



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR
POR EL GRADO ACADEMICO DE BACHILLER
EN MEDICINA**

TÍTULO:

**SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN MUESTRAS DE
SANGRE Y ORINA EN UN HOSPITAL NACIONAL DE TERCER
NIVEL EN LIMA-PERU 2011-2014**

ALUMNO(S):

YEH AHUMADA, MICHELLE LINGTHA

ASESOR(ES):

**DRA. SAMALVIDES CUBA, FRINE
DR. TORRES TELLO, ALFREDO**

2017

CONTENIDO

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	7
MATERIALES Y MÉTODOS	8
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	13
DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO Y CONFLICTOS DE INTERESES.....	17
BIBLIOGRAFÍA	18
ANEXOS	21

Susceptibilidad antimicrobiana en muestras de sangre y orina en un hospital nacional tercer nivel en Lima-Perú 2011-2014

RESUMEN

El mapeo microbiológico es una herramienta que permite conocer las características de los microorganismos, su realización es necesaria debido a que los microorganismos se encuentran en constante cambio como consecuencia de la exposición a antimicrobianos, lo cual resulta en la alteración de los niveles de susceptibilidad antimicrobiana. A nivel nacional no se cuenta con reportes actualizados sobre la susceptibilidad antimicrobiana, es por ello que se plantea la realización de este estudio, que permite conocer los nuevos patrones de resistencia antimicrobiana y mediante estos implementar esquemas de tratamiento de mayor efectividad para un adecuado manejo de infecciones, evitando prescripciones de fármacos, dosis y/o duración inapropiadas.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se obtuvo un total de 9662 muestras de urocultivos y hemocultivos entre los años 2011 y 2014. De ellas se seleccionaron los diez microorganismos más prevalentes por cada año de cada tipo de muestra para ser analizados, teniendo un total de 8045 muestras. Se realizó un estudio descriptivo observacional. Se tomó como variables la procedencia de la muestra, el servicio asistencial, la tinción Gram, el microorganismo, los antimicrobianos y la susceptibilidad antimicrobiana. Para el análisis univariado se emplearon tablas de distribución de frecuencia y para asociar variables se emplearon tablas de doble entrada.

RESULTADOS: La mayoría de urocultivos y hemocultivos eran de pacientes que acudían por consultorio externo y emergencia, 5840 (72.60%). El tipo de muestra analizado con mayor frecuencia fue la muestra de orina, 6064 (75.38%). De los microorganismos aislados, 5644 (70.16%) fueron Gram negativos y 1006 (16.59%) fueron Gram positivos. El microorganismo que más se aisló durante el periodo 2011-2014 fue *Escherichia coli*, el cual fue cultivado 4209 veces (52.32%). Se evaluó la producción de BLEE a al total de las muestras, 629 (12.21%%) fueron BLEE positivo, de estos, el 77.55 % eran muestras provenientes de pacientes de consultorio externo. Se observa una tendencia a la disminución de la susceptibilidad antimicrobiana con respecto a los antimicrobianos ciprofloxacino, norfloxacino, amikacina y gentamicina ($p < 0.05$)

CONCLUSIONES: La susceptibilidad antimicrobiana tiende a disminuir, además son menores a las encontradas en otros países. La mayoría de microorganismos aislados fueron Gram negativos. Los microorganismos productores de BLEE son procedentes en gran porcentaje de muestras de consultorio externo.

PALABRAS CLAVE: Mapeo microbiológico, susceptibilidad antimicrobiana, urocultivo, hemocultivo

Antimicrobial susceptibility in blood and urine samples at a third level national hospital in Lima-Peru 2011-2014

SUMMARY

The antimicrobial resistance map is a tool that allows to know the characteristics of microorganisms, its realization is necessary because the microorganisms are in constant change as a result of the exposure to antimicrobial therapy, which leads to modifications of antimicrobial susceptibility. At the national level, there are no updated reports on antimicrobial susceptibility, which is the reason this study is proposed; it allows to know the new patterns of antimicrobial resistance and implement treatment regimens of greater effectiveness for an adequate management of infections, avoiding inappropriate drug prescriptions, dosage and/or duration.

MATERIALS AND METHODS: A total of 9662 samples of uroculture and blood culture were obtained between 2011 and 2014. Of these, the ten most prevalent microorganisms were selected for each year of each type of sample to be analyzed, with a total of 8045 samples. A descriptive observational study was performed. Sample source, care service, Gram staining, microorganism, antimicrobials and antimicrobial susceptibility were taken as variables. Frequency distribution tables were used for univariate analysis and double-entry tables were used to associate them.

RESULTS: The majority of urine cultures and blood cultures were from patients of outpatient services and emergency room, 5840 (72.60%). The sample type that was most frequently analyzed was the urine sample, 6064 (75.38%). Of the microorganisms isolated, 5644 (70.16%) were Gram negative and 1006 (16.59%) were Gram positive. The microorganism that was most isolated during the period 2011-2014 was *Escherichia coli*, which was cultivated 4209 times (52.32%). The production of ESBL was evaluated in all the samples, 629 (12.21%) of these were ESBL positive, of which 77.55 % were samples from outpatient services. There is a tendency to decrease antimicrobial susceptibility with regard to antimicrobials such as ciprofloxacin, norfloxacin, amikacin and gentamicin ($p < 0.05$)

CONCLUSIONS: Antimicrobial susceptibility tends to decrease and is lower than other countries. Most microorganisms isolated were Gram negative. ESBL-producing microorganisms are derived in a large percentage of samples from outpatient services.

