflujo y reducir el OprD (produciendo resistencia tanto a quinolonas como a Imipenem)⁽²¹⁾. Habiéndose encontrado correlación positiva entre uso de Imipenem o Meropenem y sensibilidad a ciprofloxacina se sospecharía que no existiría esta correulación por MexEF-OprN, lo se corroboraría con mayor tecnología disponible para el análisis molecular de las cepas recuperadas en la UCI, por ejemplo electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) que ayudará a diferenciar diseminación de una cepa única (expansión clonal), sugiriendo transmisión de persona a persona de una fuente común, a diseminación de múltiples cepas (expansión policlonal) y emergencia de resistencia en pacientes individuales debido a presión antibiótica o introducción exógena de cepas resistentes, o ambos mecanismos que se sobrepongan en la UCI.

La variabilidad de los estudios es tan grande que en algunos no se encuentra correlación significativa entre el uso de antibióticos y la resistencia o sensibilidad de estos a pesar que se encontró que las cepas de *P. aeruginosa* desarrollaron

resistencia gradualmente a todos los antibióticos usados en el tratamiento de estas infecciones, tal como lo observó Vojtová et al en un estudio observacional retrospectivo en todas las Unidades de Cuidados Intensivos en la República Checa durante los años 1999 al 2008 ⁽²⁶⁾. Para explicar esta variabilidad de *P. aeruginosa* se resaltó la interacción de la presión antibiótica y la presencia de dispositivos invasivos, que sean parte de una cadena que enlaza el ambiente con el paciente, siendo esta explicación la que mejor explique este fenómeno. Por ello, la implementación de las diferentes medidas como políticas de control de antibióticos, adecuado control de diseminación en ambientes, sumado a la vigilancia microbiológica activa en conjunto ayudarán a evitar que *Pseudomonas aeruginosa* mantenga altas tasas de resistencia en especial a Carbapenémicos.

Hay varias limitaciones en este estudio destacándose el aspecto descriptivo que mantiene sesgos de observación. Además, el enfoque individual en contraposición de un enfoque “ecológico” que contemple uso previo ayudaría a entender mejor la dinámica del intercambio de genes de resistencia entre los gérmenes existentes en UCI. Por último, debido a la presencia de diversos fenotipos de *P. aeruginosa*, no solo condicionados por un solo antibiótico sino por combinaciones o familias de antibióticos es necesario realizar estudios de correlación múltiple y diseñar modelos que expliquen dicha presión antibiótica y pueda pronosticarse la probabilidad de resistencia de *P. aeruginosa* en función de estas combinaciones.

CONCLUSIONES

1. Se encontró correlación positiva entre uso de Imipenem o Meropenem y sensibilidad a Ciprofloxacina
2. Se encontró cambios significativos en el uso de los antibióticos estudiados, desde el año 2009 al 2014.
3. Se encontró cambios significativos en la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a Ciprofloxacina, Imipenem y Meropenem, desde el año 2009 al 2014. A pesar de haber cambios en la sensibilidad a Cefepime, Gentamicina y Piperacilina/Tazobactam, éstos no fueron estadísticamente significativos

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Majumdar SS, Padiglione AA. Nosocomial infections in the intensive care unit. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2012 May 1;13(5):204–8.
2. Durgad AG, Varadarajan S. Prevalence of nosocomial infections in the intensive care unit. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2015;3(12):3514–8.
3. B. Allegranzi, S. Bagheri Nejad, C. Combescure et al., “Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis,” *The Lancet*, vol. 377, 2011; (2): 228–241, 2011.
4. J. S. Doyle, K. L. Buising, K. A. Thursky, L. J. Worth, and M. J. Richards, “Epidemiology of infections acquired in intensive care units,” *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 2011; vol. 32, pp. 115–138, 2011.
5. Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*. 2014;18(5):480.
6. Phu VD, Wertheim HFL, Larsson M, Nadjm B, Dinh Q-D, Nilsson LE, et al. Burden of Hospital Acquired Infections and Antimicrobial Use in Vietnamese Adult Intensive Care Units. *PLOS ONE*. 2016 Jan 29;11(1):e0147544.