KEY WORDS: Antimicrobial resistance map, antimicrobial susceptibility, urine culture, blood culture

INTRODUCCIÓN

El mapeo microbiológico es una herramienta importante y útil, que permite conocer las características de los microorganismos, en especial de aquellos presentes en hospitales. La realización constante de mapeos microbiológicos es necesaria debido a que estos microorganismos se encuentran en constante variación genética, lo cual resulta en la expresión de genes de resistencia. (1,2) Sin embargo, este proceso se ve aumentado por la exposición a antimicrobianos, ya que no solo seleccionan los microorganismos resistentes, sino también influyen directamente sobre los mecanismos genéticos, promoviendo mayor transferencia y recombinación de genes de resistencia. (3) Las consecuencias de la resistencia antimicrobiana tienen implicancias tanto sociales como económicas debido a que las infecciones ocasionadas por microorganismos multiresistentes son de difícil tratamiento. (2). Estas infecciones no responden al esquema de tratamiento antimicrobiano convencional, lo cual conlleva al incremento de morbilidad y mortalidad, aumento de los costos de los medicamentos debido a que se requieren antimicrobianos de mayor potencia, y alargamiento de las estancias hospitalarias generadas. (4)

A nivel mundial se han reportado como principales patógenos resistentes a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria gonorrhoeae* acorde al último reporte global sobre la vigilancia de la resistencia antimicrobiana (por sus siglas en inglés Antimicrobial resistance: global report on surveillance) de la Organización mundial de la Salud (OMS)(1,2), entre los cuales *Escherichia coli* ha sido reportada resistente en 44% de los países miembros de la OMS a cefalosporinas de tercera generación y en 47% a fluoroquinolonas (1). En Latinoamérica se ha encontrado la tasa más alta de producción de beta lactamasas donde 34,6 % de las cepas analizadas las producían. En Perú, se encontró que en nueve

hospitales de Lima durante el periodo 2008-2009, 75.1% de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* y 76.8% de las cepas *Escherichia coli* aisladas de hemocultivos eran productoras de beta lactamasas. (5) De manera similar ocurre en un hospital de Chiclayo, donde se reportó que 96,7% de los microorganismos aislados fueron resistentes a betalactámicos durante el periodo 2009-2014. (6)

La susceptibilidad que los patógenos presentan ante los antimicrobianos se modifica con el paso de los años. Esto se ve reflejado en diversos estudios, por ejemplo; la resistencia que presentó *Pseudomonas aeruginosa*, a carbapenems durante el periodo 2005-2009 en Colombia fue 22,5% a imipenem y 20,3% a meropenem; cifras que aumentaron en el año 2012, donde se reportó 38,8% a imipenem y 33,4 a meropenem. (7,8) Por otro lado, en India, se describió la prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, la cual también se reportó en aumento durante los años 2008 y 2009, 43% y 47%, respectivamente. (9) Por ello, es necesaria la actualización frecuente de los esquemas de tratamiento empleados y las guías de manejo de infecciones, cuyos requerimientos principales son la información detallada y periódica acerca de los microorganismos locales y sus respectivas resistencias a los antimicrobianos. (4)

A nivel nacional no se cuenta con reportes actualizados sobre la susceptibilidad antimicrobiana en hospitales de tercer nivel en el Perú, es por ello que se plantea la realización de un estudio como este, que permita conocer los nuevos patrones de resistencia antimicrobiana y mediante estos implementar esquemas de tratamiento de mayor efectividad para un adecuado manejo de infecciones, evitando prescripciones de fármacos, dosis y/o duración erradas.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

- Determinar la susceptibilidad antimicrobiana en muestras de sangre y orina en un hospital nacional tercer nivel en Lima-Perú durante el periodo 2011-2014.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Descriptivo observacional con exploración de asociaciones.

OBJETO DE ANÁLISIS

Todo cultivo de sangre u orina del Hospital Cayetano Heredia en Lima-Perú durante el periodo comprendido entre enero del 2011 y diciembre del 2014.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los hemocultivos y urocultivos positivos que presenten un patógeno al que se le haya evaluado la susceptibilidad antimicrobiana.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Aquellos hemocultivos o urocultivos negativos o positivos a los que no se les haya evaluado la susceptibilidad antimicrobiana.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

- **Hemocultivo:** Cultivo microbiológico realizado a partir de una muestra de sangre de un paciente institucionalizado o no del Hospital Cayetano Heredia.
- **Urocultivo:** Cultivo microbiológico realizado a partir de una muestra de orina de un paciente institucionalizado o no del Hospital Cayetano Heredia.
- **Susceptibilidad antimicrobiana:** Característica de los microorganismos que traduce su susceptibilidad a los antimicrobianos
 - Sensible: El microorganismo aislado puede tratarse de forma adecuada empleando las dosis habituales de antimicrobiano, en función del tipo de infección y de la especie considerada.
 - Intermedio: El microorganismos aislado puede ser inhibido por el antimicrobiano en localizaciones en las que se alcanzan altas cocentraciones o cuando se emplean dosis más elevadas de lo habitual

- Resistente: El microorganismos aislado no es inhibido por las concentraciones habitualmente alcanzadas en sangre/tejidos del antimicrobiano (10)
- **Procedencia de la muestra:** Servicio asistencial en el cual fue tomada la muestra de orina o sangre, que puede ser de consultorio externo, emergencia, hospitalización o Unidad de Cuidados Intensivos
- **Tinción Gram:** Tinción diferencial cuyos principios están basados en la presencia de la pared celular de los microorganismos. Se realiza empleando las tinciones de cristal violeta y safranina. Como producto se obteniendo que los microorganismos Gram positivos se tiñen de color violeta y los Gram negativos se tiñen de color rosado. (11)
- **Microorganismo productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE):** Microorganismo catalogado como productor de enzimas capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y monobactámicos que derivan de enzimas tipo TEM, SHV, CTX, PER y OXA; según el laboratorio del Hospital Cayetano Heredia. (12)

PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

El presente estudio se llevó a cabo después de haber obtenido la debida aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia.

Se generó una base de datos con los aislamientos de hemocultivos y urocultivos y sus respectiva susceptibilidad en el laboratorio del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo 2011-2014. Este proceso inicia con el llenado de la solicitud del cultivo de sangre u orina por parte del personal de salud; este formato incluye datos tales como nombre, edad, género e historia clínica del paciente, servicio y

procedencia de la muestra, y fecha de la solicitud. En el caso de las muestras de orina, con una asa de siembra que obtiene un microlitro de orina, el cual es colocado en agar sangre y agar MacConkey. De ser positivo, se realiza una suspensión bacteriana a una turbidez correspondiente de 0.5 en la Escala de McFarland, esta suspensión bacteriana se inocula en el agar Müller-Hinton con un hisopo en forma de cesped, para tener confluencia en el crecimiento. Posterior a ello se colocan los discos con los antimicrobianos, que va acorde al microorganismo aislado y las directrices del . enterobacteria, enterococo y staph, los cuales son acorde a las directrices del Instituto de Estándares Clínicos y Laboratoriales, por sus siglas en inglés Clinical and Laboratory Standards Institute-CLSI. Con respecto a la muestra de sangre, se inocula en el sistema de cultivo VersaTREK™, la cual contienen un caldo nutritivo, y de ser positivo resiembra en agar sangre, chocolate y MacConkey. Si se observa crecimiento antimicrobiano, se realiza la identificación de la bacteria y dependiendo de esto se prueban los distintos antimicrobianos.

En lo referente a la identificación de microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), se inicia con la prueba de resistencia a cefalosporinas tanto de primera generación como de tercera generación, en este caso cefalotina y ceftriaxona, respectivamente. Si se encuentra resistencia a alguna de ellas o a ambas, se cataloga como un microorganismo sospechoso productor de BLEE, para lo cual se realiza una prueba de confirmación, en este caso, es el método de la Sociedad Francesa de Microbiología, o la Prueba de Aproximación de Disco, en el cual una sinergia positiva con Amoxicilina-Ácido clavulánico, indica que es un microorganismo productor de BLEE.

Utilizando la información de la base de datos, se procedió a la caracterización microbiológica y a la descripción de la susceptibilidad antimicrobiana.

PLAN DE ANÁLISIS

El análisis fue realizado utilizando los datos provenientes de una base de datos secundaria que pertenece al laboratorio del Hospital Cayetano Heredia, manteniéndose anónima la identidad de los pacientes de los que se obtuvo la información. Se usó estadística descriptiva para el análisis de datos, empleando tablas de distribución de frecuencia para el análisis univariado y tablas de doble entrada para asociar variables se emplearon.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio requirió la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia.

Los datos acerca de hemocultivos y urocultivos fueron codificados con el fin de mantener una total confidencialidad y además fueron almacenados en una computadora portátil con una contraseña a la cual tendrán solo acceso el investigador principal y el asesor.

RESULTADOS:

Se obtuvo un total de 9662 muestras de urocultivos y hemocultivos entre los años 2011 y 2014. Se seleccionaron los diez microorganismos más prevalentes por cada año de cada tipo de muestra para ser analizados, teniendo un total de 8045 muestras. Esta selección se realizó debido a que al contabilizar los microorganismos en la base de datos, se encontró que muchos de ellos solo habían sido aislados una vez, lo que generaría dispersión de los resultados durante el análisis estadístico.

Durante el año 2011 se aislaron 2188 (27.20%) muestras, en el año 2012 se aislaron 2194 (27.27%), en el año 2013 se aislaron 1414 (17.58%) y finalmente, en el año 2014 se aislaron 2249 (27.95%). Como se puede observar el año durante el cual se aisló mayor cantidad de microorganismos fue el 2014, siendo por el contrario, el año 2013, el periodo con menor cantidad. Se encontró que la mayor cantidad de muestras fueron del departamento de medicina, con un total de 6619 (82.27%) y el menor número fue del departamento de neonatología con 96 muestras (1.19%) durante los cuatro años analizados. Los demás departamentos, unidad de cuidados intensivos, pediatría, cirugía y obstetricia-ginecología, tuvieron un número de muestra de 523 (6.50%), 335 (4.17%), 345 (4.29%) y 127 (1.58%), respectivamente. Al determinar la procedencia de las muestras, se encontró que la mayoría de aislamientos eran de pacientes que acudían por consultorio externo y emergencia, 5840 (72.60%). Mientras que las muestras de pacientes hospitalizados y pertenecientes a la unidad de cuidados intensivos fue un total de 143 (27.40%). El tipo de muestra que se analizó con mayor frecuencia fue la muestra de orina, obteniendo un total de 6064 (75.38%) urocultivos, mientras que el total de hemocultivos fue de 1981 (24.62%).

Del total de microorganismos aislados, 5644 (70.16%) fueron Gram negativos y 2401 (29.84%) fueron Gram positivos; de los hemocultivos, 586 (29.58%) fueron Gram negativos, y 1395 (70.42%) fueron Gram positivos, por el contrario ocurre con los urocultivos, donde 5058 (83.41%) fueron Gram negativos, y 1006 (16.59%) fueron Gram positivos. El microorganismo que más se aisló durante el periodo 2011-2014 fue *Escherichia coli*, el cual fue cultivado 4209 veces (52.32%), y el menor fue *Serratia spp* con un total de 13 (0.16%); acorde al tipo de muestra, en las muestras de sangre, se aisló con mas frecuencia *Staphylococcus epidermidis*, y en las muestras de orina, *Escherichia coli*. Ver Tabla 1. Al asociar el tipo de microorganismo más frecuente por

departamento, se encontró que en el departamento de medicina, pediatría y ginecología-obstetricia, se aisló con mayor frecuencia *Escherichia coli*. A diferencia de los departamentos de la Unidad de Cuidados Intensivos, neonatología y cirugía donde *Staphylococcus epidermidis* fue el más aislado. Ver Tabla 2.