7. Zhang Y-Z, Singh S. Antibiotic stewardship programmes in intensive care units: Why, how, and where are they leading us. *World J Crit Care Med.* 4 de febrero de 2015;4(1):13-28.
8. Ruiz I. Estudios de utilización de medicamentos. En: Arancibia A. Cid E, Ruiz I. *Fundamentos de Farmacia Clínica.* Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. Santiago. 1993
9. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care.* 2010;14(3):R113-R113.
10. Voor in 't holt AF, Severin JA, Lesaffre EMEH, Vos MC. A Systematic Review and Meta-Analyses Show that Carbapenem Use and Medical Devices Are the Leading Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* mayo de 2014;58(5):2626-37.
11. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index with Defined Daily Doses (DDDs).* Oslo, Norway. 2000
12. Mangrulkar S, Kahir P, Phalke A. Antibiotic Use in Intensive Care Unit. *The Journal of the Association of Physicians of India* April 2012. 60:15-8
13. Curcio D. Antibiotic prescription in Intensive Care Units in Latin America. *Revista Argentina de Microbiología.* 2011. 43:203-2011
14. Montañez A. Antibiotic consumption from 2013 to 2015 at Colombian hospitals of third level of complexity. En *Idsa*; 2016 [citado 4 de diciembre de

2016]. Disponible en:

<https://idsa.confex.com/idsa/2016/webprogram/Paper60517.html>

15. Ginn A, Wijlendt A, Gidding H, George N, O'Driscoll JS, Partridge SR, O'Toole BI, Faogali J, Gallagher JE, Lipman J, Iredell J. The Ecology of Antibiotic Use in the ICU: Homogeneous Prescribing of Cefepime but Not Tazocin Selects for Antibiotic Resistant Infection. PLoS ONE 2012. Vol 7(6): e38719
16. Slain D, Sarwari AR, Petros KO, McKnight RL, Sager RB, Mullett Ch J, Wilson A, Thomas JG, Moffett K, Palmer C, Dedhia H. Impact of a Multimodal Antimicrobial Stewardship Program on Pseudomonas aeruginosa Susceptibility and Antimicrobial Use in the Intensive Care Unit Setting. Critical Care Research and Practice. 2011. Vol 2011: 1-5. [citado 4 de diciembre de 2016]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/5845/02c8fab7cf9c9cea592b45418be3f9b1b852.pdf>
17. Croughs, P.D., Li, B., Hoogkamp-Korstanje, J.A.A. et al. Thirteen years of antibiotic susceptibility surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* from intensive care units and urology services in the Netherlands Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013, 32(2): 283-288
18. Vega EM, Fontana F, Iturrieta M, Segovia L, Rodríguez G, Agüero S. Consumo de antimicrobianos en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Dr. Guillermo Rawson-San Juan, Argentina. Rev Chilena Infectol 2015; 32 (3): 259-265

19. Ali Z, Mumtaz N, Afshan Naz S, Jabeen N, Shafique M. Multi-Drug Resistant *Pseudomonas Aeruginosa*: A threat of nosocomial infections in tertiary care hospitals. 2015. JPMA 65: 12. [Internet]. [citado 9 de diciembre de 2016]. Disponible en: http://jpma.org.pk/full_article_text.php?article_id=7125
20. Sedighi M, Safiri S, Pirouzi S, Jayasinghe H, Sepidarkish M, Fouladseresht H. Detection and determination of the antibiotic resistance patterns in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated of clinical specimens in Hospital Isfaham Iran, 2012 Scimetr. 2015;3(1):e21133
21. Solé M, Fabrega A, Cobos-Trigueros N, Zamorano L, Ferrer-Navarro M, Balleste´-Delpierre C, Reustle A, Castro P, Nicola JM, Oliver A, Martinez JA and Vila J. In vivo evolution of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients admitted to an intensive care unit: mechanisms of resistance and antimicrobial exposure. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 3004–3013
22. Ong DSY, Jongerden IP, Buiting AG, Leverstein-van Hall MA, Speelberg B, Kesecioglu J, Bonten MJM. Antibiotic exposure and resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* species in intensive care units. Crit Care Med 2011 Nov;39(11):2458-63
23. Acosta Viera Alvaro. Sensibilidad antimicrobiana de gérmenes aislados en Pacientes adultos hospitalizados en unidad de cuidados Intensivos. pdf [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe:8080/xmlui/bitstream/handle/UNITRU/1164/Acosta%20Viera%20Alvaro.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