De las enterobacterias aisladas, se evaluó si eran productoras de BLEE; dentro de las cuales 629 (12.21%) fueron reportadas como positivas; encontrándose mayor porcentaje proveniente de los hemocultivos (23.31%), a diferencia de los urocultivos (11.23%). Del total de microorganismos productores de BLEE, se encontró que en su mayoría provenían de muestras extrahospitalarias, 77.55 %. Ver Tabla 3

Para la valoración del aumento de resistencia, se dividieron los antimicrobianos en Gram positivos y Gram negativos, y a cada uno de ellos se les evaluó los antimicrobianos con mayor número de determinaciones. Con respecto a los Gram positivos, se les evaluó el aumento de resistencia con respecto a eritromicina, ciprofloxacino, rifampicina, teicoplanin y oxacilina; se observa que la resistencia ha aumentado en los antimicrobianos ciprofloxacino ($p < 0.05$), y rifampicina ($p = 0.19$), y ha disminuido en eritromicina ($p = 0.28$), teicoplanin ($p = 0.38$) y oxacilina ($p = 0.34$); siendo estadísticamente significativo en el caso de ciprofloxacino. Ver Tabla 4, Gráfico 1. En lo referente a los Gram negativos, se evaluó la resistencia a ciprofloxacino ($p < 0.05$), amikacina ($p < 0.05$), gentamicina ($p < 0.05$), norfloxacino ($p < 0.05$) y ampicilina ($p = 0.20$), de los cuales todos aumentaron sus niveles de resistencia, siendo estadísticamente significativo en ciprofloxacino, amikacina, gentamicina y norfloxacino. Ver Tabla 5, Gráfico 2.

Finalmente, en lo referente al análisis de la susceptibilidad antimicrobiana por microorganismos, se encontró que no a todos los aislamientos de los mismos microorganismos se les realizaron los mismos antibiogramas. En el caso de *Escherichia*

coli, el total de aislamientos realizados fue de 4209, en estos se demostró alta sensibilidad a cloranfenicol (n=47, 87.23%), nitrofurantoina (n=3830, 91.46%), gentamicina (n=3684, 75.02%), imipenem (n=1679, 89.16%), meropenem (n=1665, 99.16%) y levofloxacino (n=4, 100.00%); y alta resistencia a ampicilina (n=3856, 81.90%), ciprofloxacino (n=4175, 61.96%) y norfloxacino (n=3806, 60.83%). En cuanto a *Staphylococcus epidermidis*, el total de aislamientos realizados fue de 1598, en estos se demostró alta sensibilidad a cloranfenicol (n=1352, 83.06%), ciprofloxacino (n=1510, 48.81%), gentamicina (n=415, 54.22%), levofloxacino (n=2, 100.00%), nitrofurantoina (n=35, 91.43%), rifampicina (n= 1515, 81.72%), tetraciclina (n=47, 46.81%) y teicoplanin (n=1480, 98.92%) y alta resistencia a clindamicina (n=1286, 62.67%), eritromicina (n=1536, 82.49%), norfloxacino (n=1, 100.00%), oxacilina (n=1520, 78.09%) y penicilina (n=113, 95.58%). Ver tabla 5, 6 y 7

DISCUSIÓN

El empleo inadecuado de antimicrobianos contribuye a modificaciones ecológicas de los microorganismos, conllevando a graves consecuencias en la salud pública. El uso racional de antimicrobianos inicia desde la determinación del agente etiológico y su respectiva susceptibilidad; para ello es indispensable contar con un sistema de vigilancia antimicrobiana, que incluya la realización de constantes mapeos microbiológicos; que tenga como objetivo principal reducir la tasa de microorganismos multiresistentes y con ello infecciones de difícil tratamiento. Mas 3 (13,14)

Del total de aislamientos, se obtuvo que la mayoría de muestras eran extrahospitalarias (72.60%), lo cual coincide con lo reportado en “El informe de la resistencia antimicrobiana en hospitales en Perú 2007”, donde se obtuvo un 61.70% (15); esto se debe a que los servicios asistenciales que tiene el primer contacto con el

paciente son consultorio externo y emergencia. Acorde a Caicedo PS, Martínez T, et al., la infección de tracto urinario es una de las patologías más frecuentes que afecta al ser humano tanto a nivel extrahospitalario como intrahospitalario (16). Esto también se ve reflejado en nuestro estudio, donde la frecuencia de urocultivos positivos obtenidos; del total de aislamientos, fue de 75.38%. Por otro lado, los microorganismos Gram negativos continúan siendo los microorganismos de mayor prevalencia en todos los servicios; medicina, unidad cuidados intensivos, pediatría, neonatología, cirugía y obstetricia-ginecología. Tal como se evidencia en nuestro estudio, el 70.16% fueron aislamientos de microorganismos Gram negativos; datos que coinciden con los reportados en otros países como Colombia mediante la información proporcionada por el Grupo para el Estudio de la Resistencia Nosocomial (17,18), resultado que está relacionado a que el microorganismo mas frecuentemente aislado es *Escherichia coli*.

Existe una tendencia a nivel mundial en lo referente a la frecuencia de microorganismos, donde el patógeno *Escherichia coli*, es el microorganismo con mayor número de aislamientos, patrón presente no sólo durante el periodo 2011-2014 (52.32%) de este estudio; sino también desde el 2007 en el país (14). De igual manera, se evidencia en Europa según el ensayo de evaluación y vigilancia de tigeciclina 2004-2010 (Por sus siglas en inglés Tigecycline evaluation and surveillance trial (TEST) 2004–2010) (19) y en Estados Unidos según el estudio de monitorización de tendencias en resistencia antimicrobiana (Por sus siglas en ingles Study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART)) (20) Esta tendencia esta relacionada con la gran número de urocultivos que se realizan debido a que las infecciones de tracto urinario son bastante comunes.

Durante los años de estudio, los microorganismos productores de BLEE tuvieron un porcentaje de 12.21%. Estos valores son menores a los encontrados en otros

hospitales nacionales de tercer nivel, donde la prevalencia de microorganismos productores de BLEE fue 29,5% (21) y 35.5% (22). En América Latina, donde se registran el nivel mas alto de microorganismos productores de BLEE por continentes (23), se encontró 34,6% (24). En cuanto a la incidencia de microorganismos productores de BLEE, el 77.55% provenían de muestras obtenidas de pacientes de consultorio externo y 22.45% eran muestras obtenidas de pacientes hospitalizados y de la unidad de cuidados intensivos; esta alta prevalencia de microorganismos productores de BLEE a nivel comunitario también se observa en el estudio realizado por Paredes R, en una clínica particular de Lima, Perú (25). Sin embargo, esto no ocurre en Italia, donde se encontró que el 18,10% de infecciones por microorganismos productores de BLEE provenían de consultorios ambulatorios (26). Esta nuevo patrón puede verse explicado por debido a que el primer contacto con el paciente, es en los servicios de consultorio externo y emergencia, donde se toman los exámenes auxiliares inicialmente, en este caso los cultivos.

La susceptibilidad antimicrobiana según el informe de la Organización Mundial de la Salud del año 2014 se ha visto en disminución debido al uso inadecuado de antimicrobianos. Se ha reportado alta resistencia a carbapenems, antimicrobianos que son último recurso en el tratamiento de infecciones mortales como neumonía o sepsis, generando que estos ya no sean eficaces en más de la mitad de personas infectadas. De igual manera, está sucediendo con las fluoroquinolonas, uno de los antimicrobianos ampliamente utilizados en el tratamiento contra infecciones del tracto urinario; en la actualidad, este tratamiento es ineficaz en la mayoría de personas con esta patología. En países de diversos continentes como Australia, Sudáfrica, Japón, Francia, Reino Unido, Canadá se reportan altos índices de fracaso a tratamientos con cefalosporinas de tercera generación (1). No obstante, esto no ocurre en países como Colombia, donde durante

los años 2006, 2007 y 2008 reportan aumento de la susceptibilidad antimicrobiana a cefalosporinas de tercera generación, especialmente a ceftazidima y ceftriaxona, mientras que la susceptibilidad a carbapenems no ha variado y las fluoroquinolonas mantienen su alto porcentaje de resistencia. (27)

Al analizar la susceptibilidad antimicrobiana por microorganismos, en lo que respecta a *Escherichia coli*, se observa un patrón de resistencia bastante similar al encontrado en Colombia durante el año 2012 (28), Cuba durante el periodo 2014-2015 (29), en Monterrey-México durante el año 2006 (30) y Madrid-España durante el año 2006 (31); se encontró alta resistencia a ampicilina, y alta sensibilidad a gentamicina, imipenem, meropenem y nitrofurantoina. Sin embargo, en cuanto al antimicrobiano ciprofloxacino y norfloxacino, el patrón de susceptibilidad varía, mientras que en el estudio se encontró un índice de resistencia de 61.96% y 60.83%, respectivamente; en lugares como Colombia, Cuba, México y Madrid, la resistencia es de 31,7%, 26,3%, 24,7% y 31,6%. En lo referente a *Staphylococcus epidermidis*, no se encontraron muchos estudios donde se evaluara la susceptibilidad a este microorganismo; sin embargo, los valores de susceptibilidad hallados son bastante similares a los de Colombia durante el año 2008, coincidiendo en una alta sensibilidad a ciprofloxacino y rifampicina, y una alta resistencia a oxacilina y penicilina. (32) Por otro lado, en un estudio realizado en Brasil, durante el año 2005, se encontró alta resistencia en la mayoría de antimicrobianos evaluados, entre ellos; gentamicina, eritromicina, clindamicina, oxacilina y ciprofloxacino; mientras que en este estudio, si bien antibióticos como gentamicina y ciprofloxacino tienen porcentajes de resistencia menores a 50%, no son valores alejados de este porcentaje, 41.45% y 38.15% respectivamente. (33)

Finalmente, consideramos que la presente investigación tiene como fortaleza el tamaño de la muestra y como limitación el no poder correlacionar los resultados con los datos clínicos y epidemiológicos por la falta de llenado de estos en las ordenes de solicitud de urocultivo y hemocultivo.

Se concluye que las tasas de resistencia que se evidencian en el estudio están en aumento, y son mayores a las encontradas en otros países tanto de Latinoamérica como de otros continentes. Por otro lado, la mayoría de microorganismos aislados fueron Gram negativos, patrón coincidente con la literatura internacional. Finalmente, existe un nuevo patrón ya observado en otros estudios en cuanto a la procedencia de los microorganismos productores de BLEE, ya que actualmente en su mayoría son procedentes de muestras de consultorio externo. Se recomienda la utilización de mapeos microbiológicos en las políticas de usos de antimicrobianos en los hospitales.

DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO Y CONFLICTOS DE INTERESES

El estudio fue autofinanciado, sin apoyo de otras instituciones. Los autores no presentan conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antimicrobial Resistance: Global Report on surveillance. World Health Organization. 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1
2. Antimicrobial resistance. World Health Organization. 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
3. Alós, J. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm infecc microbial clin.* 2015;33(10): 692-699
4. Silva F, Cifuentes M, Pinto M. Resultados de la vigilancia de susceptibilidad antimicrobiana en Chile: Consolidando una red. *Revista chilena de infectología.* 2011;28(1), 19-27
5. García C. Resistencia antibiótica en el Perú y América Latina. *Acta Med Peru* 2012; 29(2)
6. Montenegro B, Tafur R, et al. Infecciones intrahospitalarias del tracto urinario en servicios críticos de un hospital público de Chiclayo, Perú (2009-2014). *Acta Med Perú* 2016; 33 (3): 189-194
7. Villa L, Cortés J, et al. Pseudomonas aeruginosa resistente a antimicrobianos en hospitales colombianos. *Rev chil infectol* 2013; 30 (6):605-610
8. Ovalle V, Saavedra S, et al. Resultados de la vigilancia nacional de resistencia antimicrobiana en infecciones asociadas a la atención en salud de enterobacterias y Gram negativos no fermentadores, Colombia 2012-2014. *Biomédica* 2017; 37(4)
9. INSAR group, India. Methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in India: Prevalence & susceptibility pattern. *Indian J Med Res* 2013; 137:363-369
10. Picazo, Juan. Procedimientos en microbiología clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciones y Microbiología Clínica.
11. López L. Hernández M, et al. Las tinciones básicas en el laboratorio de microbiología. *Investigación en Discapacidad.* 2014; 3(1): 10-18
12. Morales, R. Terapia de bacterias productoras de b-lactamasas de espectro extendido. *Rev Chil Infect.* 2003; 20(1): 24-27
13. Tokars J, Richards C, et al. The changing face of surveillance for health care-associated infections. *Clin Infect Dis* 2014; 39:1347-1352