24. Cobos-Trigueros N, Solé M, Castro P, Torres JL, Hernández C, Rinaudo M, Fernández S, Soriano A, Nicolás JM, Mensa J, Vila J, Martínez JA. Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* and its resistance phenotypes in critically ill medical patients: role of colonization pressure and antibiotic exposure. *Critical Care* (2015) 19:218
25. Kato I, Fujimoto F, Higurashi Y, Yamaguchi R, Takayama K, Suzuki M, et al. Antibiotic Susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Blood Samples and Antibiotic Utilization in a University Hospital in Japan. *Infect Dis Ther.* 2015 Jun;4(2):213–8
26. Votjová V, Kolar M, Hricová K, Uvizl, Neiser J, Blahut L, Urbánek K. Antibiotic utilization and *Pseudomonas aruginosa* resistance in intensive care units. *New Microbiologica* 2011;34, 291-298.

ANEXO 1

INFECCION NOSOCOMIAL	DEFINICION
<p><u>Infección de tracto urinario</u></p>	<p>Al menos uno de los siguientes criterios:</p> <p>Criterio 1: Uno o más de los siguientes signos y síntomas sin otra causa reconocida: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), urgencia urinaria, polaquiuria, disuria, o dolor suprapúbico y urocultivo positivo, definido como $>10^5$ microorganismos por cm^3 de orina con no mas de dos especies de germen.</p> <p>Criterio 2: Al menos dos de los siguientes signos y síntomas sin otra causa reconocida: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), urgencia urinaria, polaquiuria, disuria, o dolor suprapúbico , y al menos uno de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Estearasa leucocitaria positiva y/o nitritos positivo en tira reactiva b. piuria (muestra urinaria con >10 leucocitos/mm^3o mas de 3 leucocitos por campo de mayor aumento en orina no centrifugada c. Organismos en tinción Gram de orina no centrifugada d. Al menos dos urocultivos positivos con aislamiento repetido del mismo uropatógeno e. $>10^5$ colonias/ml de un uropatógeno (Bacteria Gram-negativa o <i>S. saprophyticus</i>) en un paciente que

	está siendo tratado con un agente antimicrobiano efectivo contra una infección de vías urinarias.
<u>Neumonía</u>	<p>Criterio 1: Paciente con rales o matidez en el examen físico de tórax y al menos uno de los siguientes hallazgos.</p> <ul style="list-style-type: none">a. Aparición de nuevo esputo purulento o cambios en la características del esputo.b. Hemocultivo positivoc. Aislamiento de agente etiológico de una muestra obtenida de aspirado transtraqueal, cepillado bronquial o biopsia <p>Criterio 2: Paciente con radiografía de tórax que muestra nuevo infiltrado o infiltrado progresivo, consolidación, cavitación o derrame pleural, y al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Aparición de nuevo esputo purulento o cambios en la características del esputob. Hemocultivo positivoc. Aislamiento de agente etiológico de una muestra obtenida de aspirado transtraqueal cepillado bronquial o biopsiad. Evidencia histopatológica de neumonía.