14. Cires, M. La resistencia a los antimicrobianos, un problema mundial. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2002; 18(2):165-168.
15. Informe de la resistencia antimicrobiana en hospitales en Peru – 2007. Instituto nacional de Salud.
16. Caicedo PS, Martínez T, et al. Etiología y resistencia bacteriana en infección de vías urinarias en el hospital universitario San José de Popayán, Colombia entre enero y diciembre de 2008. *Rev Urol Colomb.* 2009;18(3):45-52.
17. Miranda MC, Pérez F, et al. Antimicrobial resistance in gram negative bacteria isolated from intensive care units of Colombian hospitals, WHONET 2003, 2004 and 2005. *Biomédica.* 2006; 26:424-33.
18. Briceño DF, Correa A, et al. Antimicrobial resistance of Gram negative bacilli isolated from tertiary-care hospitals in Colombia. *Biomédica.* 2010; 30:371-81.
19. Balode A, Punda-Polić V, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative and Gram-positive bacteria collected from countries in Eastern Europe: Results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST) 2004–2010. *Int J Antimicrob Agents.* 2013; 41:527-35.
20. Bouchillon SK, Badal RE, et al. Antimicrobial susceptibility of inpatient urinary tract isolates of Gram-negative bacilli in the United States: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Program: 2009–2011. *Clin Ther.* 2013;35:872-7.
21. Tejada P, Huarcaya J, et al. Caracterización de infecciones por bacterias productoras de BLEE en un hospital de referencia nacional. *An Fac med.* 2015;76(2):161-6
22. Adrianzén D, Arbizú Á, et al. Mortalidad por bacteriemia causada por *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. productoras de beta lactamasas de espectro extendido: cohorte retrospectiva en un hospital de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2013;30:18–25.
23. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new B-lactamasas. *N Eng J Med.* 2005;352:380–91.
24. García C, Astocondro L, et al. Enterobacterias productoras de b-lactamasas de espectro extendido: Situación en América Latina y en el Perú. *Acta Médica Peru.* 2012;29:163–9.

25. Paredes R. Prevalencia de enterobacteriáceas productoras de betalactamasas de espectro extendido (Blee) en la clínica Good Hope durante el periodo marzo – agosto del 2012. UNMSM, 2013.
26. Picozzi S, Ricci C, et al. Do we really know the prevalence of multi-drug resistant *Escherichia coli* in the territorial and nosocomial population?. *Urol Ann.* 2013;5:25–9.
27. Briceño D, Correa A, et al. Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia: años 2006, 2007 y 2008. *Biomédica* 2010;30:371-81
28. Hernandez C, Blanco V, et al. Evolución de la resistencia antimicrobiana de bacilos Gram negativos en unidades de cuidados intensivos en Colombia. *Biomédica* 2014;34:91-100
29. Chindembele J, Romeu B, et al. Evaluación de la resistencia antimicrobiana de cepas de *Escherichia coli* causantes de infecciones urinarias en la provincia de Huambo, Angola. *Rev Cubana de Ciencias Biologicas.* 2015; 4(2):71-77
30. Guajardo C, Gonzales P, et al. Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar?. *Salud pública Méx.* 2009; 51(2):155-159.
31. Andreu A, Planells I, et al. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Medicina Clinica.* 2008; 130(3): 481–486
32. Amaya N. Resistencia bacteriana en unidad de cuidados intensivos adultos de la Clínica Medilaser, Neiva-Colombia entre enero y diciembre de 2008. *Revista Facultad de Salud.* 2009; 1(2):31-37
33. Michelim A, Lahude M, et al. Pathogenic factors and antimicrobial resistance of *Staphylococcus epidermidis* associated with nosocomial infections occurring in intensive care units. *Braz. J. Microbiol.* 2005; 36(1)

ANEXOS

Tabla 1. Frecuencia de aislamiento de microorganismos

MICROORGANISMO	HEMOCULTIVO		UROCULTIVO		TOTAL	
	Número	%	Número	%	Número	%
Acinetobacter baumannii	17	0.86%	9	0.15%	26	0.32%
Acinetobacter spp	59	2.98%	66	1.09%	125	1.55%
Citrobacter spp	3	0.15%	68	1.12%	71	0.88%
Enterobacter aerogenes	31	1.56%	24	0.40%	55	0.68%
Escherichia coli	243	12.27%	3966	65.40%	4209	52.32%
Enterobacter spp	44	2.22%	184	3.03%	228	2.83%
Enterococcus spp	44	2.22%	97	1.60%	141	1.75%
Klebsiella spp	26	1.31%	379	6.25%	405	5.03%
Klebsiella pneumoniae	24	1.21%	7	0.12%	31	0.39%
Pseudomona aeruginosa	94	4.75%	248	4.09%	342	4.25%
Proteus mirabilis	11	0.56%	53	0.87%	64	0.80%
Proteus spp	0	0.00%	38	0.63%	38	0.47%
Staphylococcus saprophyticus	68	3.43%	92	1.52%	160	1.99%
Salmonella typhi	22	1.11%	15	0.25%	37	0.46%
Staphylococcus aureus	217	10.95%	140	2.31%	357	4.44%
Staphylococcus coagulasa negativo	16	0.81%	1	0.02%	17	0.21%
Serratia spp	12	0.61%	1	0.02%	13	0.16%
Staphylococcus epidermidis	969	48.91%	629	10.37%	1598	19.86%
Staphylococcus haemolyticus	14	0.71%	0	0.00%	14	0.17%
Staphylococcus hominis	20	1.01%	0	0.00%	20	0.25%
Streptococcus pneumoniae	15	0.76%	2	0.03%	17	0.21%
Streptococcus spp	32	1.62%	45	0.74%	77	0.96%
TOTAL	1981	100%	6064	100%	8045	100%

Tabla 2. Tipo de muestra, microorganismo y microorganismo mas frecuente de acuerdo al departamento hospitalario

DEPARTAMENTO	MUESTRA		MICROORGANISMO		MAS FRECUENTE	TOTAL
	Hemocultivo	Urocultivo	Gram negativo	Gram positivo		
Medicina	1423	5196	4845	1774	Escherichia coli: 3773	6619
Unidad de Cuidados Intensivos	286	237	201	322	Staphylococcus epidermidis: 267	523
Pediatría	82	253	243	92	Escherichia coli: 176	335
Neonatología	48	48	36	60	Staphylococcus epidermidis: 51	96
Cirugía	127	218	206	139	Staphylococcus epidermidis: 98	345
Ginecología-Obstetricia	15	112	113	14	Escherichia coli: 82	127
TOTAL	1981	6064	5644	2401		8045

Tabla 3. Frecuencia de microorganismos Gram negativos productores de BLEE

	Total aislamientos	Hemocultivos	Urocultivos
BLEE	629	97	532
	12.21	23.31%	11.23%
No BLEE	4522	319	4203
	87.79%	76.69%	88.77%
Total	5151	416	4735
	100.00%	100.00%	100.00%

Tabla 4. Resistencia antimicrobiana de acuerdo al año en microorganismos Gram Positivos

	2011	2012	2013	2014	p
Ciprofloxacino	46.65%	50.64%	55.18%	59.34%	p<0.05
Eritromicina	81.06%	80.34%	82.62%	77.94%	p=0.28
Oxacilina	84.33%	82.92%	78.03%	83.11%	p=0.34
Rifampicina	21.82%	14.91%	16.33%	47.76%	p=0.19
Teicoplanin	5.11%	2.38%	1.91%	3.20%	p=0.38

Tabla 5. Resistencia antimicrobiana de acuerdo al año en microorganismos Gram Negativos

	2011	2012	2013	2014	p
Ampicilina	84.06%	80.50%	62.50%	84.89%	p=0.20
Amikacina	9.43%	14.46%	22.65%	12.20%	p<0.05
Gentamicina	25.39%	35.83%	50.00%	31.68%	p<0.05
Ciprofloxacino	59.36%	64.55%	53.44%	66.22%	p<0.05
Norfloxacino	58.14%	63.64%	-	66.43%	p<0.05

Gráfico 1. Resistencia antimicrobiana de acuerdo al año en microorganismos Gram Positivos

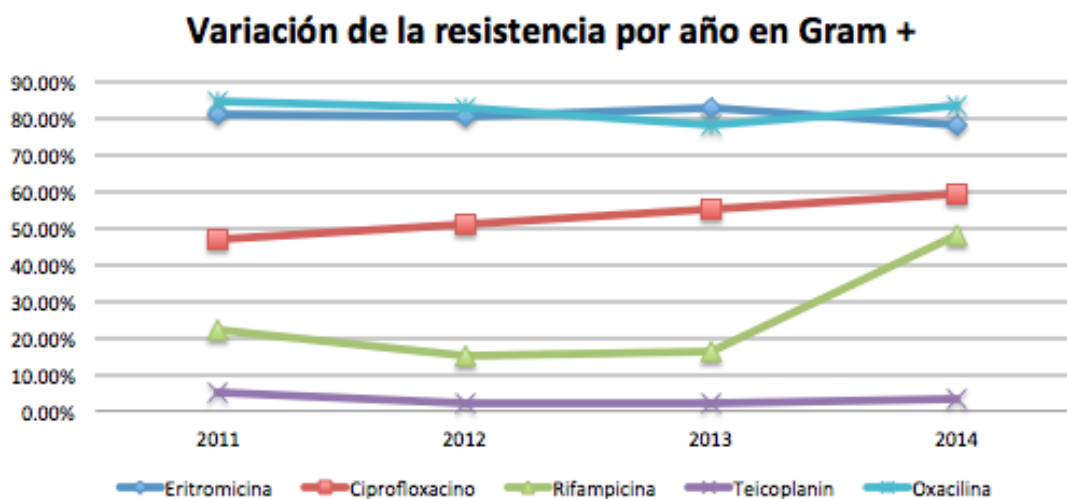


Gráfico 2. Resistencia antimicrobiana de acuerdo al año en microorganismos Gram Positivos

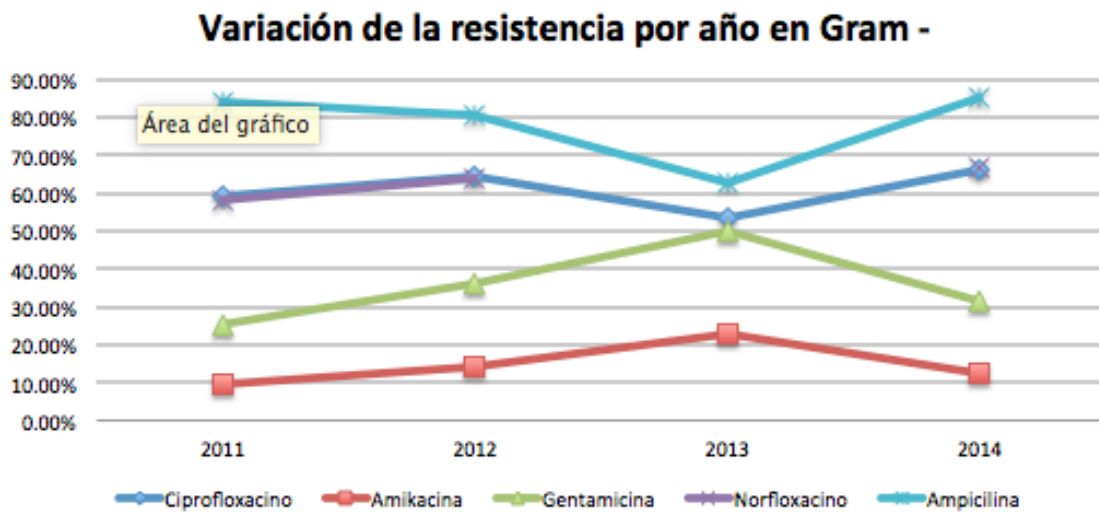


Tabla 5. Susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos aislados durante el periodo 2011-2014