<p><u>Infección de torrente sanguíneo, confirmada por laboratorio</u></p>	<p>Criterio 1: Paciente tiene un patógeno reconocido cultivado de uno o mas hemocultivos y el organismo cultivado de sangre no se relaciona con infección en otro sitio.</p> <p>Criterio 2: Paciente tiene al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre (>38°C), escalofríos o hipotensión y al menos uno de los siguientes:</p> <p>a. Contaminantes comunes de piel (v.g., difteroides, <i>Bacillus sp.</i>, <i>Propionibacterium sp.</i>, estafilococo coagulasa-negativo or <i>Micrococcus</i>) cultivado de uno o mas hemocultivos tomados en ocasiones separadas.</p> <p>b. Contaminantes comunes de piel (v.g., difteroides, <i>Bacillus sp.</i>, <i>Propionibacterium sp.</i>, estafilococo coagulasa-negativo or <i>Micrococcus</i>) cultivado de al menos un hemocultivo de un paciente con línea intravascular y se ha instaurado un tratamiento antibiótico apropiado.</p> <p>c. Pruebas de antígeno, positivo en sangre (v.g., <i>H. influenzae</i>, <i>S. pneumoniae</i>, <i>N. meningitidis</i>, o <i>Streptococcus grupo B</i>) y signos y síntomas y resultados de laboratorio positivos no relacionados con una infección en otras localizaciones.</p> <p><i>Infección relacionada a acceso vascular :</i></p> <p>Considerada en 3 categorías:</p>
--	---

	<p>Infección local relacionada con cateter: inflamación local, eritema calor, dolor y/o secreción purulenta en el recorrido del cateter.</p> <p>O</p> <p>Infección del sitio de salida del cateter: Eritema , calor, dolor dentro de los dos cm . del sitio de salida del cateter o por presencia de pus en el sitio de salida</p> <p>O</p> <p>Infección de torrente sanguíneo relacionado a cateter: aislamiento del mismo microbio tanto en hemocultivo como en punta de cateter en un paciente con manifestaciones clínicas de infección de torrente sanguíneo (fiebre, o hipotermia, escalofrios) en ausencia de cualquier otra infección.</p>
--	--

ANEXO 2

**“CORRELACION ENTRE EL USO DE ANTIBIÓTICOS Y CAMBIOS EN
LA SENSIBILIDAD DE *Pseudomonas aeruginosa* AISLADA DE
INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS EN LA UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL VICTOR LAZARTE
ECHEGARAY - AÑO 2009-2014”**

Ficha N° _____ Edad: _____ Sexo _____

Fecha Hospitalización _____

Fecha Ingreso UCI _____ Fecha alta UCI _____

Servicio de Procedencia _____

Tipo de infección nosocomial _____

Muestra 1 _____

Pseudomonas aeruginosa

Antibiótico

Amikacina _____

Amox/Ac. Cl _____

Ampicilina _____

Amp/Sulbact _____

Aztreonam _____

Cefepime _____

Cefoperazon _____

Cefotaxime _____

Cefoxitime _____

Ceftazidime _____

Ceftriaxona _____

Ciprofloxac _____

Gentamicina _____

Imipenem _____

Levofloxacin _____

Meropenem _____

Metronidazol _____

Norfloxacin _____

Piper/Tazob. _____

TMP/SMX _____

ANEXO 3

DOSIS DIARIA DEFINIDA (DDD) DE ANTIBIOTICOS⁽¹⁵⁾

Grupo	Antibiótico	DDD
Betalactámicos de amplio espectro	Ampicilina	2 g
	Ampicilina/Sulbactam	2 g
	Amoxicilina/Acido clavulánico	1 g
Penicilina Antipseudomónica	Piperacilina/Tazobactam	14 g
Cefalosporinas de 2da generación	Cefoxitina	6 g
	Cefuroxima	3 g
Cefalosporinas de 3ra generación	Cefotaxime	4 g
	Ceftazidime	4 g
	Ceftriaxona	2 g
	Cefoperazona	4 g
Cefalosporinas de 4ta generación	Cefepime	2 g
Carbapenems	Meropenem	2 g
	Imipenem	2 g
	Ertapenem	1 g
Fluorquinolonas	Ciprofloxacina	0,5 g
	Levofloxacina	0,5 g
	Norfloxacina	0,8 g
Aminoglucósidos	Gentamicina	0,24 g
	Amikacina	1 g
Otros	Aztreonam	4 g
	Sulfametoxazol/trimetropin	0,4 g
	Tetraciclina	1 g
	Nitrofurantoína	0,2 g