Microorganismo	Amoxicilina-Ácido clavulánico			Ampicilina			Aztreonam			Cefalotina			Cefepime			Cefotaxima			Ceftriaxona			Ciprofloxacino			Clindamicina		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Gram Positivos																											
Enterococcus spp				44		56																9	11	75			
Staphylococcus aureus																						143	17	186	118	6	190
Staphylococcus coagulasa negativo																						5	4	7	2		15
Staphylococcus epidermidis																						737	197	576	451	29	806
Staphylococcus haemolyticus																						2	3	7	4		9
Staphylococcus hominis																						8	4	7	7	1	10
Staphylococcus saprophyticus																						103	3	50	55	8	59
Streptococcus spp				19		16							17			19		14	29		5				31	3	3
Streptococcus pneumoniae																							1		2		6
Gram negativos																											
Acinetobacter spp													7	5	28	2	8	64	10	8	104	30	4	88			
Acinetobacter baumannii													3		9			4		2	24	4	4	18			
Citrobacter spp		5	36	4	4	59	15	4	27			1		7	17	6	7	31	34	3	31	25	1	45			
Enterobacter spp	3	12	70	5	5	140	29	5	98	3		5	17	5	16	3	9	80	87	17	119	103	23	100			
Enterobacter aerogenes						4	20	4	18	2		2	14	5	15	17	2	6	27		28	33	5	13			
Escherichia coli				698		3158																1518	70	2587			
Klebsiella spp	19	68	165	4	3	356	60	12	195	2		8	11	15	95	25	29	219	129	40	216	126	33	244			
Klebsiella pneumoniae						6	10		6	5	1	5	3	8	10	6		2	13	1	13	17	1	10			
Pseudomona aeruginosa							91	38	154				36	4	31							132	14	180			
Proteus spp	5	3	3	16		21	9		2				1	4		5	1	7	25	2	9	23	2	13			
Proteus mirabilis	11	8		11		39	17	5	7	1	1	3	1	10	11	6	3	18	32	3	28	26	2	33			
Salmonella typhi				22	4	2				2						13			22			35		2			
Serratia spp			1			2	1		2			9				1	1	9	1		12	12		1			

*S: sensible, I: intermedio, R: resistente

Tabla 6. Susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos aislados durante el periodo 2011-2014

Microorganismo	Cloranfenicol			Colistina			Eritromicina			Estreptomicina			Gentamicina			Imipenem			Levofloxacino			Linezolid			Meropenem		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Gram positivos																											
Enterococcus spp			2				15	19	103	3		17	20	2	20				1	3	20	1			48	6	8
Staphylococcus aureus	284		12				123	10	215				44	4	30									12	2	2	
Staphylococcus coagulasa negativo	7		3					2	15				3		5									1			
Staphylococcus epidermidis	1123	7	222				204	65	1267				225	18	172			2						32	1	2	
Staphylococcus haemolyticus	3						2	1	10				2		8									1			
Staphylococcus hominis							3	2	14				7	1	10									4			
Staphylococcus saprophyticus	108		33				36	11	112				55	6	11									48	1	2	
Streptococcus spp	41	1	1				52	3	14									4		1							
Streptococcus pneumoniae	10						2	5										3	1								
Gram negativos																											
Acinetobacter spp												19	1	29	12	1	69										
Acinetobacter baumannii												5	1	7	8		6										
Citrobacter spp	2											31		31	33	10	5							56	3	8	
Enterobacter spp	4											95	1	87	110	37	11							48	17	83	
Enterobacter aerogenes												4		7	46	3	2							1			
Escherichia coli	41	1	5									2763	344	576	1497	138	44	4					3503	74	253		
Klebsiella spp	8		6									191	4	155	203	74	15	2					112	43	207		
Klebsiella pneumoniae	2											7		9	29		1						1		2		
Pseudomona aeruginosa				51		2						81	3	143	191	50	93										
Proteus spp												24		12	5	6								4	3	30	
Proteus mirabilis	1		5									27	1	22	19	7	10									51	
Salmonella typhi	24		2									5												2			
Serratia spp												2		4										1			

*S: sensible, I: intermedio, R: resistente

Tabla 7. Susceptibilidad antimicrobiana de microorganismos aislados durante el periodo 2011-2014

Microorganismo	Nitrofurantoina			Norfloxacino			Oxacilina			Penicilina			Piperacilina-Tazobactam			Rifampicina			Teicoplanina			Tetraciclina			Vancomicina		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Gram positivo																											
Enterococcus spp	48	6	8		2	27						2				22	14	56	101	6	30	24	4	43	45	30	55
Staphylococcus aureus	12	2	2				42		311	11		109				273	29	30	320	1		8	3	8			
Staphylococcus coagulasa negativo	1						3		14							4	7	2	7								
Staphylococcus epidermidis	32	1	2			1	333		1187	5		108				1238	43	234	1464	7	9	22	18	7			
Staphylococcus haemolyticus	1						2		11			1				3	5	5	3								
Staphylococcus hominis	4						2		12							17	2				2						
Staphylococcus saprophyticus	48	1	2				8		129	7		27				133	1	15	147	3		49	1	2			
Streptococcus spp										18		3									2	1	16	66			4
Streptococcus pneumoniae							1		4			1				3			7			1					
Gram negativos																											
Acinetobacter spp															9							1	5				
Acinetobacter baumannii																											
Citrobacter spp	56	3	8	21	2	44																					
Enterobacter spp	48	17	83	71	5	72																					
Enterobacter aerogenes	1														2												
Escherichia coli	3503	74	253	1430	61	2315																				1	
Klebsiella spp	112	43	207	113	25	220																					
Klebsiella pneumoniae	1		2										1														
Pseudomona aeruginosa				60		120							125	65	70												
Proteus spp	4	3	30	22	1	15																					
Proteus mirabilis			51	21	3	26							1														
Salmonella typhi	2																										
Serratia spp	1					1																					

*S: sensible, I: intermedio, R: resistente